

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-2-86-93>



Опыт применения упадацитиниба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики (объединенные данные)

Князев О.В.¹, Белоусова Е.А.², Выкова Б.А.³, Каграманова А.В.¹,
Ломакина Е.Ю.², Бахтина Ю.В.³, Сергеева К.А.³, Тишаева И.А.⁴

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы (ш. Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия)

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ) (пр-т Мира, д. 61/2, г. Москва, 129090, Россия)

³ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адия, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

⁴АО «Центральная поликлиника на Ленинградке» (1-я Аэропортовая ул., д. 5, г. Москва, 125319, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: оценить эффективность и безопасность упадацитиниба (УПА) — перорального селективного ингибитора янус-киназы 1 (JAK1) в реальной клинической практике при лечении язвенного колита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: с 2021 по 2023 г.г. в рамках мультицентрового, проспективного, открытого, неконтролируемого исследования, под наблюдением находилось 46 пациентов с среднетяжелым и тяжелым язвенным колитом (ЯК), из них 16 (34,8%) мужчин и 30 (65,2%) женщин, средний возраст составил $34 \pm 3,1$ года. Внекишечные проявления (ВКП) с поражением суставов и кожи изначально отмечены у 7/46 (3,2%) больных. Показанием к назначению УПА были: резистентность к терапии глюкокортикоидами (ГК), неэффективность ранее проводимой базисной терапии и терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Оценка эффективности проводилась с помощью индекса Мейо, эндоскопического индекса Schroeder, а также динамики изменения показателей гемоглобина, СРБ и СОЭ. УПА назначали в соответствии с инструкцией по применению: 45 мг для индукции и 15/30 мг/день для поддерживающей терапии. Критериями оценки служили: частота наступления раннего первичного клинического ответа в течение 1 недели, частота достижения клинического ответа/ремиссии и эндоскопического ответа/ремиссии, динамика ВКП и частота нежелательных явлений (НЯ) после индукционного курса длительностью 8 недель и поддерживающей терапии через 48 недель.

РЕЗУЛЬТАТЫ: все 46 пациентов, включенных в исследование, завершили индукционный курс УПА в течение 8 недель. Ранний клинический ответ в течение 1 недели с сокращением частоты стула до 3 раз и менее, исчезновением крови в стуле был зарегистрирован у 25 (54,3%) пациентов. После окончания индукционного курса у 34 (73,9%) пациентов отмечена клиническая ремиссия, у 3 (6,5%) пациентов достигнут клинический ответ, в 9 (19,6%) случаях клиническая активность сохранялась. Нормализация СРБ и СОЭ и эндоскопическая ремиссия выявлены у 24 (52,2%) пациентов, в 9 случаях констатирована первичная неэффективность с сохранением умеренной и выраженной активности воспалительного процесса. К моменту окончания индукционного курса отмечено уменьшение выраженности ВКП у 4/7 (57,1%) пациентов. Из НЯ зарегистрирован 1/46 (0,46%) случай герпес zoster, что послужило причиной отмены препарата в рамках индукционного курса. Результаты поддерживающей терапии УПА на 48 неделе были оценены у 16 пациентов. Клиническая ремиссия в течение года терапии сохранялась в 14/16 (87,5%), при этом 11/16 (68,7%) из них получали УПА в поддерживающей дозировке УПА 30 мг в день, а 3/16 (31,3%) пациента — 15 мг в день. В 2/16 (12,5%) случаях отмечено сохранение клинической активности. У 10/16 (62,5%) пациентов отмечена эндоскопическая ремиссия, что выражалось в снижении эндоскопического индекса Schroeder до 1 и менее баллов, при этом 8 пациентов получали поддерживающую дозу препарата 30 мг в день, 2 пациента — 15 мг в день. У остальных пациентов в 4/16 (25%) (3 — УПА 30 мг, 1 — УПА 15 мг) случаях отмечена минимальная активность воспаления, у 2/16 (12,5%) (УПА 15 мг) — умеренная активность.

ВЫВОДЫ: в реальной практике УПА позволяет достичь раннего клинического ответа, клинической и эндоскопической ремиссии уже после индукции при хорошей переносимости и безопасности у пациентов ЯК с неэффективностью кортикостероидов и ГИБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, упадацитиниб

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ФИНАНСИРОВАНИЕ: источники финансирования отсутствуют

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Князев О.В., Белоусова Е.А., Выкова Б.А., Каграманова А.В., Ломакина Е.Ю., Бахтина Ю.В., Сергеева К.А., Тишаева И.А. Опыт применения упадацинитоба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики (объединенные данные). *Колопроктология*. 2025; т. 24, № 2, с. 86–93. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-2-86-93>

Experience with upadacitinib using in treatment of ulcerative colitis in real clinical practice (pooled data)

Oleg V. Knyazev¹, Elena A. Belousova², Bella A. Vyкова³,
Anna V. Kagramanova¹, Ekaterina Yu. Lomakina², Yulia V. Bakhtina³,
Kristina A. Sergeeva³, Irina A. Tishaeva⁴

¹Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov (sh. Entuziastov, 86, Moscow, 111123, Russia)

²Moscow Regional Research and Clinical Institute (Prospect Mira, 61/2, Moscow, 129090, Russia)

³Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

⁴Central polyclinic on Leningradka (1-st airport street 5, Moscow, 125319, Russia)

ABSTRACT AIM: to evaluate the efficacy and safety of Upadacitinib (UPA) — an oral selective janus-kinase 1 (JAK1) inhibitor in real clinical practice for the treatment of ulcerative colitis.

PATIENTS AND METHODS: in 2021-2023, as part of a multicenter, prospective, open, uncontrolled study, forty-six patients with mild-to-moderate ulcerative colitis (UC) were included (male: female ratio = 16:30, mean age 34 ± 3.1 years). Extraintestinal manifestation (EIM) initially was diagnosed in 7 patients (joints and skin). Indications for UPA administration were: resistance to corticosteroids, ineffectiveness of basic and previously biologics treatment. The effectiveness was evaluated using the Mayo score, the Schroeder endoscopic index, as well as dynamic of hemoglobin, CRP and ESR. UPA was prescribed in accordance with the instructions for use: 45 mg for induction and 15/30 mg for maintenance therapy. The evaluation criteria were: the frequency of early primary clinical response within 1 week, the rate of clinical response/remission and endoscopic response/remission, the changes of EIM and the rate of adverse events (AE) in 8 weeks of induction and in 48 weeks of maintenance treatment.

RESULTS: all patients completed the induction course of UPA for 8 weeks. Early clinical response within 1 week with reduction of stool movements to 3 or less per day, absence of blood in stool was achieved in 25 (54.3%) patients. Clinical remission developed in 34 (73.9%) and clinical response in 3 (6.5%) of patients at the end of induction. Normal CRP and ESR levels and endoscopic remission was detected in 24 (52.2%) of patients in 8 weeks. The severity of EIM at the end of induction decreased in 4/7 (57.1%). One case of herpes zoster was registered as serious AE with drug withdrawal within the induction. The results of UPA maintenance therapy at week 48 were assessed in 16 patients. Clinical remission was maintained in 14/16 (87.5%) patients, with 11/16 (68.7%) of them receiving UPA at a maintenance dose of 30 mg per day, and 3/16 (31.3%) patients receiving 15 mg per day. In 2/16 cases (12.5%), clinical activity was maintained. Endoscopic remission developed in 10/16 (62.5%) patients, which was expressed in a decrease in the endoscopic Schroeder index decreases to ≤ 1 points, with 8 patients receiving a maintenance dose of 30 mg per day, and 2 patients receiving 15 mg per day. In the remaining patients, 4/16 (25%) (3 — UPA 30 mg, 1 — UPA 15 mg) cases had mild inflammation, and 2/16 (12.5%) (UPA 15 mg) had moderate activity.

CONCLUSIONS: in real practice, UPA allows to achieve an early clinical response, clinical and endoscopic remission after induction with good tolerability and safety in UC patients who refractory to corticosteroids and biologics.

KEYWORDS: ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, upadacitinib

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Knyazev O.V., Belousova E.A., Vyкова B.A., Kagramanova A.V., Lomakina E.Yu., Bakhtina Yu.V., Sergeeva K.A., Tishaeva I.A. Experience with upadacitinib using in treatment of ulcerative colitis in real clinical practice (pooled data). *Koloproktologia*. 2025;24(2):86–93. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-2-86-93>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Выкова Бэлла Александровна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилья, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (968) 442-33-21; e-mail: vykova_ba@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Bella A. Vyкова, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: vykova_ba@gnck.ru

Дата поступления — 18.12.2024

Received — 18.12.2024

После доработки — 03.03.2025

Revised — 03.03.2025

Принято к публикации — 29.04.2025

Accepted for publication — 29.04.2025

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) — это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся диффузным иммунным воспалением слизистой оболочки толстой кишки и практически обязательным (95%) вовлечением в патологический процесс прямой кишки [1,2]. Несмотря на значительный арсенал лекарственных препаратов, лечение пациентов не всегда успешно, достижение краткосрочного и долгосрочного контроля активности заболевания остается сложной задачей, что снижает качество жизни пациентов [2,3,4]. Базисная терапия (аминосалицилаты, глюкокортикоиды, иммуносупрессоры), а также терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) примерно в 2/3 случаев неэффективна для индукции и поддержания ремиссии ЯК в течение первого года лечения [5,6,7,8], что определяет необходимость новых терапевтических возможностей. В терапевтическую линейку препаратов, применяемых для лечения ЯК кроме базисных препаратов и ГИБП с недавнего времени входит класс ингибиторов янус-киназ (JAK), блокирующих передачу патологических сигналов на внутриклеточном уровне [9]. Упадацитиниб (УПА) представляет собой пероральный низкомолекулярный препарат, селективно ингибирующий JAK1, обладающий быстрым эффектом, коротким периодом полувыведения и отсутствием иммуногенности [10], что отличает его от моноклональных ГИБП. Препарат одобрен для пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой ЯК и болезни Крона, с неэффективностью или непереносимостью базисных препаратов и ГИБП [11].

Для оценки эффективности и безопасности УПА при ЯК были проведены два ключевых регистрационных исследования U-ACHIEVE (UC1) и U-ACCOMPLISH (UC2) 8-недельного индукционного курса в дозе 45 мг/сутки и дальнейшее исследование U-ACHIEVE (UC3) для оценки поддерживающей терапии УПА в дозах 30 и 15 мг в день в течение 52 недель [11]. Результаты этих исследований продемонстрировали быстрый клинический ответ и возможность достижения клинической и эндоскопической ремиссии уже в период индукционного курса, а также во время поддерживающей терапии. Тем не менее, важно помнить, что реальные пациенты значительно отличаются от когорты больных, отбираемых в рандомизированные исследования по строгим критериям включения/исключения. Поэтому очень важно оценивать эффективность препаратов (в данном случае УПА) в условиях реальной клинической практики, в том числе для получения более полных данных по критериям отбора пациентов и определения профиля больных для лечения УПА.

ЦЕЛЬ

Оценка эффективности и безопасности перорального селективного ингибитора янус-киназы 1 (JAK1) в реальной клинической практике при лечении ЯК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Характеристика исследования: многоцентровое, проспективное, открытое, неконтролируемое исследование.

Характеристика пациентов: в анализируемую группу было включено 46 пациентов с активным ЯК, получавших терапию УПА в период с июня 2021 года по июнь 2023 года из 3 исследовательских центров: ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗ г. Москвы. Проводилась оценка демографических, клинических, лабораторных и эндоскопических данных. Были проанализированы следующие характеристики: тяжесть, протяженность и характер течения ЯК, эндоскопическая активность, наличие осложнений, наличие и тип внекишечных проявлений — (ВКП). Также было проанализировано предшествующее лечение (терапия препаратами 5-АСК, иммуносупрессорами, глюкокортикоидами, ГИБП). УПА назначали по стандартной схеме: для индукции по 45 мг в сутки в течение 8 недель, с последующим снижением дозы до поддерживающей (30 или 15 мг в сутки в зависимости от характера течения заболевания) [1]. Для оценки эффективности терапии применяли следующие критерии: ранний клинический ответ (уменьшение или исчезновение клинических симптомов после первой недели лечения); клинический ответ, клиническая ремиссия, динамика лабораторных показателей (гемоглобин, СОЭ, СРБ), динамика эндоскопической картины (ответ/ремиссия), динамика ВКП. Ответ на лечение оценивали как уменьшение числа баллов по шкале Мейо не менее чем на 30%. Отсутствие клинического улучшения, прекращение терапии УПА и проведение хирургического лечения определяли как неэффективность терапии.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.4 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное

распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me); нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении трех и более зависимых совокупностей использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма для количественных величин. Категориальные признаки сравнивали с критерием χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для визуализаций изменения количественных показателей в динамике проводилась иллюстрация с помощью диаграмм размаха.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Терапию УПА получали 46 пациентов, из которых было 30 (65,2%) женщин, средний возраст пациентов составил $34 \pm 3,1$ лет. Большинство пациентов, включенных в исследование (87,0%), имели непрерывный характер течения ЯК, распространенный (89,1%) воспалительный процесс, клиническую активность (тяжесть) заболевания по частичному индексу Мейо ≥ 6 баллов (54,3%), в то время как у остальных 45,7% индекс Мейо составлял 5 и менее баллов. У 82,6% пациентов была отмечена высокая эндоскопическая активность по Schroeder на момент начала терапии, а у 17,4% — умеренная и минимальная активность. Также у 7 (15,2%) пациентов были диагностированы ВКП: у 5 (10,9%) пациентов — в виде спондилоартрита с поражением позвоночника и/или периферических суставов, в 2 (4,3%) случаях установлено поражение кожи и слизистых (Табл. 1).

В таблице 2 представлены препараты, применявшиеся для лечения ЯК до включения пациентов в исследование. До начала исследования большинство пациентов получали препараты 5-АСК, иммуносупрессоры и глюкокортикоиды. Стероидозависимость отмечена у 45,7% пациентов, а резистентность к стероидной терапии — у 19,6%. Различные ГИБП ранее получали более половины пациентов, а именно 30 (65,2%) пациентов, из них у 21 больного — два или три препарата. Наиболее часто применялись ведолизумаб и инфликсимаб, 16 (34,8%) и 14 (30,4%) пациентов, соответственно. Основной причиной отмены препаратов была потеря терапевтического эффекта, реже — нежелательные явления (НЯ). Кроме того,

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов непосредственно перед включением в исследование

Table 1. Clinical characteristics of patients before inclusion in the study

Показатели	Все пациенты, N = 46
Пол	
Мужской	16 (34,8)
Женский	30 (65,2)
Возраст, лет	$34 \pm 3,1$
Характер течения заболевания	
Острое	1 (2,2)
Хроническое рецидивирующее	5 (10,9)
Хроническое непрерывное	40 (87,0)
Протяженность поражения	
Левостороннее	5 (10,9)
Тотальное	41 (89,1)
Эндоскопическая активность до начала терапии (Schroeder)	
Выраженная	38 (82,6)
Умеренная	4 (8,7)
Минимальная	4 (8,7)
Примесь крови в стуле до начала терапии	33 (71,7)
Индекс Мейо до начала терапии	$7,3 \pm 2,1$
Внекишечные проявления	7 (15,2)
Скелетно-мышечные проявления	5 (10,9)
Поражение кожи и слизистых	2 (4,3)

Таблица 2. Характеристика лечения непосредственно перед включением в исследование и причины отмены

Table 2. Characteristics of treatment before inclusion in the study

Препараты	Число больных, n (%)	Причина отмены
5-АСК	45 (97,8%)	
Иммуносупрессоры	25 (54,3%)	Неэффективность/НЯ
Глюкокортикоиды		
Стероидозависимость	21 (45,7%)	
Стероидорезистентность	9 (19,6%)	
ГИБТ		
Инфликсимаб	14 (30,4%)	Первичный неответ/потеря ответа
Адалimumаб	10 (21,7%)	Первичный неответ/потеря ответа
Голimumаб	4 (8,7%)	Первичный неответ/потеря ответа
Ведолизумаб	16 (34,8%)	Первичный неответ/потеря ответа
Устекинумаб	4 (8,7%)	Первичный неответ/потеря ответа
Тофацитиниб	8 (17,4%)	Первичный неответ/потеря ответа
Бионаивный пациент	16 (34,8%)	
Индукция системными ГК на момент начала терапии УПА	25 (54,3%)	

Таблица 3. Оценка раннего клинического ответа: динамика примеси крови в стуле
Table 3. Assessment of early clinical response: dynamics of blood in stool

Показатели	Этапы наблюдения			p
	До начала терапии	3 сутки	7 сутки	
Примесь крови в стуле	33 (71,7)	21 (45,7)	8 (17,4)	< 0,001

часть пациентов прекратила прием препаратов по административным причинам.

Таким образом, анализируемая группа представлена пациентами со среднетяжелым и тяжелым течением ЯК, с распространенным воспалительным процессом, высокой эндоскопической активностью, с наличием стероидозависимости/стероидорезистентности, а также неэффективностью ранее проводимой терапии, в том числе ГИБП. Всем пациентам был назначен УПА в индукционной дозировке 45 мг/сут.

Ранний ответ на проводимую терапию оценивался через одну неделю. В рамках оценки раннего ответа в динамике определяли такие клинические проявления как частота стула и наличие примеси крови. Примесь крови в течение первых 7 дней терапии исчезла у 25 (54,3%) пациентов, частота стула сократилась с 6 (4; 10) до 3 (3; 4) раз в сутки ($p < 0,001$ в обоих случаях) (Рис. 1, Табл. 3).

В рамках контроля эффективности индукционной терапии УПА проводилась оценка лабораторных данных на 8 неделе лечения. Анализ изменения уровня гемоглобина в динамике показал, что его медиана на момент начала терапии у пациентов составляла 106 (100; 123) г/л, что соответствует анемии легкой степени. В течение 7 дней лечения отмечена положительная динамика, и показатель составил 114 (101; 128) г/л. К моменту окончания индукционного курса отмечено статистически значимое повышение до 130 (123; 145) г/л и его нормализация по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$) (Рис. 2).

Что касается маркеров воспаления с контролем СОЭ и СРБ, медиана данных показателей на момент начала лечения превышала нормальные значения (38,5 (26; 51) мм/ч и 21,5 (10; 70) мг/л, соответственно). Примечательно то, что статистически значимое ($p < 0,001$) снижение этих показателей отмечено уже на 3-и сутки терапии. Так, СОЭ снизилось до 19,5 (10; 37) мм/ч и отмечено дальнейшее снижение показателя с достижением значения 12 (7; 18) мм/ч к моменту окончания индукционного курса (Рис. 3).

Уровень СРБ составил на 3-й день 5 (1; 13) мг/л, на 7-й день — 11,5 (5; 15) мг/л и через 8 недель от начала терапии имел нормальное среднее значение 3,6 (1; 4) мг/л ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем). Оценка данных лабораторных значений в динамике позволяет судить о снижении активности воспалительного процесса и нормализации лабораторных показателей (Рис. 4).

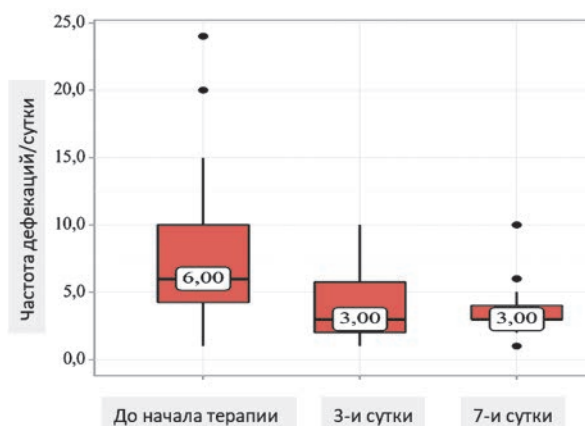


Рисунок 1. Диаграмма размаха, отражающая динамику изменения частоты стула.

Figure 1. Box plot illustrating the dynamics of stool frequency changes.

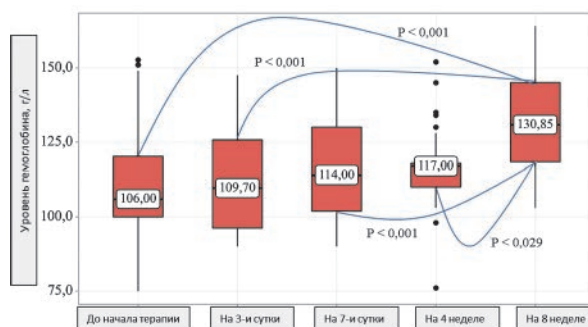


Рисунок 2. Диаграмма размаха, отражающая динамику изменения уровня гемоглобина в процессе лечения.

Figure 2. Box plot illustrating the dynamics of hemoglobin's level changes during treatment.

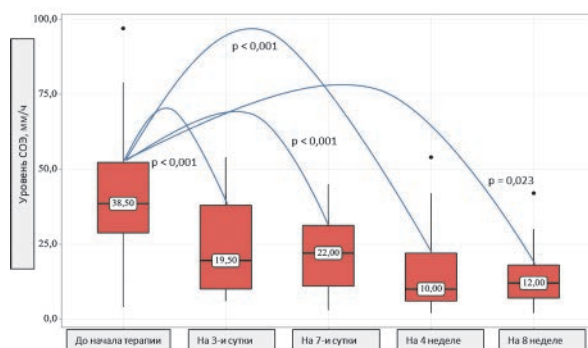


Рисунок 3. Диаграмма размаха, отражающая динамику изменения уровня СОЭ в процессе лечения.

Figure 3. Box plot illustrating the dynamics of ESR's level changes during treatment.

Все 46 пациентов завершили индукционный курс. В 34 (73,9%) случаях на 8 неделе терапии была отмечена клиническая ремиссия, 3 (6,5%) пациента достигли клинического ответа, у 9 (19,6%) — не выявлено положительной клинической динамики. Стоит отметить, что всем пациентам к моменту окончания индукционного курса проведено эндоскопическое исследование для оценки степени заживления слизистой оболочки толстой кишки. У большей части пациентов с клинической ремиссией на 8 неделе терапии (24 (52,2%) больных) была констатирована эндоскопическая ремиссия, у 13 (28,3%) сохранялась минимальная эндоскопическая активность. В 9 (19,6%) случаях констатирована первичная неэффективность, у 4 (8,7%) с сохранением умеренной активности и в 5 (10,9%) случаях — выраженной активности воспалительного процесса, что послужило причиной отмены терапии (Табл. 4).

Оценку клинической и эндоскопической эффективности поддерживающей терапии через 48 недель удалось провести у 16 пациентов, при этом 11 из них получали поддерживающую дозу 30 мг в день, а 5 пациентов получали 15 мг в день. У 10 (62,5%) из 16 пациентов отмечена эндоскопическая ремиссия, при этом 8 пациентов получали поддерживающую дозу препарата 30 мг в день, 2 пациента — 15 мг в день. У остальных пациентов в 4 (3 — УПА 30 мг, 1 — УПА 15 мг) случаях отмечена минимальная активность воспаления, у 2 (УПА 15 мг) — умеренная активность (Табл. 5).

На 8 неделе от начала терапии уменьшение выраженности ВКП отмечено у 4 из 7 пациентов. Важно отметить, что в целом пациенты препарат переносили хорошо. Причиной отмены препарата в рамках индукционного курса стали НЯ в виде герпес Zoster инфекции у 1 (2,2%) пациента.

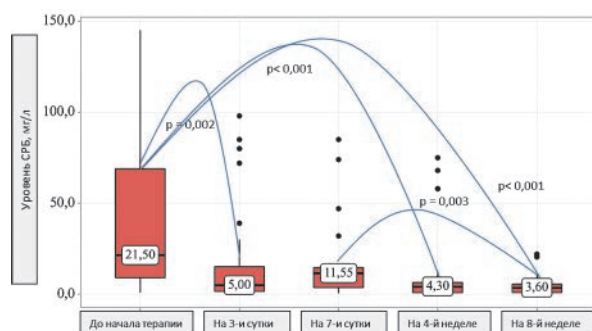


Рисунок 4. Диаграмма размаха, отражающая динамику изменения уровня СРБ в процессе лечения.

Figure 4. Box plot illustrating the dynamics of CRP's level changes during treatment.

Таблица 4. Клиническая и эндоскопическая оценка эффективности терапии через 8 недель

Table 4. Clinical and endoscopic evaluation of therapy effectiveness after 8 weeks

Показатели	Все пациенты, N = 46
Клиническая активность	
Клиническая ремиссия	34 (73,9)
Клинический ответ	3 (6,5)
Нет ответа	9 (19,6)
Эндоскопическая активность (по Schroeder)	
Эндоскопическая ремиссия	24 (52,2)
Минимальная активность	13 (28,3)
Умеренная активность	4 (8,7)
Выраженная активность	5 (10,9)

Таблица 5. Клиническая и эндоскопическая оценка эффективности терапии через 48 недель лечения

Table 5. Clinical and endoscopic evaluation of therapy effectiveness after 48 weeks of treatment

Показатели	Все пациенты (N = 16)	Терапия УПА 30 мг/сут. (N = 11)	Терапия УПА 15 мг/сут. (N = 5)
Клиническая активность			
Клиническая ремиссия	14 (87,5)	11 (100)	3 (60,0)
Нет ответа	2 (12,5)	0	2 (40,0)
Эндоскопическая активность (по Schroeder)			
Эндоскопическая ремиссия	10 (62,5)	8 (72,7)	2 (40,0)
Минимальная активность	4 (25,0)	3 (27,3)	1 (20,0)
Умеренная активность	2 (12,5)	0	2 (40,0)

ОБСУЖДЕНИЕ

Данная работа показала высокую эффективность УПА в лечении пациентов со стероидозависимостью/стероидорезистентностью, неэффективностью или непереносимостью различными группами ГИБП. У большей части пациентов был достигнут клинический ответ с уменьшением частоты стула до 3 и менее в сутки и исчезновением примеси крови уже в течение первой недели терапии. Быстрота достижения клинического и лабораторного ответа в нашем исследовании коррелирует с данными литературы [12,13,14], где наблюдалось значительное улучшение клинических проявлений ЯК на терапии по сравнению с плацебо уже на 3-и сутки приема препарата. Контроль лабораторных данных показал статистически значимое снижение показателей уже на ранних этапах терапии и сохранение достоверно низких уровней маркеров воспаления в течение всего индукционного курса, что сопоставимо с данными опубликованных исследований. Так, анализ наших данных показал, что исходный уровень СОЭ составлял 38,5 (26; 51) мм/ч, а к моменту окончания индукционного курса — 12 (7; 18) мм/ч, а СРБ — 21,5 (10; 70) мг/л (более 4 норм), через 2 месяца — 3,6 (1; 4) мг/л.

Положительная динамика с достижением клинической ремиссии отмечена у подавляющего большинства пациентов (73,9%) на момент окончания индукционного курса. Стоит отметить, что у 9 пациентов отмечена неэффективность терапии с сохранением клинической симптоматики, что потребовало смены тактики лечения с переключением на другой ГИБП. У половины пациентов к окончанию индукционного курса достигнута эндоскопическая ремиссия. При оценке эффективности поддерживающей терапии в течение 48 недель эндоскопическая ремиссия отмечена у 10 из 16 пациентов, у которых был осуществлен эндоскопический контроль. При этом наблюдался дозо-зависимый эффект, в частности сохранение эндоскопической ремиссии наблюдалось, в основном, у пациентов, получавших высокую поддерживающую дозу УПА 30 мг и только у 2 пациентов на дозировке УПА 15 мг. Это соответствует результатам, полученным в исследованиях по определению эффективности индукционной и поддерживающей терапии УПА (U-ACCHIEVE и U-ACCOMPLISH) [15]. Так, результаты исследования U-ACHIEVE показали более высокую частоту достижения клинической ремиссии на 52-й неделе у пациентов, получавших УПА в дозе 30 мг, чем УПА в дозе 15 мг (52% и 42%, соответственно). У всех пациентов с сохранением активности воспаления, получавших дозу УПА 15 мг, дальнейшая терапия продолжена с увеличением дозы препарата до 30 мг в день с дальнейшим динамическим контролем. У пациентов с активным воспалением, по данным контрольного обследования на терапии 30 мг УПА, констатирована его неэффективность и выставлены показания для смены терапии.

Данные анализа ВКП в нашем исследовании показывают, что наиболее распространенным проявлением на исходном уровне были суставные проявления, уменьшение выраженности которых отмечено в рамках индукционного курса на фоне УПА 45 мг. Ухудшение симптомов ВКП не отмечено на протяжении всего периода наблюдения.

Анализируя результаты по частоте и характеру НЯ, стоит отметить, что в нашем исследовании профиль безопасности был удовлетворительный. В различных клинических исследованиях [15,16,17] оценки эффективности УПА систематически демонстрируется профиль безопасности по различным критериям. К наиболее часто регистрируемым НЯ, описанным в литературе, относятся инфекции — опоясывающий герпес, что подтверждено данными сетевого мета-анализа [18], который показал, что в целом ингибиторы янус-киназ и УПА, в частности, в дозе 45 мг в день повышают риск опоясывающего герпеса и в качестве профилактики пациентам следует рекомендовать вакцинацию против опоясывающего герпеса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УПА представляет собой селективный ингибитор янус-киназы 1 типа для перорального применения, в настоящий момент одобренный для лечения ряда иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, включая ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, атопический дерматит, ЯК и БК. Представленные данные реальной клинической практики демонстрируют эффективность применения препарата для индукции и поддержания ремиссии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой ЯК с неэффективностью базисной терапии и терапии ГИБП. Лечение характеризуется быстрым наступлением клинического ответа и хорошей переносимостью. Необходимы дальнейшие исследования реальной практики для оценки выживаемости терапии с включением большего числа пациентов и более длительным периодом наблюдения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Выкова Б.А., Белоусова Е.А., Князев О.В.*

Сбор и обработка материала: *Сергеева К.А., Ломакина Е.Ю., Каграманова А.В., Бахтина Ю.В., Тишаева И.А.*

Статистическая обработка: *Сергеева К.А., Бахтина Ю.В.*

Написание текста: *Выкова Б.А.*

Редактирование: *Белоусова Е.А., Князев О.В.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Bella A. Vyкова, Elena A. Belousova, Oleg V. Knyazev*

Collection and processing of material: *Kristina A. Sergeeva, Ekaterina Yu. Lomakina, Anna V. Kagramanova, Yulia V. Bakhtina, Irina A. Tishaeva*

Statistical processing: *Kristina A. Sergeeva, Yulia V. Bakhtina*

Text writing: *Bella A. Vyкова*

Editing: *Elena A. Belousova, Oleg V. Knyazev*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Князев Олег Владимирович — д.м.н., профессор, зав. отделением патологии кишечника ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, ORCID 0000-0001-7250-0977

Белоусова Елена Александровна — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства Здравоохранения Московской области, руководитель отделения гастроэнтерологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, президент

Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, ORCID 0000-0003-4523-3337
Выкова Бэлла Александровна — к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0000-0003-1697-4670

Каграманова Анна Валерьевна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии кишечника ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, ORCID 0000-0002-3818-6205
Ломакина Екатерина Юрьевна — научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ORCID 0000-0002-7703-8328

Бахтина Юлия Владимировна — врач-гастроэнтеролог ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0009-0001-5114-937X

Сергеева Кристина Анатольевна — младший научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0009-0000-8634-731X
Тишаева Ирина Алексеевна — врач-гастроэнтеролог клиники доказательной проктологии «Алгоритм Здоровья», ORCID 0000-0003-2323-1883

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Oleg V. Knyazev — 0000-0001-7250-0977

Elena A. Belousova — 0000-0003-4523-3337

Bella A. Vyкова — 0000-0003-1697-4670

Anna V. Kagramanova — 0000-0002-3818-6205

Ekaterina Yu. Lomakina — 0000-0002-7703-8328

Yulia V. Bakhtina — 0009-0001-5114-937X

Kristina A. Sergeeva — 0009-0000-8634-731X

Irina A. Tishaeva — 0000-0003-2323-1883

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ungaro R, Mehandru S, Peyrin-Biroulet L. et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389:1756–1770.
2. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(1):10–44. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44) / Shelygin Y.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. (In Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44)
3. Rubin D, Ananthakrishnan N, Siegel C. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:384–413
4. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:769–784.
5. Sands B, Sandborn W, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381:1201–1214.
6. Feagan G, Rutgeerts P, Sands B, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369:699–710.
7. Sandborn W, Feagan G, Marano C. et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:85–95.
8. Sandborn W, Assche G, Reinisch W. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:257–65.e1–3.
9. Boland S, Sandborn W, Chang T. Update on Janus kinase antagonists in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43:603–617.
10. Parmentier M, Voss J, Graff C. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*. 2018;2:23.
11. Irani M, Fan C, Glassner K, et al. Clinical Evaluation of Upadacitinib in the Treatment of Adults with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC): Patient Selection and Reported Outcomes.

Clin Exp Gastroenterol. 2023 Mar 7;16:21–28. doi: [10.2147/CEG.S367086](https://doi.org/10.2147/CEG.S367086)

12. Loftus E, Colombel J, Takeuchi T, et al. Upadacitinib Therapy Reduces Ulcerative Colitis Symptoms as Early as Day 1 of Induction Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug;21(9):2347–2358.e6. doi: [10.1016/j.cgh.2022.11.029](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.11.029)

13. Ghosh S, Sanchez Gonzalez Y, Zhou W, et al. Upadacitinib treatment improves symptoms of bowel urgency and abdominal pain, and correlates with quality of life improvements in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2021;15:2022–2030.

14. Danese S, Tran J, D'Haens G, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy Improves Abdominal Pain, Bowel Urgency, and Fatigue in Patients With Ulcerative Colitis: A Post Hoc Analysis of Phase 3 Data. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Nov 2;29(11):1723–1729. doi: [10.1093/ibd/izad016](https://doi.org/10.1093/ibd/izad016)

15. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113–2128. doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)00581-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00581-5)

16. Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. *RMD Open*. 2023;9(1):e002735. doi: [10.1136/rmdopen-2022-002735](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002735)

17. Panes J, Loftus EJ, Lacerda A, et al. S37 efficacy and safety of upadacitinib maintenance therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease: U-ENDURE phase 3 results. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:S10. doi: [10.14309/01.ajg.0000897656.25080.34](https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000897656.25080.34)

18. Din S, Selinger CP, Black CJ, et al. Systematic review with network meta-analysis: Risk of Herpes zoster with biological therapies and small molecules in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2023;57:666–675.