

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-2-22-32>



Выживаемость терапии биосимилярами инфликсимаба и адалимумаба у пациентов с болезнью Крона

Александров Т.Л., Выкова Б.А., Игнатенко М.А., Белоус С.С., Сергеева К.А., Коргунова М.В.

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

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ: в настоящее время в лечении среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) активно используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Современная концепция постулирует необходимость достижения и поддержания стойкой ремиссии воспалительного процесса, и у таких пациентов этого можно добиться только путем назначения постоянной противоречивой терапии [1]. Соответственно, пациентам, имеющим показания к терапии ГИБП необходимо получать эти препараты многие годы. Конечно, в таких условиях, в первую очередь, встает вопрос не только о безопасности, но и выживаемости терапии также немаловажна. Под выживаемостью терапии ГИБП понимается время от назначения препарата до его отмены по любым причинам [2].

ЦЕЛЬ: оценить двухлетнюю выживаемость терапии биосимилярами инфликсимаба и адалимумаба у пациентов с болезнью Крона (БК).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: Оценка выживаемости проводилась путем анализа первичной медицинской документации (электронных историй болезни) пациентов с БК, которым была начата терапия адалимумабом или инфликсимабом в условиях гастроэнтерологического отделения с 2017 по 2019 гг. Всего в анализ включено 49 пациентов, получавших терапию инфликсимабом и 39 пациентов, получавших лечение адалимумабом. Анализовались основные клинико-демографические данные, результаты лабораторных (уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, альбумина, С-реактивного белка и фибриногена) и инструментальных (илеоколоноскопия, УЗИ кишечника, КТ-энтерография или МР-энтерография) исследований на момент начала терапии и в течение 2-х лет. Кроме того, анализировалась необходимость оптимизации терапии в этот период, частота и причины прекращения терапии. В рамках ретроспективного анализа нами был введен показатель «количество вовлеченных сегментов» (КВС). Под этим показателем мы подразумевали количество анатомических сегментов кишки, в которых определялся активный воспалительный процесс (двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, слепая кишка, восходящая кишка, поперечно-ободочная кишка, нисходящая кишка, сигмовидная кишка, прямая кишка).

РЕЗУЛЬТАТЫ: при оценке исходов у пациентов с БК, находившихся на терапии инфликсимабом в течение 2-х лет, значимо снижалась интенсивность воспалительного процесса. Количество вовлеченных в воспалительный процесс сегментов кишки и эндоскопическая активность значимо снижались в течение всех 2-х лет терапии ($p < 0,001$ для обоих показателей), значимо увеличивался уровень гемоглобина и альбумина плазмы ($p = 0,004$ и $p = 0,025$, соответственно). Медиана выживаемости терапии составила 19 (9;24) месяцев, и препарат был продолжен более 2-х лет у 44,9% пациентов. На фоне терапии адалимумабом у пациентов с БК отмечено значимое снижение всех показателей активности воспалительного процесса, а именно количества воспаленных сегментов кишки ($p < 0,001$), толщины кишечной стенки ($p < 0,001$), С-реактивного белка ($p < 0,001$). Медиана выживаемости терапии составила 24 (12;24) месяца, 55,1% пациентов продолжили получать терапию адалимумабом более 2-х лет. При этом, как на фоне терапии инфликсимабом, так и адалимумабом, увеличивалась частота осложнений БК ($p < 0,001$) за счет развития стриктур ($p < 0,001$). Это, вероятно, объясняется тем же заживлением трансмуральных язвенных дефектов с образованием рубцовой деформации кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: проведенный нами ретроспективный анализ собственного опыта ведения пациентов с БК, находящихся на терапии различными ГИБП, имеет, конечно, целый ряд ограничений, как и любое другое ретроспективное исследование. К таким ограничениям можно отнести, в первую очередь, «размытость» по времени контрольных точек обследования пациентов, отсутствие четких критериев оптимизации терапии или её смены. Однако это исследование позволило определить ряд перспективных для дальнейшего изучения клинико-анамнестических показателей, возможно имеющих значение в снижении выживаемости терапии, а также выявить группы пациентов, для которых, вероятно, терапия инфликсимабом или адалимумабом будет наилучшим вариантом лечения. Естественно, все выводы этого анализа должны быть подтверждены будущими хорошо спланированными проспективными исследованиями. В заключение можно сказать, что исследование предикторов высокой выживаемости ГИБП у пациентов с ВЗК довольно перспективно. По результатам нашего ретроспективного анализа определено несколько перспективных направлений для проведения проспективных исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Крона, выживаемость терапии, ГИБП, инфликсимаб, адалимумаб, БК

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ФИНАНСИРОВАНИЕ: источники финансирования отсутствуют

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Александров Т.Л., Выкова Б.А., Игнатенко М.А., Белоус С.С., Сергеева К.А., Коргунова М.В. Выживаемость терапии биосимилярами инфликсимаба и адалимумаба у пациентов с болезнью Крона. *Колопроктология*. 2025; т. 24, № 2, с. 22–32. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-2-22-32>

Survival of infliximab and adalimumab biosimilar therapy in patients with Crohn's disease

Timofei L. Aleksandrov, Bella A. Vyкова, Maria A. Ignatenko, Sofia S. Belous, Kristina A. Sergeeva, Maria V. Korgunova

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

ABSTRACT AIM: to evaluate the two-year survival of therapy with biosimilars of infliximab and adalimumab in patients with Crohn's disease (CD).

PATIENTS AND METHODS: survival was assessed by primary medical records (electronic medical records) of patients with CD who started on adalimumab or infliximab therapy in 2017-2019. Forty-nine patients who received infliximab therapy and 39 patients who received adalimumab therapy were included in the study. The main clinical and demographic data, laboratory tests (hemoglobin, leukocyte, platelet, albumin, C-reactive protein and fibrinogen levels) and instrumental checkup (ileocolonoscopy, intestinal ultrasound, CT enterography or MR enterography) at the time of therapy initiation and for 2 years were estimated. In addition, the need for therapy optimization during this period, the frequency and reasons for therapy discontinuation are assessed. In the context of the retrospective analysis, the "number of involved segments" (NIS) index was included. By this index, we meant the number of anatomical segments of the intestine to which the active inflammatory process was determined (duodenum, jejunum, ileum, cecum, ascending colon, transverse colon, descending colon, sigmoid colon, rectum).

RESULTS: in patients with infliximab for 2 years, the intensity of the inflammatory process significantly decreased. The number of intestinal segments involved in the inflammatory process and endoscopic activity significantly decreased during all 2 years of therapy ($p < 0.001$ for both indices), the level of hemoglobin and plasma albumin significantly increased ($p = 0.004$ and $p = 0.025$, respectively). The median survival of therapy was 19 (9;24) months and the treatment continued for more than 2 years in 44.9% of patients. During adalimumab therapy of patients with CD, a significant decrease in all parameters of the inflammatory process activity was detected, the number of inflamed intestinal segments ($p < 0.001$), intestinal wall thickness ($p < 0.001$), C-reactive protein ($p < 0.001$). The median survival of therapy was 24 (12; 24) months, 55.1% of patients continued to receive adalimumab for more than 2 years. At the same time, during infliximab and adalimumab therapy, the frequency of complications of CD increased ($p < 0.001$) due to strictures ($p < 0.001$). This is probably explained by the healing of transmural ulcerative defects with the formation of cicatricial deformation of the intestine.

CONCLUSION: the study of predictors of high survival of biotherapy in patients with IBD is quite promising. Based on the results of retrospective analysis, several promising areas for prospective studies have been identified.

KEYWORDS: Crohn's disease, therapy survival, GERD, infliximab, adalimumab

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FUNDING: no funding sources

FOR CITATION: Aleksandrov T.L., Vyкова B.A., Ignatenko M.A., Belous S.S., Sergeeva K.A., Korgunova M.V. Survival of infliximab and adalimumab biosimilar therapy in patients with Crohn's disease. *Koloproktologia*. 2025;24(2):22–32. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-2-22-32>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Александров Т.Л., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилы, д. 2, Москва, 123423; телефон: +7 (917) 518-82-94; e-mail: aleksandrov_tl@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Aleksandrov T.L., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; +7 (917) 518-82-94; e-mail: aleksandrov_tl@gnck.ru

Дата поступления — 05.02.2025

Received — 05.02.2025

После доработки — 28.02.2025

Revised — 28.02.2025

Принято к публикации — 29.04.2025

Accepted for publication — 29.04.2025

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в лечении среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника

(ВЗК) активно используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Современная концепция постулирует необходимость достижения и поддержания стойкой ремиссии воспалительного

процесса, и у таких пациентов этого можно добиться только путем назначения постоянной противоречивой терапии [1]. Соответственно, пациентам, имеющим показания к терапии ГИБП, необходимо получать эти препараты в течение длительного времени. Конечно, в таких условиях, в первую очередь, встает вопрос не только о безопасности, но и о выживаемости терапии. Под выживаемостью терапии ГИБП понимается время от назначения препарата до его отмены по любым причинам [2].

Около трети пациентов с болезнью Крона (БК) нуждаются в интенсификации терапии ингибиторами ФНО в течение первых 14 месяцев лечения в связи с ускользанием эффекта [3]. Особенно это характерно для инфликсимаба. Kim N.H. et al. оценивали выживаемость терапии у пациентов с БК, имеющих и не имеющих опыт предшествующей биологической терапии. Пятилетняя выживаемость терапии в этом исследовании составила 44,8% и 58,7%, соответственно [4].

В последнее время в отечественной и в зарубежной клинической практике активно используются биосимиляры адалимумаба и инфликсимаба. И если данных о сопоставимой эффективности биосимиляров оригинальным препаратам довольно много как в мире, так и в России [5–7], то публикаций, посвященных выживаемости терапии, пока мало, особенно описывающих выживаемость у российской популяции пациентов с БК [8].

В связи со всем вышесказанным нами был проведен ретроспективный анализ выживаемости терапии отечественными биосимилярами инфликсимаба и адалимумаба у пациентов с БК.

ЦЕЛЬ

Целью исследования была оценка двухлетней выживаемости терапии отечественными биосимилярами инфликсимаба и адалимумаба у пациентов с БК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Оценка выживаемости проводилась путем анализа первичной медицинской документации (электронных историй болезни) пациентов с БК, которым была начата терапия адалимумабом или инфликсимабом в условиях гастроэнтерологического отделения с 2017 по 2019 гг. Всего в анализ включено 49 пациентов, получавших терапию инфликсимабом и 39 пациентов, получавших лечение адалимумабом.

Во всех случаях пациенты прошли комплексное лабораторное и инструментальное обследование,

по итогам которого определялись показания к началу терапии инфликсимабом или адалимумабом. Регулярный контроль эффективности и переносимости терапии также проводился на базе нашего Центра.

Анализировались основные клинико-демографические данные, результаты лабораторных (уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, альбумина, С-реактивного белка и фибриногена) и инструментальных исследований (илеоколоноскопия, УЗИ кишечника, КТ-энтерография или МР-энтерография) на момент начала терапии и в течение 2-х лет на фоне её продолжения. Кроме того, анализировалась необходимость оптимизации терапии в этот период, частота и причины прекращения терапии. В рамках ретроспективного анализа нами был введен показатель «количество вовлеченных сегментов» (КВС). Под этим показателем мы подразумевали количество анатомических сегментов кишки, в которых определялся активный воспалительный процесс (двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, слепая кишка, восходящая кишка, поперечно-ободочная кишка, нисходящая кишка, сигмовидная кишка, прямая кишка).

Учитывая, что одним из существенных недостатков нашего ретроспективного анализа являлась невозможность отследить динамику состояния пациента по строгим контрольным точкам, были приняты следующие интервалы наблюдения: 6–12 месяцев, 12–24 месяца и 24–36 месяцев.

Статистический анализ

Показатели описательной статистики анализировались с использованием программы StatTech v. 4.6.1 (разработчик — 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 (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), и нижнего и верхнего квартилей (Q1;Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью F Фишера. Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой

Холма. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Вторая часть статистической обработки данных выполнена в RStudio (R v. 4.4.1 (R Core Team, Vienna, Austria)) с применением библиотек dplyr, gtsummary, survival, survminer. С целью оценки вероятности сохранения терапии по месяцам были построены кривые Каплана-Мейера (в качестве исхода принимался факт отмены препарата). Для поиска факторов риска, ассоциированных с отменой препарата, был проведен регрессионный анализ Кокса (Cox regression) с расчетом отношения рисков (HR) и его 95% ДИ. Показатели считали ассоциированными с фактом отмены терапии при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Инфликсимаб при болезни Крона

В обозначенный период инфликсимаб получали 49 пациентов с БК. Медиана возраста дебюта заболевания — 20 (17;29) лет, женщин было 26 (53,1%), мужчин — 23 (46,9%). Инфликсимаб был в большинстве случаев вторым ГИБП. В основном это были пациенты с легкой атакой БК (медиана балла по индексу Харви-Брэдшоу составила 5 (2;9)), с неэффективностью базисной терапии или после хирургических вмешательств по поводу осложнений БК в качестве противорецидивного лечения. Более подробно клинико-демографические характеристики представлены в таблице 1.

По локализации поражения пациенты были распределены следующим образом: терминальный илеит — 14 (28,6%) пациентов, БК в форме колита — 12 (24,5%), илеоколит — 23 (46,9%). Большинство пациентов в группе имели люминальное воспаление — 31 (63,3%) пациент, стриктурирующий фенотип наблюдался у 10 (20,4%), пенетрирующая форма — у 8 (16,3%).

На момент начала терапии инфликсимабом 27 (55,1%) пациентов получали глюкокортикостероиды, при этом 6 (12,2%) из них проводили топическую терапию будесонидом, 12 (24,5%) — системными глюкокортикостероидами из расчета 1 мг/кг в пересчете на преднизолон, а 9 (18,4%) — 2 мг/кг. Терапию антибактериальными препаратами получали 25 (51,0%) пациентов, в 32 (65,3%) наблюдениях инфликсимаб назначался в комбинации с тиапуринами (Табл. 2).

Таблица 1. Клинико-демографические данные пациентов с БК на терапии инфликсимабом

Table 1. Clinical and demographic data of CD patients on infliximab therapy

Показатели	Инфликсимаб при БК, N = 49
Возраст дебюта заболевания, лет, Ме (Q1; Q3)	20 (17;29)
Пол, n (%)	
Мужской	23 (46,9)
Женский	26 (53,1)
Длительность заболевания до начала терапии, мес., Ме (Q1; Q3)	66 (35;115)
Индекс Харви-Брэдшоу, Ме (Q1; Q3)	5 (2; 9)
Стероидная зависимость, n (%)	7 (14,3)
Стероидная резистентность, n (%)	3 (6,1)
Резекции в анамнезе, n (%)	14 (28,6)
Операции по поводу перианальных проявлений в анамнезе, n (%)	24 (49,0)
Неэффективность азатиоприна, n (%)	6 (12,2)
Неэффективность метотрексата, n (%)	4 (8,2)
ГИБП в анамнезе, n (%)	24 (49,0)
Неэффективность адалимумаба, n (%)	15 (30,6)
Неэффективность цертолизумаба пэггол, n (%)	6 (12,2)
Неэффективность ведолизумаба, n (%)	3 (6,1)
Неэффективность устекинумаба, n (%)	1 (2,0)
Курение, n (%)	10 (20,4)
Поражение верхних отделов ЖКТ, n (%)	1 (2,0)
Перианальные проявления, n (%)	32 (65,3)
Внекишечные проявления, n (%)	10 (20,4)
Сопутствующие не иммунные заболевания, n (%)	10 (20,4)

Таблица 2. Сопутствующая терапия у пациентов с БК, получавших инфликсимаб

Table 2. Concomitant therapy in patients with CD treated with infliximab

Препараты	Инфликсимаб при БК, N = 49
Сопутствующий прием глюкокортикостероидов, n (%)	27 (55,1)
Сопутствующий прием антибактериальных препаратов, n (%)	25 (51)
Комбинация с тиапуринами, n (%)	32 (65,3)

В рамках контроля эффективности терапии проводился анализ лабораторных данных. Средний уровень гемоглобина на момент начала лечения составил 118,8 (95% ДИ: 109–128) г/л, что соответствовало анемии легкой степени тяжести. В течение года терапии препаратом инфликсимаб отмечено значимое повышение данного показателя до 130 (95% ДИ 123–138) г/л ($p = 0,004$). Стоит отметить, медиана показателя гемоглобина достигала нижней границы нормальных значений только ко второму году терапии, оставаясь субнормальной на протяжении всего периода наблюдения (Рис. 1).

Также важно отметить, что динамическая оценка уровня альбумина показала значимое его повышение

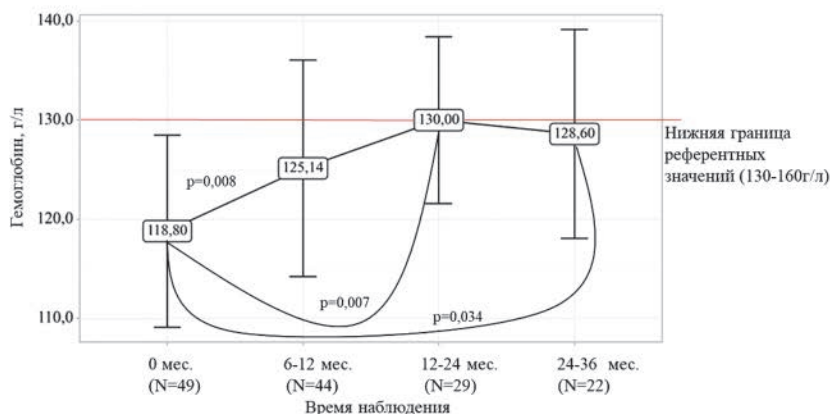


Рисунок 1. Динамика изменения уровня гемоглобина (в г/л) на фоне терапии инфликсимабом

Figure 1. Dynamics of hemoglobin level changes (in g/l) during infliximab therapy

на фоне лечения ($p = 0,025$). Кроме того, начиная со второго года наблюдения, все значения, кроме выбросов, находились в пределах референтного интервала. Что касается остальных лабораторных показателей, определяющихся рутинно у пациентов с БК, а также маркеров воспаления (СРБ и СОЭ),

существенных отклонений от нормальных значений исходно, а также за период наблюдения на фоне проводимой терапии в течение 2 лет не отмечено.

Была проведена оценка изменений КВС за время наблюдения. В начале терапии медиана количества вовлеченных сегментов составила 3 (1,5;4,5), значимо

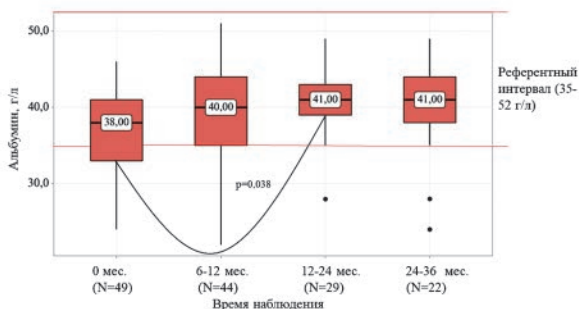


Рисунок 2. Динамика изменения уровня альбумина (в г/л) на фоне терапии инфликсимабом

Figure 2. Dynamics of changes in albumin levels (in g/l) during infliximab therapy

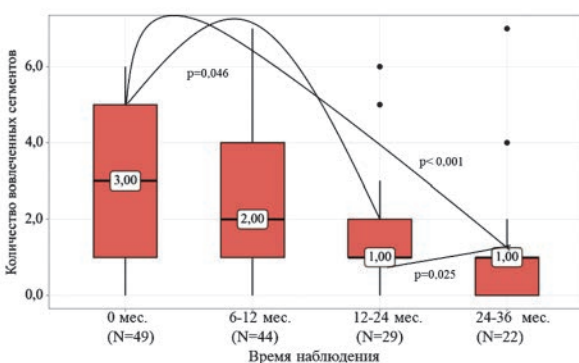


Рисунок 3. Динамика изменения количества вовлеченных сегментов кишки на фоне терапии инфликсимабом

Figure 3. Dynamics of changes in the number of involved intestinal segments during infliximab therapy

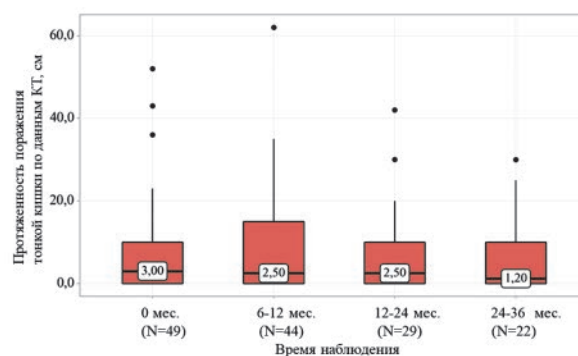


Рисунок 4. Динамика изменения протяженности поражения тонкой кишки (в см) на фоне терапии инфликсимабом

Figure 4. Dynamics of changes in the extent of small intestine lesion (in cm) during infliximab therapy

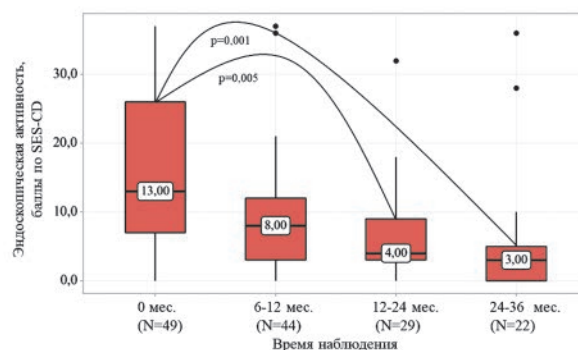


Рисунок 5. Динамика изменения эндоскопической активности (по SES-CD) на фоне терапии инфликсимабом

Figure 5. Dynamics of changes in endoscopic activity (according to SES-CD) during infliximab therapy

уменьшившись ко второму году до 1 вовлеченного сегмента, $p = 0,001$ (Рис. 3).

Также мы оценивали изменения протяженности поражения тонкой кишки по данным КТ-энтерографии. При наличии нескольких участков воспалительного процесса в тонкой кишке учитывалась их общая протяженность (Рис. 4). Значимой динамики в изменении протяженности воспалительного процесса в тонкой кишке на фоне терапии не выявлено ($p = 0,8$).

Рисунок 5 демонстрирует изменения эндоскопической активности на фоне лечения инфликсимабом. Медиана SES-CD на начало лечения составила 13 (8;26) баллов, уменьшившись до 3 (0;4) баллов к началу третьего года наблюдения ($p < 0,001$).

На фоне терапии отмечается незначимое уменьшение толщины кишечной стенки, $p = 0,6$ (Рис. 6), при этом обращает на себя внимание, что близкой к нормальному показателю (2–3 мм) она становится только к третьему году терапии.

Медиана выживаемости терапии инфликсимабом составила 19 (9;24) месяцев (Рис. 13), при этом 22 (44,9%) пациентам терапия продолжена более 2-х лет. Исходы лечения представлены в таблице 3.

При проведении факторного анализа установлены следующие предикторы низкой выживаемости терапии инфликсимабом:

1. Назначение инфликсимаба после ранее установленной неэффективности цертолизумаба пэгол ($HR = 14,9$; 95% ДИ 1,63–136, $p = 0,017$);
2. Большая толщина кишечной стенки при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании ($HR = 1,31$; 95% ДИ 1,03–1,66, $p = 0,029$).

Адалимумаб при болезни Крона

Адалимумаб был начат 39 пациентам с БК. Медиана возраста дебюта заболевания в этой группе составила 23 (21;26) года, как правило, это были биоинвазивные пациенты с легкой атакой БК (медиана индекса Харви-Брэдшоу — 5 (2;9)). Распределение по полу

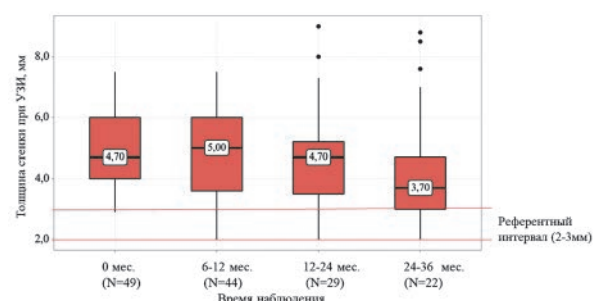


Рисунок 6. Динамика изменения толщины кишечной стенки (в мм) на фоне терапии инфликсимабом

Figure 6. Dynamics of changes in intestinal wall thickness (in mm) during infliximab therapy

Таблица 3. Исходы терапии инфликсимабом у пациентов с БК

Table 3. Outcomes of infliximab therapy in patients with CD

Исходы терапии	Инфликсимаб при БК, N = 49
Любое хирургическое лечение в период с 6 до 12 месяцев терапии, n (%), из них:	5 (11,4)
Резекция кишки в период с 6 до 12 месяцев, n (%)	0
Хирургическое лечение по поводу перианальных проявлений в период с 6 до 12 месяцев, n (%)	5 (11,4)
Любое хирургическое лечение в период с 12 до 24 месяцев, n (%), из них:	3 (10,3)
Резекция кишки в период с 12 до 24 месяцев, n (%)	1 (3,4)
Хирургическое лечение по поводу перианальных проявлений в период с 12 до 24 месяцев, n (%)	2 (6,9)
Хирургическое лечение по любому поводу в период с 24 до 36 месяцев, n (%), из них:	1 (4,8)
Резекция кишки в период с 24 до 36 месяцев, n (%)	1 (4,8)
Хирургическое лечение по поводу перианальных проявлений в период с 24 до 36 месяцев, n (%)	0
Необходимость в оптимизации терапии, n (%)	18 (36,7)
Первичная неэффективность, n (%)	18 (36,7)
Потеря ответа, n (%)	5 (10,2)
Нежелательные явления, n (%)	5 (10,2)

в группе было практически равным: женщин — 17 (43,6%), мужчин — 22 (56,4%).

В анализ включено 39 пациентов с БК, основные клиничко-демографические характеристики которых представлены в таблице 4.

В группе адалимумаба у 18 (46,2%) пациентов был выявлен терминальный илеит, у 4 (10,3%) — колит, у 17 (43,6%) — илеоколит. Просветное воспаление обнаружено у 17 (43,6%) пациентов, стриктурирующая форма наблюдалась в 12 (30,8%) случаях, а пенетрирующая — в 10 (25,6%). Более подробно клиничко-демографические характеристики представлены в таблице 4.

Семнадцать (43,6%) пациентов получали терапию глюкокортикоидами, при этом 7 (17,9%) получали топический будесонид, 7 (17,9%) — преднизолон из расчета 1 мг/кг, а 3 (7,7%) — 2 мг/кг. Антибактериальные препараты получали 16 (41,0%) пациентов. Двадцати одному (53,8%) пациенту терапия адалимумабом проводилась в комбинации с тиопуринами (Табл. 5).

Была проанализирована динамика КВС за время наблюдения (Рис. 7). Медиана КВС составила 1 (0;5), она значимо уменьшалась до 0 (0;1) к началу третьего года наблюдения ($p < 0,001$).

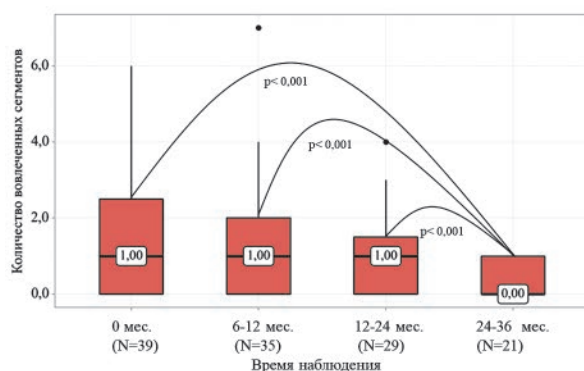
В рамках анализа оценивалось изменение протяженности поражения тонкой кишки по данным

Таблица 4. Клинико-демографические данные пациентов с БК, получавших адалимумаб**Table 4.** Clinical and demographic data of patients with CD treated with adalimumab

Показатели	Адалимумаб при БК, N = 39
Медиана возраста дебюта, лет (Q1; Q3)	23 (21;26)
Медиана длительности заболевания до начала терапии, мес. (Q1;Q3)	106 (49;157,5)
Пол, n (%)	
Мужской	22 (56,4)
Женский	17 (43,6)
Медиана индекса Харви-Брэдшоу, баллы (Q1; Q3)	5 (2;9)
Стероидная зависимость, n (%)	2 (5,1)
Стероидная резистентность, n (%)	2 (5,1)
Резекции в анамнезе, n (%)	17 (43,6)
Операции по поводу перианальных проявлений в анамнезе, n (%)	17 (43,6)
Неэффективность азатиоприна, n (%)	24 (61,5)
Непереносимость азатиоприна, n (%)	6 (15,4)
Неэффективность метотрексата, n (%)	1 (2,6)
ГИБП в анамнезе, n (%)	15 (38,5)
Неэффективность инфликсимаба, n (%)	9 (23,1)
Неэффективность цертолизумаба пэгол, n (%)	6 (15,4)
Неэффективность ведолизумаба, n (%)	2 (6,1)
Курение, n (%)	8 (5,1)
Поражение верхних отделов ЖКТ, n (%)	8 (20,5)
Перианальные проявления, n (%)	24 (61,5)
Внекишечные проявления, n (%)	5 (12,8)
Сопутствующие неиммунные заболевания, n (%)	9 (23,1)

Таблица 5. Сопутствующая терапия у пациентов с БК, получавших адалимумаб**Table 5.** Concomitant therapy in patients with CD treated with adalimumab

Препарат	Адалимумаб при БК, N = 39
Сопутствующая терапия глюкокортикостероидами, n (%)	17 (43,6)
Сопутствующая терапия антибактериальными препаратами, n (%)	16 (41,0)
Комбинация с тиопуринами, n (%)	21 (53,8)

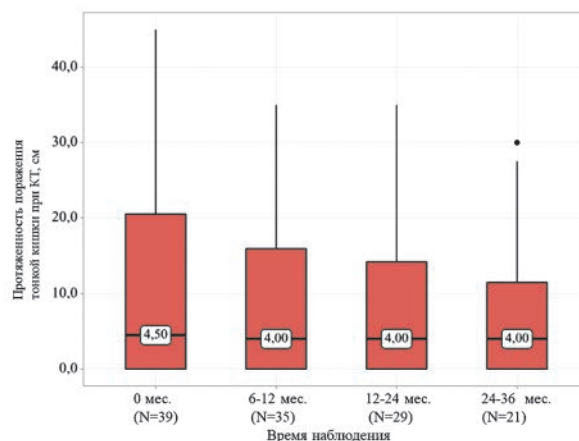
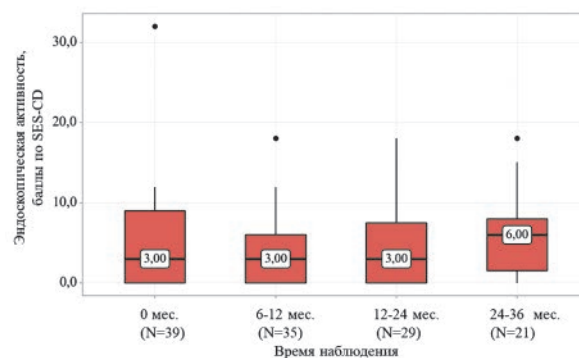
**Рисунок 7.** Динамика изменения количества вовлеченных сегментов кишки на фоне терапии адалимумабом**Figure 7.** Dynamics of changes in the number of involved intestinal segments during adalimumab therapy

КТ-энтерографии (Рис. 8). На фоне терапии адалимумабом значимых изменений протяженности поражения тонкой кишки не отмечено ($p = 0,866$).

Значимых изменений воспалительной активности, по данным эндоскопического исследования, на фоне лечения не отмечено, $p = 0,6$ (Рис. 9). SES-CD к моменту начала лечения составлял 3 (0;9) баллов, сохраняя близкие значения на всех этапах наблюдения. Ко времени окончания наблюдения составил 6 (2;8) баллов.

На фоне терапии адалимумабом не зафиксировано значимое уменьшение толщины кишечной стенки, $p = 0,9$ (Рис. 10).

Оценка лабораторных данных показала, что уровень альбумина значимо увеличивался на фоне лечения ($p < 0,001$) (Рис. 11), при этом на всех этапах наблюдения уровень альбумина находился в пределах референтного интервала (35–52 г/л).

**Рисунок 8.** Динамика протяженности поражения тонкой кишки (в см) на фоне терапии адалимумабом по данным КТ-энтерографии**Figure 8.** Dynamics of the extent of small intestine lesion (in cm) during adalimumab therapy according to CT enterography**Рисунок 9.** Динамика изменения эндоскопической активности (по SES-CD) на фоне терапии адалимумабом**Figure 9.** Dynamics of changes in endoscopic activity (according to SES-CD) during adalimumab therapy

Отмечено значимое снижение уровня С-реактивного белка на фоне лечения с его нормализацией ко 2-му году терапии ($p < 0,001$) (Рис. 12).

Медиана выживаемости терапии адалимумабом составила 24 (12;24) месяца (Рис. 13), при этом 22 (56,4%) пациентам терапия продолжена более 2-х лет. Исходы лечения представлены в таблице 6. При проведении факторного анализа установлены следующие предикторы выживаемости терапии адалимумабом:

1. Резекции кишки в анамнезе оказались фактором, положительно влияющим на выживаемость терапии ($HR = 0,12$, 95% ДИ 0,03–0,52).
2. Фактором, снижающим выживаемость терапии, оказались сочетанное с индукцией адалимумабом назначение системных глюкокортикостероидов ($HR = 6,1$, 95% ДИ 2,19–17,0), системных антибиотиков ($HR = 3,54$, 95% ДИ 1,3–9,63) в сочетании с более тяжелым течением заболевания: большее количество вовлеченных в воспалительный процесс сегментов

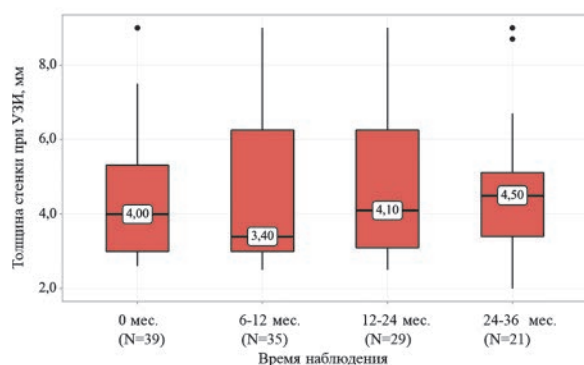


Рисунок 10. Динамика изменения толщины кишечной стенки (в мм) при трансабдоминальном УЗИ кишечника на фоне терапии адалимумабом

Figure 10. Dynamics of changes in intestinal wall thickness (in mm) during transabdominal ultrasound of the intestine during adalimumab therapy

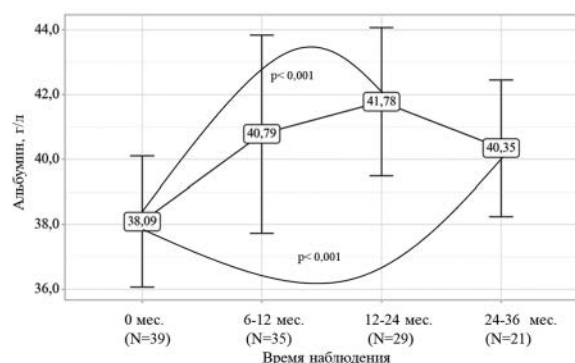


Рисунок 11. Динамика изменения уровня альбумина (в г/л) на фоне терапии адалимумабом

Figure 11. Dynamics of changes in albumin levels (g/l) during adalimumab therapy

Таблица 6. Исходы терапии адалимумабом у пациентов с БК

Table 6. Outcomes of adalimumab therapy in patients with CD

Исходы терапии	Адалимумаб при БК, N = 39
Любое хирургическое лечение в период с 6 до 12 месяцев терапии, n (%)	6 (17,1)
Резекция кишки в период с 6 до 12 месяцев, n (%)	1 (2,9)
Хирургическое лечение по поводу периаанальных проявлений в период с 6 до 12 месяцев, n (%)	5 (14,3)
Любое хирургическое лечение в период с 12 до 24 месяцев, n (%)	0
Хирургическое лечение по любому поводу в период с 24 до 36 месяцев, n (%)	1 (5,3)
Резекция кишки в период с 24 до 36 месяцев, n (%)	1 (5,3)
Необходимость в оптимизации терапии, n (%)	6 (15,4)
Первичная неэффективность, n (%)	13 (33,3)
Потеря ответа, n (%)	1 (2,6)
Нежелательные явления, n (%)	3 (7,7)

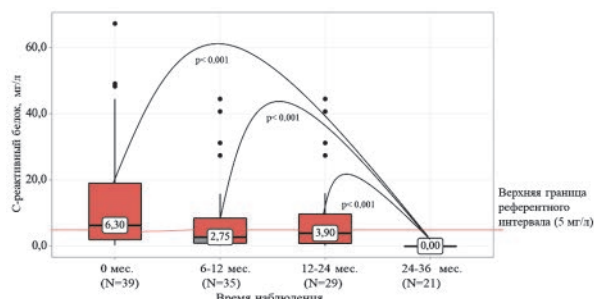


Рисунок 12. Динамика изменения уровня С-реактивного белка (в мг/л) на фоне терапии адалимумабом

Figure 12. Dynamics of changes in the level of C-reactive protein (in mg/l) during adalimumab therapy

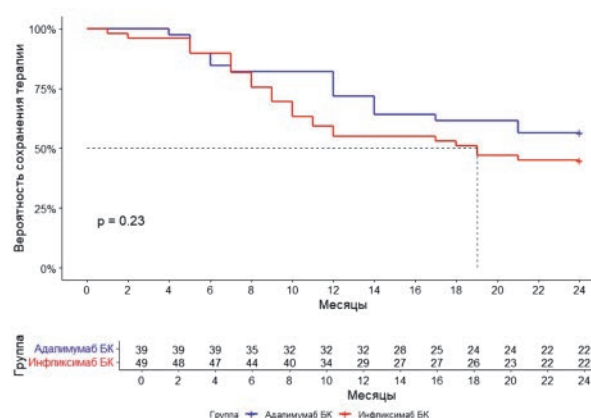


Рисунок 13. График двухлетней выживаемости терапии инфликсимабом и адалимумабом при БК

Figure 13. Two-year survival schedule for infliximab and adalimumab therapy in CD

кишки (HR = 1,5, 95% ДИ 1,23–1,83), большая эндоскопическая активность (HR = 1,06, 95% ДИ 1,02–1,09), более высокий балл по индексу Харви-Брэдшоу (HR = 1,12, 95% ДИ 1,02–1,23).

ОБСУЖДЕНИЕ

С точки зрения современных тенденций выживаемость терапии ГИБП имеет принципиальное значение. Важным является не только подбор препарата, который эффективно индуцирует ремиссию заболевания, но и сможет поддержать ремиссию в течение как можно более длительного периода времени. В связи с этим, крайне важно определить вероятную выживаемость терапии различными препаратами, а также выявить факторы, влияющие на неё.

Проведенный нами ретроспективный анализ собственного опыта ведения пациентов с БК, находящихся на терапии различными ГИБП, имеет, конечно, целый ряд ограничений, как и любое другое ретроспективное исследование. К таким ограничениям можно отнести, в первую очередь, «размытость» по времени контрольных точек обследования пациентов, отсутствие четких критериев оптимизации терапии или её смены. Однако это исследование позволило определить ряд перспективных для дальнейшего изучения клинико-анамнестических показателей, возможно имеющих значение в снижении выживаемости терапии, а также выявить группы пациентов, для которых, вероятно, терапия инфликсимабом или адалимумабом будет наилучшим вариантом лечения. Естественно, все выводы этого анализа должны быть подтверждены будущими хорошо спланированными проспективными исследованиями.

При оценке исходов у пациентов с БК, находившихся на терапии инфликсимабом в течение 2-х лет, значительно снижалась интенсивность воспалительного процесса. Количество вовлеченных в воспалительный процесс сегментов кишки и эндоскопическая активность значительно снижались в течение всех двух лет терапии ($p < 0,001$ для обоих показателей), значительно увеличивался уровень гемоглобина и альбумина плазмы ($p = 0,004$ и $p = 0,025$, соответственно). Медиана выживаемости терапии составила 19 (9;24) месяцев и препарат был продолжен более 2-х лет у 44,9% пациентов.

Из факторов, способствующих снижению выживаемости терапии, нами были выявлены следующие:

1. Назначение инфликсимаба после констатации неэффективности цертолизумаба пэгол (HR = 14,9; 95% ДИ 1,63–136).

2. Большая толщина кишечной стенки при транс-абдоминальном ультразвуковом исследовании (HR = 1,31; 95% ДИ 1,03–1,66).

Первый пункт остается для нас неясным, потому что при анализе предшествующей терапии другим ингибитором ФНО — адалимумабом — подобной тенденции нами зафиксировано не было. Вероятнее всего, этот эффект связан со снижением эффективности терапии ингибиторами ФНО у небюлоидных пациентов, чему посвящено некоторое количество исследований [9].

Второе суждение требует проведения дополнительного проспективного исследования для уточнения конкретных референтных значений толщины кишечной стенки с последующей разработкой прогностической модели эффективности терапии.

На фоне терапии адалимумабом у пациентов с БК отмечено значимое снижение всех показателей активности воспалительного процесса, а именно количества воспаленных сегментов кишки ($p < 0,001$), толщины кишечной стенки ($p < 0,001$), С-реактивного белка ($p < 0,001$). При этом, как и на фоне терапии инфликсимабом, увеличивалась частота осложнений БК ($p < 0,001$) за счет стриктур ($p < 0,001$). Это, вероятно, объясняется тем же заживлением трансмуральных язвенных дефектов с образованием рубцовой деформации кишки. Медиана выживаемости терапии составила 24 (12;24) месяца, 55,1% пациентов продолжили получать терапию адалимумабом более 2-х лет.

Факторы, влияющие на выживаемость терапии адалимумабом у пациентов с БК:

1. Наличие резекции кишки в анамнезе оказались фактором, положительно влияющим на выживаемость терапии (HR = 0,12, 95% ДИ 0,03–0,52). Наличие резекции кишки свидетельствует о применении адалимумаба в качестве послеоперационной профилактики рецидива БК, после хирургической индукции ремиссии.

2. Фактором, снижающим выживаемость терапии, оказались сочетанное с индукцией адалимумабом назначение системных глюкокортикостероидов (HR = 6,1, 95% ДИ 2,19–17,0), системных антибиотиков (HR = 3,54, 95% ДИ 1,3–9,63) в сочетании с более тяжелым течением заболевания: большее количество вовлеченных в воспалительный процесс сегментов кишки (HR = 1,5, 95% ДИ 1,23–1,83), более выраженная эндоскопическая активность (HR = 1,06, 95% ДИ 1,02–1,09), более высокий балл по индексу Харви-Брэдшоу (HR = 1,12, 95% ДИ 1,02–1,23).

Кроме того, выживаемость терапии адалимумабом выше у пациентов с более легким течением БК. Однако эти тезисы должны быть подтверждены дальнейшими проспективными исследованиями.

ВЫВОДЫ

В заключение можно сказать, что исследование предикторов высокой выживаемости ГИБП у пациентов с ВЗК довольно перспективно. По результатам нашего ретроспективного анализа определено несколько перспективных направлений для проведения проспективных исследований.

Перспективные направления:

1. Оценка выживаемости терапии пациентов с БК с учетом предшествующей терапии ГИБП.
2. Оценка изменений толщины кишечной стенки в качестве перспективного прогностического маркера для пациентов с БК на фоне ГИБП.
3. Оценка выживаемости терапии адалимумабом при разной степени тяжести течения БК и в разных клинических ситуациях.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Александров Т.Л., Выкова Б.А.*

Сбор и обработка материалов: *Александров Т.Л., Белоус С.С., Сергеева К.А., Коргунова М.В.*

Статистический анализ: *Александров Т.Л., Игнатенко М.А.*

Написание текста: *Александров Т.Л.*

Редактирование: *Выкова Б.А., Игнатенко М.А., Белоус С.С.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Timofei L. Aleksandrov, Bella A. Vykova*

Collection and processing of the material: *Timofei L. Aleksandrov, Sofia S. Belous, Kristina A. Sergeeva, Maria V. Korgunova*

Statistical analysis: *Timofei L. Aleksandrov, Maria A. Ignatenko*

Writing of the text: *Timofei L. Aleksandrov*

ЛИТЕРАТУРА

1. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570–1583. doi: [10.1053/j.gastro.2020.12.031](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031)
2. Reinisch W, Gecse K, Halfvarson J, et al. Clinical Practice of Adalimumab and Infliximab Biosimilar Treatment in Adult Patients With Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jan 1;27(1):106–122. doi: [10.1093/ibd/izaa078](https://doi.org/10.1093/ibd/izaa078)
3. Bastida G, Marín-Jiménez I, et al. Treatment patterns and intensification within 5 year of follow-up of the first-line anti-TNF α used for the treatment of IBD: Results from the VERNE study. *Dig Liver Dis*. 2022 Jan;54(1):76–83. doi: [10.1016/j.dld.2021.06.005](https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.06.005)

Editing: *Bella A. Vykova, Maria A. Ignatenko, Sofia S. Belous*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Александров Тимофей Леонидович — к.м.н., научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0000-0002-8803-7566

Выкова Бэлла Александровна — к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0000-0003-1697-4670

Игнатенко Мария Андреевна — специалист отдела планирования и организации научных исследований ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0009-0005-1182-419X

Белоус София Сергеевна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0000-0003-1180-0524

Сергеева Кристина Анатольевна — м.н.с. отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0009-0000-8634-731X

Коргунова Мария Владимировна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0000-0001-7113-7942

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Timofei L. Aleksandrov — 0000-0002-8803-7566

Bella A. Vykova — 0000-0003-1697-4670

Maria A. Ignatenko — 0000-0001-7113-7942

Sofia S. Belous — 0000-0003-1180-0524

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

Maria V. Korgunova — 0000-0001-7113-7942

4. Kim NH, Lee JH, Hong SN, et al. Long-term efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep;34(9):1523–1532. doi: [10.1111/jgh.14645](https://doi.org/10.1111/jgh.14645)

5. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, et al. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463–478. doi: [10.1007/s40265-018-0881-y](https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y)

6. Педа Е.С., Александров Т.Л., Баранова Т.А., и соавт. Эффективность и безопасность перехода с терапии оригинальными препаратами на биосимиляры при лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;195(11):35–41. doi: [10.31146/1682-8658-ecg-195-11-35-41](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-35-41)

7. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet*. 2019;393(10182):1699–1707. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32196-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32196-2)

8. Князев О.В., Звяглова М.Ю., Каграманова А.В., и соавт. Потеря ответа и частота нежелательных явлений у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона при переходе с оригинального препара-

та инфликсимаб на его биосимиляры. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):150–157. doi: [10.26442/00403660.2021.02.200624](https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200624)

9. Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;18(10):2179–2191.e6. doi: [10.1016/j.cgh.2020.01.008](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008) Epub 2020 Jan 13. PMID: 31945470; PMCID: PMC8022894.

REFERENCES

1. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570–1583. doi: [10.1053/j.gastro.2020.12.031](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031)

2. Reinisch W, Gecse K, Halfvarson J, et al. Clinical Practice of Adalimumab and Infliximab Biosimilar Treatment in Adult Patients With Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jan 1;27(1):106–122. doi: [10.1093/ibd/izaa078](https://doi.org/10.1093/ibd/izaa078)

3. Bastida G, Marín-Jiménez I, et al. Treatment patterns and intensification within 5 year of follow-up of the first-line anti-TNF α used for the treatment of IBD: Results from the VERNE study. *Dig Liver Dis*. 2022 Jan;54(1):76–83. doi: [10.1016/j.dld.2021.06.005](https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.06.005)

4. Kim NH, Lee JH, Hong SN, et al. Long-term efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep;34(9):1523–1532. doi: [10.1111/jgh.14645](https://doi.org/10.1111/jgh.14645)

5. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, et al. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463–478. doi: [10.1007/s40265-018-0881-y](https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y)

6. Peda E.S., Alexandrov T.L., Baranova T.A., et al. The effectiveness and safety of switching from therapy with original drugs to biosimilars in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2021;195(11):35–41. (In Russ.). doi: [10.31146/1682-8658-ecg-195-11-35-41](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-35-41)

7. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet*. 2019;393(10182):1699–1707. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32196-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32196-2)

8. Knyazev O.V., Zvyaglova M.Yu., Kagramanova A.V., et al. Loss of response and frequency of adverse events in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease during the transition from the original drug infliximab to its biosimilars. *Therapeutic Archive*. 2021;93(2):150–157. (In Russ.). doi: [10.26442/00403660.2021.02.200624](https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200624)

9. Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;18(10):2179–2191.e6. doi: [10.1016/j.cgh.2020.01.008](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008) Epub 2020 Jan 13. PMID: 31945470; PMCID: PMC8022894.