

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ АДАЛИМУМАБОМ И АЗАТИОПРИНОМ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

Полетова А.В., Шапина М.В., Халиф И.Л., Варданян А.В.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва
(директор – чл.-корр. РАН, профессор Ю.А.Шелыгин)

ВВЕДЕНИЕ. Среди пациентов с болезнью Крона (БК) проведение операции требуется приблизительно 75% пациентов в связи с осложненным течением БК. Хирургическое лечение не избавляет от данного заболевания. Вопрос о назначении соответствующей терапии для профилактики послеоперационного рецидива БК до настоящего времени остается открытым. Целью настоящего исследования стало сравнение иммуносупрессивной и биологической терапии в качестве послеоперационной противорецидивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование был включен 91 пациент с БК, оперированный в условиях ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н.Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2010 по 2017 гг. Из исследования исключены пациенты, у которых в исходе хирургического лечения оставались признаки активности воспаления в оставшихся отделах кишечника. После хирургического вмешательства пациенты были рандомизированы на 3 группы. В первой группе противорецидивная терапия в дальнейшем проводилась азатиоприном, во второй – адалимумабом, в третьей группе пациенты получили комбинированную терапию азатиоприном и адалимумабом. Клиническая, эндоскопическая и лабораторная оценка активности заболевания проводилась через 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Всего в течение года противорецидивной терапии азатиоприном, адалимумабом или комбинацией этих препаратов, рецидивы возникли у 17 пациентов (17/83, 20%). Статистически значимых отличий между группами ни на одном из этапов оценки получено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные в проведенном исследовании данные позволяют сделать вывод о том, что частота обострений БК на фоне послеоперационной противорецидивной терапии не зависит от конкретного препарата, а также от демографических и анамнестических параметров.

[Ключевые слова: болезнь Крона, рецидив, терапия, адалимумаб, азатиоприн]

THE EFFICIENCY OF POSTOPERATIVE PREVENTIVE TREATMENT BY ADALIMUMAB AND AZATHIOPRINE IN CROHN'S DISEASE

Poletova A.V., Shapina M.V., Khalif I.L., Vardanyan A.V.
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

INTRODUCTION. About 75% of patients with Crohn's disease (CD) required surgery due to the complications of CD. Surgical treatment does not cure this disease. The question of appropriate therapy for the prevention of postoperative recurrence of CD remains open until now. The purpose of this study was to compare immunosuppressive and biological therapy as a postoperative preventive therapy.

MATERIALS AND METHODS. 91 patients with CD who underwent surgery in the A.N. Ryzhykh State Scientific Center for Coloproctology of the Ministry of Health of Russian Federation from 2010 to 2017 were included in the study. Patients who had inflammation in the remaining areas of the intestine in the outcome of surgical treatment were excluded from the study. After surgery, patients were randomized into 3 groups. In the first group preventive therapy was carried out with azathioprine, in the second group with adalimumab, in the third group, patients received combination therapy with azathioprine and adalimumab. Clinical, endoscopic and laboratory assessment of disease activity was conducted at 3, 6 and 12 month after the surgery.

RESULTS. During one year of preventive therapy with azathioprine, adalimumab, or a combination of this medications, relapse occurred in 17 patients (17/83, 20%). There were no statistically significant differences between the groups in any of the stages of evaluation.

CONCLUSION: The data obtained in the study allow to conclude that the frequency of relapses of CD on postoperative preventive therapy does not depend on the specific drug, as well as on demographic and anamnestic parameters.

[Key words: Crohn's disease, relapse, treatment, adalimumab, azathioprine]

**Адрес для переписки: Полетова А.В., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,
ул. Саляма Адила, д. 2, г. Москва, 123423; e-mail: poletova35@gmail.com**

ВВЕДЕНИЕ

Хирургические вмешательства до сих пор являются распространенным методом в лечении болезни Крона, несмотря на достаточное количество иммуносупрессивных и биологических препаратов, используемых в качестве противорецидивной

терапии. Операции требуют порядка 75% пациентов в связи с осложненным течением БК [1,2,5-8]. Хирургическое лечение не избавляет от данного заболевания. После резекции участка пораженной кишки, часто возникает эндоскопический рецидив в сформированном анастомозе или вблизи него [3]. В случае неадекватного лечения эндоскопический

рецидив трансформируется в клинический, что приводит к повторным операциям почти в 50% случаев [4,9,10]. Вопрос о назначении соответствующей терапии для профилактики послеоперационного рецидива БК до настоящего времени остается открытым. Согласно данным литературы, тиопурины более эффективны по сравнению с плацебо для профилактики послеоперационных рецидивов БК [11]. Полученные данные о рутинном применении тиопуринов для профилактики послеоперационных рецидивов БК неоднородны и не являются общепризнанными. Применение биологических препаратов показано при осложненном течении БК, предшествовавшем операции, а также неэффективной иммуносупрессивной терапии, проводимой до нее. Стратификация риска рецидива играет ключевую роль в послеоперационном лечении. Исходные доказательства для профилактики препаратами анти-ФНОа у пациентов со средним и высоким рисками заболевания ограничены, однако перспективны. К группе среднего риска относятся пациенты с длительностью заболевания менее 10 лет, однократным хирургическим вмешательством, протяженной стриктурой или протяженным воспалением. К пациентам с высоким риском послеоперационного рецидива относятся те, которые имеют пенетрирующую форму заболевания, более двух оперативных вмешательств, курильщики [4]. Первоначальные результаты свидетельствуют о том, что инфликсимаб значительно превосходит плацебо в отношении предотвращения эндоскопического [9,1% vs 84,6%], клинического и гистологического послеоперационного рецидива БК [12]. Адалimumаб также, по-видимому, очень эффективен в данной ситуации, хотя подтверждающие данные вытекают из ограниченных исследований для его использования как часть лечебной тактики [13,14]. Анти-ФНОа препараты, несомненно, изменили многие парадигмы в лечении БК, но их возможное превосходство над тиопуринами в профилактике послеоперационных рецидивов не было напрямую протестировано [15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования стало сравнение иммуносупрессивной и биологической терапии в качестве послеоперационной противорецидивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено пилотное ретроспективное исследование, в которое был включен 91 пациент с БК, опе-

рированный в условиях ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2010 по 2017 гг.

Из исследования исключены пациенты, у которых в исходе хирургического лечения оставались признаки активности воспаления в оставшихся отделах кишечника.

После хирургического вмешательства пациенты были рандомизированы на 3 группы. В первой группе противорецидивная терапия в дальнейшем проводилась азатиоприном в дозе 2 мг/кг массы тела, во второй – адалimumабом в стандартном режиме дозирования: индукционный курс – 160 мг-80 мг-40 мг через 2 недели и далее поддерживающая терапия каждые 2 недели в дозе 40 мг подкожно. В третьей группе пациенты получали комбинированную терапию азатиоприном и адалimumабом в указанных дозировках.

Клиническая, эндоскопическая и лабораторная оценка активности заболевания проводилась через 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства. Клинико-лабораторная оценка производилась на основании критериев Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России (Табл. 1).

Эндоскопическая активность определялась по простой эндоскопической шкале SES-CD (Табл. 2).

Для оценки активности воспаления использовались данные, приведенные в таблице 3.

Активность воспалительного процесса по SES-CD оценивается следующим образом: 0-2 балла – ремиссия; минимальная активность – 3-6 баллов; умеренная активность 7-15 баллов; высокая активность >16 баллов.

При выявлении умеренной активности заболевания при наличии эндоскопического индекса более 7 пациентам назначалась оптимизация терапии или смена биологического препарата.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ StatSoft Statistica 10. Для проверки на нормальность распределения использовался теста Шапиро-Уилка. Для непараметрических данных при сравнении групп использовался критерий Пирсона. Для оценки множественной корреляции применялся точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составил 30,6 лет. Средняя продолжительность течения заболевания до момента операции – 4,7 лет. Мужчин в настоящем исследовании было в 2 раза больше, чем женщин (м:ж = 56:35 = 62%:38%).

По протяженности поражения более чем у поло-

Таблица 1. Тяжесть атаки по критериям Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России [3].

Критерий	Степень тяжести атаки		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Средняя частота стула/сутки за последние 3 дня	Менее 4	4-6	7 и более
Боль в животе	Отсутствует или незначительная	Умеренная	Сильная
Лихорадка	Отсутствует	<38 °С	>38 °С
Тахикардия	Отсутствует	<90 уд./мин	>90 уд./мин
Снижение массы тела	Отсутствует	<5%	5% и более
Гемоглобин	>100 г/л	90-100 г/л	<90 г/л
СОЭ	Норма	<30 мм/ч	>30 мм/ч
Лейкоцитоз	Отсутствует	Умеренный	Высокий с изменением формулы
СРБ	Норма	<10 г/л	>10 г/л
Гипопротеинемия	Отсутствует	Незначительная	Выраженная
Внекишечные проявления (любые)	Нет	Есть	Есть
Кишечные осложнения (любые)	Нет	Есть	Есть

Таблица 2. Простая эндоскопическая шкала болезни Крона (SES-CD) [16].

Критерии	0	1	2	3
Размер язв (см)	–	Афты (0,1-0,5)	язвы (0,5-2,0)	Большие язвы
Протяженность язвенных поражений	–	<10%	10-30%	>30%
Воспаление	Невоспаленные сегменты	<50%	50-75%	>75%
Стенозирование	Нет	Единичное, проходимо	Множественное, проходимо	Нет проходимости

Таблица 3. Оценка простой эндоскопической шкалы болезни Крона

	Подвздошная кишка	Восходящая ободочная	Поперечная ободочная	Нисходящая ободочная	Прямая кишка	Итого
Размер язв	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	+
Протяженность язвенных поражений	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	+
Воспаление	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	+
Стенозирование	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	+
						=Σ

n – сумма всех пораженных сегментов SES-CD = $\Sigma - 1,4 \times n$

Таблица 3. Клинико-демографические параметры исследуемой выборки пациентов

Параметр		Значение
Возраст		30,6 лет
Длительность течения заболевания		4,7 лет
Пол	Мужчины	56 (62%)
	Женщины	35 (38%)
Протяженность поражения	Терминальный илеит	31 (34%)
	Илеоколит	55 (60%)
	Колит	5 (6%)
Перианальные поражения		32 (35%)

вины больных установлен илеоколит (60%, $n=55$), у трети пациентов – терминальный илеит (34%, $n=31$), у остальных пациентов – колит (6%, $n=5$). Перианальные поражения выявлялись у трети пациентов (35%, $n=32$). (Табл. 3).

Илеоцекальная резекция (ИЦР) была выполнена 33% пациентов ($n=30$), комбинированная ИЦР –

40% пациентов ($n=36$), другие виды резекций – 27% пациентов ($n=24$).

До хирургического вмешательства 20 (22%) пациентов базисную терапию не получали, 21 (23%) пациент получал терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), из них 6 (7%) пациентов – в комбинации с глюкокортикостероидами

Таблица 4. Консервативная терапия и хирургическое лечение у исследуемых больных

Параметр	Значение	
Препараты базисной терапии	5-АСК [+ГКС]	21 (23%) [6 (7%)]
	Азатиоприн [+ анти-ФНО]	36 (40%) [3 (3%)]
	Анти-ФНО	7 (8%)
	ГКС	4 (4%)
	Метронидазол	1 (1%)
	ГКС+метронидазол	2 (2%)
	Терапию не получали	20 (22%)
Вид хирургического вмешательства	ИЦР	30 (33%)
	Комбинированная ИЦР	36 (40%)
	Другие виды резекций	24 (27%)

(ГКС). Терапию азатиоприном получали 36 (40%) пациентов, из них в комбинации с анти-ФНО препаратами – 3 (3%) пациента. Монотерапию анти-ФНО препаратами получали 7 (8%) пациентов. Монотерапию ГКС получали 4 (4%) пациента, метронидазолом – 1 (1%) пациент, комбинацию ГКС с метронидазолом – 2 (2%) пациента (Табл. 4). 1 пациент от дальнейшего участия в исследовании отказался. Из оставшихся 90 пациентов в первую группу вошло 52 (57%) пациента, во вторую – 15 (17%) пациентов, в третью – 23 (26%) пациента. Все три группы пациентов были оценены на наличие отличий по ряду параметров: полу, возрасту пациентов, длительности течения заболевания, протяженности поражения, наличию перианальных проявлений БК, характеру хирургического вмешательства, проводимой ранее терапии. Ни по одному из параметров статистически значимых отличий в группах не выявлено.

Через 3 месяца было проведено контрольное обследование 83 пациентам, 7 пациентов на обследование не явились, в связи с чем были исключены из дальнейшего анализа. Из 83 пациентов во всех трех группах рецидив БК выявлен только у 1 пациента из группы комбинированной терапии (1/20, 5%). Через 6 месяцев терапии контрольное обследование прошли 82 пациента, из которых рецидивы

были выявлены у 1 пациента, получавшего азатиоприн, (1/52, 2%), и 2 пациентов, получавших комбинированную терапию (2/19, 9%). Через 12 месяцев контрольное обследование было выполнено 74 пациентам, из которых у 13 были выявлены рецидивы БК: у 9 пациентов, получавших азатиоприн, (9/47, 19%), 2 пациентов, получавших адалимумаб, (2/10, 13%), и 2 пациентов, получавших комбинированную терапию (2/17, 9%). Всего в течение года противорецидивной терапии азатиоприном, адалимумабом или их комбинацией, рецидивы возникли у 17 пациентов (17/83, 20%). Статистически значимых отличий между группами ни на одном из этапов оценки получено не было. Результаты представлены на рисунке 1.

При пересчете на всю выборку статистически значимые отличия ($p < 0,05$) получены через 12 месяцев терапии (Рис. 2): в группе пациентов, получавших азатиоприн, частота рецидивов была выше, чем в двух других группах. Однако, учитывая, что группы пациентов заметно отличались по числу пациентов, интерпретировать эти данные сложно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в проведенном исследовании данные



Рисунок 1. Частота рецидивов БК на фоне послеоперационной противорецидивной терапии по группам



Рисунок 2. Частота рецидивов БК на фоне послеоперационной противорецидивной терапии в общей выборке пациентов

позволяют сделать вывод о том, что частота обострений БК на фоне послеоперационной противорецидивной терапии не зависит от конкретного препарата, а также от демографических и анамнестических параметров. Она не зависит и от успеха проводимой ранее терапии в случае отсутствия признаков воспаления в кишечнике по итогам хирургического лечения. Так как хирургическое лечение не избавляет от данного заболевания, всем больным после резекции кишки по поводу БК необходимо назначение противорецидивной терапии. В исследовании POCER было показано, что мониторингирование больных в послеоперационном периоде с помощью эндоскопии и лабораторного маркера кальпротектина позволяет своевременно оценить эффективность противорецидивного лечения и при необходимости оптимизировать его [14]. Поэтому, несмотря на то что у пациентов с БК применение адалимумаба в сочетании с азатиоприном кажется более эффективным вариантом лечения, назначение такой терапии, преимущественно, после выполнения ИЦР и отсутствии признаков активного воспаления, не оправдано и может быть скорректировано при адекватном контроле. Для более объективного анализа послеоперационной противорецидивной терапии необходимо проведение дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варданян, А.В. Илеостомия и ее эффективность при осложненных формах болезни Крона толстой кишки / А.В.Варданян, Ю.А.Шельгин, В.Н.Кашников и соавт. // Вестник Северо-Западного гос.мед. университета им.И.И.Мечникова. – 2012. – т. 4. – № 3. – с. 19-23.
2. Воробьев, Г.И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника/Г.И.Воробьев, И.Л.Халиф // М.: Миклош, 2008. – с. 309.
3. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. / В.Т.Ивашкин, Ю.А.Шельгин, И.Л.Халиф и соавт. // Колопроктология. – 2013. – № 3 (45) (приложение). – с. 22-34.
4. Халиф, И.Л. Противорецидивная терапия болезни Крона в послеоперационном периоде (обзор литературы). / И.Л.Халиф, А.В.Варданян, М.В.Шапина и соавт. // Колопроктология. – 2017. – № 3 (61). – с. 63.
5. Dignass, A. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. // A.Dignass, G.Van Assche, J.O. Lindsay et al. // J. Crohns Colitis. – 2010. – 4. – p. 28-62.
6. Cosnes, J. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. / J.Cosnes, I.Nion-Larmurier, L.Beaugerie et al. // Gut. – 2005. – № 54. – p. 237-241.
7. Chatu, S. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. // S.Chatu, V.Subramanian, S.Saxena et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2014. – 109. – № 34. – p. 35.
8. Bernell, O. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. / O.Bernell, A.Lapidus, G.Hellers. // Ann. Surg. – 2000. – № 231. – p. 38-45.
9. Pascua, M. Meta-analysis: factors predicting postoperative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. / M.Pascua, C.Su, J.D.Lewis et al. // Aliment Pharmacol. Ther. – 2008. – № 28. – p. 545-56.
10. Freeman, H.J. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. / H.J.Freeman. // World J. Gastroenterol. – 2014. – № 20. – p. 31-36.
11. Peyrin-Biroulet, L. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. / L.Peyrin-Biroulet, P.Deltenre, S.Ardizzone et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – № 104. – p. 2089-2096.
12. Jones, G.R. Systematic review: the use of thiopurines or anti-TNF in post-operative Crohn's disease maintenance—progress and prospects / G.R.Jones, N.A.Kennedy, C.W.Lees et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2014. – № 39. – p. 1253-1265.
13. Savarino, E. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled trial. // E.Savarino, G.Bodini, P.Dulbecco et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – № 108. – p. 1731-1742.
14. De Cruz, P. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients—a POCER study analysis. // P.De Cruz, M.A.Kamm, A.L.Hamilton et al. // Aliment Pharmacol. Ther. – 2015. – № 42. – p. 867-879.
15. López-Sanromán, A. Adalimumab vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A GETECCU Randomised Trial // A.López-Sanromán, A.Isabel Vera-Mendoza, A.Eugeni Domènech et al. // Journal of Crohn's and Colitis. – 2017. – p. 1293-1301.
16. Daperno, M. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's Disease: the SES-CD. / M.Daperno, G.D'Haens, G.Van Assche // Gastrointest. Endosc. – 2004. – № 60. – p. 505-512.