

Предикторы эффективности применения препарата инфликсимаб у больных язвенным колитом

Д.Д. Казарин, <https://orcid.org/0000-0003-1223-0316>, ddkazarin@mail.ru

М.С. Чупина[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1283-5390>, chupina.margarita@yandex.ru

А.Е. Шкляев, <https://orcid.org/0000-0003-2281-1333>, rector@igma.udm.ru

Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Резюме

Введение. Актуальность вопроса прогнозирования эффекта биологической терапии ставится уже давно, однако известные на данный момент прогностические критерии обладают рядом ограничений и не получили широкого применения в клинической практике.

Цель. Выявить предикторы эффективности биологической терапии препаратом инфликсимаб у пациентов с язвенным колитом.

Материалы и методы. Объект исследования — пациенты (n = 52) с диагнозом «язвенный колит» в активной форме болезни, среди которых 27 мужчин и 25 женщин, проходящих терапию препаратом инфликсимаб. Наблюдение осуществлялось на протяжении трех лет с момента начала терапии. Возраст обследованных лиц составил от 19 до 64 лет (средний возраст $34,76 \pm 2,13$ года). Средний балл по шкале Мейо составил $6,1 \pm 3,49$.

Результаты. В ходе проведенного нами исследования мы получили следующие данные относительно эффективности терапии препаратом инфликсимаб у больных с тяжелой формой язвенного колита: значительное улучшение динамики лабораторных и инструментальных показателей зафиксировано у 25 человек (43,8%); наступление стойкой клинической ремиссии — у 15 человек (26,3%); прогрессирование заболевания — в 5 случаях (8,7%); отсутствие динамики или менее выраженный эффект — в 12 случаях (21,2%).

Выводы. Выделена система клинико-лабораторных факторов, позволяющих прогнозировать эффективность биологической терапии препаратом инфликсимаб у пациентов с язвенным колитом. Математическая модель, реализованная в виде дискриминантной функции, позволяет разделить пациентов на группы в зависимости от возможного эффекта предполагаемой терапии до ее начала (чувствительность модели 83,3%, специфичность — 71,4%). Результаты расчета с использованием предложенного уравнения регрессии позволяют персонализировать лечебную тактику при ЯК, а также своевременно назначать более интенсивные схемы лечения пациентам с предполагаемой неэффективностью терапии инфликсимабом.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, биологическая терапия, инфликсимаб, воспаление

Для цитирования: Казарин Д.Д., Чупина М.С., Шкляев А.Е. Предикторы эффективности применения препарата инфликсимаб у больных язвенным колитом. *Медицинский совет*. 2022;16(15):128–133. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-128-133>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of the efficacy of infliximab in patients with ulcerative colitis

Daniil D. Kazarin, <https://orcid.org/0000-0003-1223-0316>, ddkazarin@mail.ru

Margarita S. Chupina[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1283-5390>, chupina.margarita@yandex.ru

Aleksey E. Shklyayev, <https://orcid.org/0000-0003-2281-1333>, rector@igma.udm.ru

Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia

Abstract

Introduction. The currently known prognostic criteria for biological therapy have limitations and have not been widely used in clinical practice.

Aim. Find predictors of the effectiveness of biological therapy with infliximab in patients with ulcerative colitis.

Materials and methods. The object of the study was patients (n = 52) diagnosed with Ulcerative Colitis in the active form of the disease, including 27 men and 25 women undergoing therapy with infliximab. Follow-up was carried out for three years from the start of therapy. The age of the examined persons ranged from 19 to 64 years (mean age 34.76 ± 2.13 years). The mean score on the Mayo scale was 6.1 ± 3.49 .

Results. In the course of our study, we obtained the following data on the effectiveness of infliximab therapy in patients with severe ulcerative colitis: a significant improvement in the dynamics of laboratory and instrumental parameters was recorded in 25 people (43.8%); the onset of stable clinical remission — in 15 people (26.3%); disease progression — in 5 cases (8.7%); lack of dynamics or a less pronounced effect — in 12 cases (21.2%).

Conclusions. We have identified a system of clinical and laboratory factors that make it possible to predict the effectiveness of biological therapy with infliximab in patients with ulcerative colitis. The mathematical model in the form of a discriminant function makes it possible to divide patients into groups depending on the possible effect of the use of biological therapy with infliximab before its initiation (the sensitivity of the model is 83.3%, the specificity is 71.4%).

Keywords: ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, biological therapy, infliximab, inflammation

For citation: Kazarin D.D., Chupina M.S., Shklyayev A.E. Predictors of the efficacy of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):128–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-128-133>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным поражением его слизистой оболочки. Данная патология представляет собой одну из наиболее трудноразрешимых проблем современной гастроэнтерологии [1, 2]. Распространенность ЯК достигает от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения [1, 3, 4]. Предрасположенность по полу у мужчин и женщин примерно одинакова [1, 2]. Особого внимания заслуживает факт высокой подверженности заболеванию лиц молодого трудоспособного возраста, что придает вопросу дополнительное социально-экономическое значение [2, 5]. Дебют заболевания чаще приходится на возраст 25–35 лет [5]. В ряде исследований показано, что на возрастной промежуток от 20 до 40 лет приходится около 43% от общего количества случаев ЯК [6, 7].

Этиология ЯК до сих пор является предметом дискуссий. Принято считать, что источником возникновения патологии может служить комплекс таких факторов, как генетические дефекты иммунитета (наследуемое несовершенство механизмов контроля иммунологической толерантности и интенсивности иммунного ответа), повышенная проницаемость кишечной стенки и обеднение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий (преимущественно *Bacteroidetes* и *Firmicutes*) [1, 8, 9].

Одним из ключевых дефектов иммунитета для патогенеза ЯК является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей [2, 8–10]. Гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в особенности фактора некроза опухоли альфа, ведет к формированию воспалительной лимфоплазмочитарной инфильтрации и деструкции слизистой оболочки толстой кишки с характерными макроскопическими изменениями и развитием клинической картины ЯК [2, 11, 12].

Клиническая картина больных ЯК отличается большой разнородностью признаков и включает в себя как кишечные, так и внекишечные проявления [1, 2, 13, 14]. Подобное разнообразие признаков требует тщательной дифференциальной диагностики с заболеваниями со схожей симптоматикой. В связи с этим достаточно трудно выделить единые критерии постановки диагноза. Общепринятыми симптомами, позволяющими заподозрить ЯК у пациента, принято считать: хроническую (≥ 4 нед.) или повторяющуюся (≥ 2 эпизодов в течение 6 мес.) диарею, кишечные кровотечения, тенезмы, абдоминальные боли, потерю массы тела, общую слабость [2, 15].

Диагностика ЯК отличается тщательным многоступенчатым подходом, позволяющим оценить активность воспалительного процесса на всех уровнях поражения. Предпочтительным инструментальным методом диагностики язвенного колита является видеокколоноскопия с исследованием гистологического материала слизистой оболочки толстой кишки [1, 2, 16]. Между тем отсутствие специфичных эндоскопических характеристик заболевания позволяет сделать вывод лишь на основании сочетания наиболее типичных признаков, таких как непрерывный характер распространенности воспалительного процесса; полнокровность, отечность собственной пластинки слизистой, зернистость слизистой оболочки (диффузный псевдополипоз); локализация в толстой кишке (за исключением ретроградного илеита); контактная ранимость; наличие обилия эрозий и мелких сливных язв [16–18]. Микроскопически в слизистой оболочке выявляется диффузный воспалительный инфильтрат в виде крипт-абсцессов или криптитов с преобладающим содержанием лимфоцитов и плазматических клеток; уменьшение числа бокаловидных клеток; базальный плазматический инфильтрат; наличие ацидофильных клеток Панета в глубине деформированных крипт [16, 18, 19].

Колоноскопическое обследование, несмотря свою объективность и большую информативность, имеет ряд особенностей, ограничивающих возможность рутинного применения данного метода. К числу таких особенностей относится: техническая трудность этапов подготовки к обследованию; нежелательные явления и непереносимость препаратов, применяемых при исследовании; острый характер воспалительного процесса; необходимость психологической подготовки пациента (а зачастую и его нежелание проходить эндоскопическое исследование); высокие экономические затраты; риск развития осложнений, наиболее грозным из которых является перфорация кишечной стенки [18, 20]. В связи с этим эндоскопическая оценка рекомендована исключительно для постановки диагноза при существенных изменениях схемы лечения и наличии затруднений в оценке клинических симптомов.

Терапия ЯК представляет собой комплексное сочетание таких лечебных мероприятий, как лекарственные препараты, хирургическое вмешательство, психосоциальная поддержка и диетические рекомендации. Схемы медикаментозного лечения подбираются в зависимости от преобладания симптоматики у конкретного больного и стандартно включают в себя различные комбинации таких групп препаратов, как аminosалицилаты (сульфасалазин и производные 5-аминосалициловой кислоты); глюкокортикостероиды; иммуносупрессоры [2, 3]. Несмотря на попытки персонифицировать схему лечения, примерно в 30–50% стандартная терапия не дает ожидае-

мых результатов — наблюдается сохранение клинических проявлений, большое количество нежелательных явлений или даже прогрессирование заболевания на фоне проводимой терапии [1, 2, 21–23]. Проблема недостаточной эффективности лечения потребовала разработки новых терапевтических подходов к ведению больных ЯК. Более глубокое понимание патогенеза, лежащего в основе ЯК и имеющего, как теперь известно, иммунологическую природу, привело к разработке нового метода лечения — биологической терапии с помощью моноклональных антител [24–26].

Биологическая терапия генно-инженерными биологическими препаратами представляет собой селективную таргетную терапию, основанную на концепции о ведущей роли воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИНФ- γ и др.) в патогенезе воспаления и об их возможной блокаде биологическими агентами [25, 27]. Основной задачей данного метода лечения является подавление эффекторных сигналов провоспалительных цитокинов, разрыв порочного круга воспаления и, как следствие, предотвращение деструктивных изменений слизистой оболочки толстой кишки [25, 28].

Одним из основных представителей данной группы препаратов является инфликсимаб, который представляет собой химерное антитело к ФНО- α , на 25% состоящее из мышиного и на 75% из человеческого иммуноглобулина G1 [25–28]. Механизм действия препарата основан на блокировке растворимого и мембраносвязанного ФНО- α и к следующим за этим активации комплемента и цитолизу клеток воспалительного инфильтрата через механизм антителозависимой цитотоксичности G1 [25, 26, 28, 29]. Согласно данным многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (ACCENT I и ACCENT II), препарат демонстрирует достоверно более высокую частоту клинического и эндоскопического ответа (свыше 60%) среди получавших инфликсимаб по сравнению с группой плацебо [25, 28, 29].

Однако опыт клинического применения инфликсимаба для лечения ЯК демонстрирует, что, несмотря на высокую эффективность у многих пациентов, препарат зачастую не может обеспечить надежный контроль над заболеванием. Так, примерно в 20–30% случаев его применения наблюдается первичная неэффективность в виде отсутствия клинического улучшения [25, 26]. В 15% случаев отмечается возникновение лекарственной резистентности (вторичная потеря ответа) [25, 29]. Необходимость в увеличении дозы или интенсификации схемы введения препарата возникает в 26% случаев [25, 26, 28, 29].

Согласно последним исследованиям, на развитие вторичной потери ответа на антицитокиновую терапию влияют следующие причины: нерегулярность введения препарата, активация оппортунистической инфекции, изменение патогенеза заболевания по мере его прогрессирования с уменьшением роли ФНО- α и сдвигом баланса в сторону других провоспалительных цитокинов, монотерапия моноклональными антителами, исходно высокий уровень ФНО- α и низкий уровень альбуминов, а также наличие антител к препарату [25, 26, 28, 29].

Учитывая вышеизложенные обстоятельства и высокую стоимость моноклональных антител, актуальным становится вопрос поиска факторов, позволяющих на раннем этапе предсказать появление ответа на антицитокиновую терапию.

Цель — выявить предикторы эффективности биологической терапии препаратом инфликсимаб у пациентов с язвенным колитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования — 52 пациента с диагнозом «язвенный колит» в активной форме болезни, проходящие терапию препаратом инфликсимаб. Гендерный состав — 27 мужчин и 25 женщин. Возраст обследованных лиц составил от 19 до 64 лет (средний возраст $34,76 \pm 2,13$ года). Наблюдение осуществлялось на протяжении трех лет с момента начала терапии.

Предмет исследования — выявление предикторов эффективности биологической терапии препаратом инфликсимаб. С целью объективизации жалоб для оценки выраженности гастроэнтерологических синдромов был использован опросник Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), разработанный I. Wiklund, валидизированный в России [30, 31]. Всем пациентам был проведен стандартный комплекс лабораторных анализов, включающий общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, биохимическое исследование мочи, общий анализ кала. Верификация диагноза и оценка динамики осуществлялась с помощью эндоскопического метода — видеокколоноскопии с биопсией слизистой оболочки толстой кишки и дальнейшим гистологическим исследованием биоптата. Для оценки эффективности проводимой биологической терапии ориентировались на динамику индекса Мейо: клиническая ремиссия определялась по его снижению до двух или менее.

Введение препарата инфликсимаб осуществлялось по следующей схеме: первоначальная доза препарата составила 5 мг/кг внутривенно, затем та же доза вводилась через 2 и 6 нед. после первого введения, далее — каждые 8 нед.

Статистическая обработка проводилась в программном пакете PSPP v. 1.5.3. Данные представлены в виде $M \pm m$. Для оценки прогностического влияния клинико-лабораторных показателей на успешность биологической терапии был использован метод дискриминантного анализа с выведением дискриминантной функции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения исследования были получены следующие результаты. По данным опросника GSRS, у пациентов, принимавших участие в исследовании, преобладают показатели шкал диспептического ($IS = 10,2 \pm 0,89$ балла) и диарейного ($DS = 8,46 \pm 0,73$ балла) синдромов. Остальные синдромы выражены значительно меньше: абдоминальный синдром ($AP = 4,04 \pm 0,47$ балла), рефлюкс-синдром ($RS = 5,75 \pm 0,59$ балла), синдром запо-

ров (CS) = $3,96 \pm 0,15$ балла. Суммарный балл составил $33,29 \pm 2,1$. По локализации патологического процесса больные делились на три группы: поражение дистального отдела толстой кишки имели 10 (17,5%) человек, субтотальный левосторонний колит – 26 (45,6%), тотальное поражение – 21 (36,8%).

По результатам обследования пациентов спустя три года после начала терапии значительное улучшение динамики лабораторных и инструментальных показателей зафиксировано у 25 человек (48%); наступление стойкой клинической ремиссии отмечалось у 10 человек (19,2%); прогрессирование заболевания на фоне терапии – в 5 случаях (9,6%); отсутствие динамики или менее выраженный эффект – в 12 случаях (23%). Средний балл по шкале Мейо до начала терапии составил $6,1 \pm 3,49$, после трех лет применения инфликсимаба он снизился до $3,4 \pm 2,7$.

В процессе оценки полученных данных была сделана попытка выявить доклинические признаки, которые позволили бы на этапе первичной постановки диагноза спрогнозировать возможный ответ на терапию препаратом инфликсимаб. Актуальность вопроса прогнозирования эффекта биологической терапии ставится уже давно, однако известные на данный момент прогностические критерии обладают рядом ограничений и не получили широкого применения в клинической практике [22, 23, 27, 28]. Акцент в данном исследовании был сделан на обеспечении удобства и доступности разрабатываемой методики для массового применения с возможностью использовать показатели, входящие в стандартный набор клинко-лабораторных исследований.

С этой целью был применен метод дискриминантного анализа с выведением дискриминантной функции. Одна из задач дискриминантного анализа заключается в его способности разделять сравниваемые группы путем построения объективной межгрупповой оценки. Сущность метода заключается в получении дискриминантной функции, в общем виде представляющей из себя линейное уравнение типа: группа = $a + b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_m \times x_m$, где a – константа регрессии, $a, b_1 \dots b_m$ – коэффициенты регрессии. Коэффициенты служат для определения относительного вклада каждой переменной в значение дискриминантной функции с учетом влияния остальных переменных. Чем больше абсолютное значение коэффициента, тем больше относительный вклад данной переменной в значение дискриминантной функции, разделяющей пациентов на группы с разными результатами лечения. Для получения уравнения регрессии дискриминантной функции нами вычислены коэффициенты в обеих группах пациентов, принимавших участие в исследовании (табл. 1).

Таким образом, полученная функция имеет вид:

прогнозируемая эффективность биологической терапии = $-975,18 + 0,10 \times P_LCR + 13,95 \times MONO(\#) + 16,82 \times \alpha_2\text{-глобулины} - 52,88 \times \beta_2\text{-глобулины} + 7,33 \times \text{общий билирубин} + 0,90 \times \text{плотность мочи} - 2,74 \times \text{диарейный синдром}$.

Точкой отсечения в полученном уравнении является 0. Если в результате постановки в формулу клинко-лабораторных показателей получится отрицательное зна-

● **Таблица 1.** Коэффициенты канонической дискриминантной функции

● **Table 1.** Canonical discriminant function coefficients

Клинко-лабораторный показатель	Коэффициенты
Коэффициент больших тромбоцитов (P_LCR)	0,10
Абсолютное количество моноцитов (MONO(#), $\times 10^9/\text{л}$)	13,95
Количество α_2 -глобулинов (г/л)	16,82
Количество β_2 -глобулинов (г/л)	-52,88
Общий билирубин (мкмоль/л)	7,33
Удельный вес мочи (г/л)	0,90
Выраженность диарейного синдрома по опроснику GSRS (баллы)	-2,74
Константа	-975,18

● **Таблица 2.** Основные статистики канонической дискриминантной функции

● **Table 2.** Core statistical indicators of the canonical discriminant function

Критерий для функций	Лямбда Уилкса	Хи-квадрат	Степени свободы	p
1	0,001	238,9	7	0,000

чение – прогнозируется положительная динамика лечения, если значение положительное – отрицательная. Чувствительность модели 83,3%, специфичность – 71,4%.

О состоятельности полученной функции свидетельствует статистическая значимость $p < 0,05$ (табл. 2).

Достоинствами предложенной методики являются простота и экономическая доступность реагентов для лабораторных исследований, используемых для получения показателей, что позволяет обеспечить массовое применение данной прогностической модели.

ВЫВОДЫ

На основании полученных результатов выделена система клинко-лабораторных факторов, позволяющих прогнозировать эффективность биологической терапии препаратом инфликсимаб у пациентов с язвенным колитом. Математическая модель, реализованная в виде дискриминантной функции, позволяет разделить пациентов на группы в зависимости от возможного эффекта предполагаемой терапии до ее начала (чувствительность модели 83,3%, специфичность – 71,4%). Результаты расчета с использованием предложенного уравнения регрессии позволяют персонализировать лечебную тактику при ЯК, а также своевременно назначать более интенсивные схемы лечения пациентам с предполагаемой неэффективностью терапии инфликсимабом.

Поступила / Received 06.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 11.07.2022
Принята в печать / Accepted 12.07.2022

Список литературы / References

- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Шукина О.Б. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(1):48–65. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24154150>.
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseeva O.P., Achkasov S.I., Shchukina O.B. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(1):48–65. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24154150>.
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И., Шукина О.Б. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I., Shchukina O.B. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*. 2019;18(4):7–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.
- Шелыгин Ю.А., Веселов А.В., Сербина А.А. Основные направления организации специализированной колопроктологической помощи. *Колопроктология*. 2017;1(59):76–81. Режим доступа: <https://www.ruproctology.com/jour/article/download/299/299>.
- Shelygin Yu.A., Veselov A.V., Serbina A.A. The main directions of the organization of specialized coloproctological care. *Coloproctology*. 2017;1(59):76–81. (In Russ.) Available at: <https://www.ruproctology.com/jour/article/download/299/299>.
- Мкртчян Л.С., Мазовка К.Е., Ткачев А.В. В лабиринтах патогенеза воспалительных заболеваний кишечника: эволюция микробиологической теории. *Практическая медицина*. 2022;20(1):8–13. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-1-8-13>.
- Mkrtyan L.S., Mazovka K.E., Tkachev A.V. In the labyrinths of pathogenesis of inflammatory bowel diseases: evolution of microbiology theory. *Practical Medicine*. 2022;20(1):8–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-1-8-13>.
- Ливзан М.А., Бикбавова Г.Р., Лозинская М.Ю. Язвенный колит: описание, генетика, реализация (семейный случай язвенного колита). *Consilium Medicum*. 2020;22(8):85–89. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.8.200310>.
- Livzan M.A., Bikbavova G.R., Lozinskaya M.Yu. Ulcerative colitis: description, genetics, implementation (familial case of ulcerative colitis). *Consilium Medicum*. 2020;22(8):85–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.8.200310>.
- Неганова О.А. Язвенный колит и болезнь Крона: ретроспективная оценка заболеваемости за 2016–2018 годы. *Медико-фармацевтический журнал «Пulse»*. 2019;21(6):40–43. <http://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-6-40-43>.
- Neganova O.A. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a retrospective assessment of the incidence for 2016–2018. *Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2019;21(6):40–43. (In Russ.) <http://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-6-40-43>.
- Лазебник Л.Б., Князев О.В., Парфенов А.И., Конопляников А.Г., Сагынбаева В.Э., Ручкина И.Н., Шербаков П.Л. Возраст как прогностический фактор эффективности мезенхимальных стромальных клеток в лечении больных язвенным колитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(12):3–9. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozrast-kak-prognosticheskiy-faktor-effektivnosti-mezenhimalnyh-stromalnyh-kletok-v-lechenii-bolnyh-yazvennym-kolitom/viewer>.
- Lazebnik L.B., Knyazev O.V., Parfenov A.I., Konoplyannikov A.G., Sagynbaeva V.E., Ruchkina I.N., Shcherbakov P.L. Age as a predictor of the effectiveness of mesenchymal stromal cells in the treatment of patients with ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;(12):3–9. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozrast-kak-prognosticheskiy-faktor-effektivnosti-mezenhimalnyh-stromalnyh-kletok-v-lechenii-bolnyh-yazvennym-kolitom/viewer>.
- Главнов П.В., Лебедева Н.Н., Кашченко В.А., Варзин С.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2015;(4):48–72. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/yazvennyy-kolit-i-bolezni-krona-sovremennoe-sostoyanie-problemy-etologii-rannei-diyagnostiki-i-lecheniya-obzor-literatury/viewer>.
- Glavnov P.V., Lebedeva N.N., Kashchenko V.A., Varzin S.A. Ulcerative colitis and Crohn's disease. The current state of the problem of etiology, early diagnosis and treatment (literature review). *Bulletin of St. Petersburg University*. 2015;(4):48–72. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/yazvennyy-kolit-i-bolezni-krona-sovremennoe-sostoyanie-problemy-etologii-rannei-diyagnostiki-i-lecheniya-obzor-literatury/viewer>.
- Каторкин С.Е., Андреев П.С., Исаев В.Р. Язвенный колит-консервативное и оперативное лечение. *Колопроктология*. 2016;(2):93–93. Режим доступа: <https://www.ruproctology.com/jour/article/viewFile/228/228>.
- Katorkin S.E., Andreev P.S., Isaev V.R. Ulcerative colitis-conservative and surgical treatment. *Coloproctology*. 2016;(2):93–93. (In Russ.) Available at: <https://www.ruproctology.com/jour/article/viewFile/228/228>.
- Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению. *Вестник современной клинической медицины*. 2009;2(1):32–41. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/nespetsificheskiy-yazvennyy-kolit-sovremennye-podhody-k-diyagnostike-i-lecheniyu/viewer>.
- Abdulkhakov S.R., Abdulkhakov R.A. Nonspecific ulcerative colitis: current approaches to diagnosis and treatment. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny*. 2009;2(1):32–41. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nespetsificheskiy-yazvennyy-kolit-sovremennye-podhody-k-diyagnostike-i-lecheniyu/viewer>.
- Циммерман Я.С., Циммерман И.Я., Третьякова Ю.И. Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления. Часть 1. Дефиниция, терминология, распространенность, этиология и патогенез, клиника, осложнения, классификация. *Клиническая медицина*. 2013;91(11):27–33. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/yazvennyy-kolit-i-bolezni-krona-sovremennye-predstavleniya-chast-1-definitsiya-terminologiya-rasprostranennost-etilogiya-i-patogenez/viewer>.
- Zimmerman Ya.S., Zimmerman I.Ya., Tretyakova Yu.I. Ulcerative colitis and Crohn's disease: modern ideas. Part 1. Definition, terminology, prevalence, etiology and pathogenesis, clinic, complications, classification. *Clinical Medicine*. 2013;91(11):27–33. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/yazvennyy-kolit-i-bolezni-krona-sovremennye-predstavleniya-chast-1-definitsiya-terminologiya-rasprostranennost-etilogiya-i-patogenez/viewer>.
- Ливзан М.А., Макейкина М.А. Неспецифический язвенный колит: генетика иммунного ответа. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012;(1):28–33. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17294020>.
- Livzan M.A., Makeikina M.A. Nonspecific ulcerative colitis: genetics of the immune response. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2012;(1):28–33. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17294020>.
- Садыгова Г.Г. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: артропатии и артриты. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):101–105. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-6-101-105>.
- Sadygova G.G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases: arthropathy and arthritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):101–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-6-101-105>.
- Жилин С.А., Радченко В.Г., Добрица В.П. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2013;5(2):111–117. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20504774>.
- Zhilin S.A., Radchenko V.G., Dobrica V.P. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2013;5(2):111–117. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20504774>.
- Габрусская Т.В., Ревнова М.О., Костик М.М. Предикторы низкой минеральной плотности кости у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(10):146. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prediktory-nizkoy-mineralnoy-plotnosti-kosti-u-detey-s-vozpallitelnyimi-zabolevaniyami-kishechnika/viewer>.
- Gabrusskaya T.V., Revnova M.O., Kostik M.M. Predictors of low bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(10):146. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prediktory-nizkoy-mineralnoy-plotnosti-kosti-u-detey-s-vozpallitelnyimi-zabolevaniyami-kishechnika/viewer>.
- Воробьев Г.И., Халиф И.Л., Малахова Д.С., Капуллер Л.Л., Веселов В.В., Михайлова Т.Л. Эндоскопические и морфологические особенности слизистой оболочки толстой кишки при дистальной форме язвенного колита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006;16(1):80–86. Режим доступа: http://www.old-gastro-j.ru/files/80_87_1469766215.pdf.
- Vorobyov G.I., Khalif I.L., Malakhova D.S., Kapuller L.L., Veselov V.V., Mikhailova T.L. Endoscopic and morphological features of the colon mucosa in the distal form of ulcerative colitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2006;16(1):80–86. (In Russ.) Available at: http://www.old-gastro-j.ru/files/80_87_1469766215.pdf.

17. Потапов А.С., Алиева Э.И., Габрузская Т.В., Горелов А.В., Захарова И.Н., Корниенко Е.А., Щиголева Н.Е. Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: Российский педиатрический консенсус. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(3):18–30. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/clinicheskaya-kartina-diagnostika-i-lechenie-yazvennogo-kolita-u-detey-rossiyskiy-pediatricheskij-konsensus/viewer>. Potapov A.S., Alieva E.I., Gabruzskaya T.V., Gorelov A.V., Zakharova I.N., Kornienko E.A., Shchigoleva N.E. Clinical picture, diagnosis and treatment ulcerative colitis in children: Russian pediatric consensus. *Current Pediatrics*. 2013;12(3):18–30. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/clinicheskaya-kartina-diagnostika-i-lechenie-yazvennogo-kolita-u-detey-rossiyskiy-pediatricheskij-konsensus/viewer>.
18. Pouillon L., Laurent V., Pouillon M., Bossuyp P. Diffusion-weighted MRI in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(6):433–443. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30054-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30054-2).
19. Ахриев А.Х., Тертычный А.С., Маев И.В., Зайратьянц О.В. Классификация и морфологическая диагностика язвенного колита и болезни Крона. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2017;3(4):4–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29946271>. Akhrieva Kh.M., Tertychny A.S., Maev I.V., Zayratyants O.V. Classification and morphological diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clinical and Experimental Morphology*. 2017;3(4):4–15. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29946271>.
20. Тертычный А.С., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г., Цымбалова Е.Г., Андреев А.И. Трудности морфологической диагностики воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопических биопсий у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;1(4):48–52. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/trudnosti-morfologicheskoy-diagnostiki-vospalitelnyh-zabolevaniy-kishechnika-na-materiale-endoskopicheskikh-biopsiy-u-detey/viewer>. Tertychny A.S., Shumilov P.V., Mukhina Yu.G., Tsybalova E.G., Andreev A.I. Difficulties in the morphological diagnosis of inflammatory bowel diseases on the basis of endoscopic biopsies in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;1(4):48–52. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/trudnosti-morfologicheskoy-diagnostiki-vospalitelnyh-zabolevaniy-kishechnika-na-materiale-endoskopicheskikh-biopsiy-u-detey/viewer>.
21. Dryden G.W. Overview of stem cell therapy for Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9(7):841–847. <https://doi.org/10.1517/14712590902956615>.
22. Лазебник Л.Б., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Князев О.В., Конопляников А.Г., Сагынбаева В.Э., Яковлева М.В. Новое в биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Доктор.Ру*. 2011;2(4):44–48. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novoe-v-biologicheskoy-terapii-vospalitelnyh-zabolevaniy-kishechnika/viewer>. Lazebnik L.B., Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Knyazev O.V., Konoplyannikov A.G., Sagynbaeva V.E., Yakovleva M.V. New in the biological therapy of inflammatory bowel diseases. *Doctor.Ru*. 2011;2(4):44–48. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novoe-v-biologicheskoy-terapii-vospalitelnyh-zabolevaniy-kishechnika/viewer>.
23. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. «Трудные» вопросы при ведении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2018;21(1–2):94–100. <https://doi.org/10.18821/1560-9537-2018-21-1-94-100>. Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. "Difficult" issues in the management of patients with inflammatory bowel diseases. *Medical and Social Expertise and Rehabilitation*. 2018;21(1–2):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9537-2018-21-1-94-100>.
24. Маев И.В., Андреев Д.Н. Таргетная терапия воспалительных заболеваний кишечника: реалии и перспективы. *Медицинский совет*. 2018;6(6):114–118. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-114-118>. Maev I.V., Andreev D.N. Targeted therapy for inflammatory bowel disease: realities and prospects. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;6(6):114–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-114-118>.
25. Sandborn W.J. Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers? *Gastroenterology*. 2008;135(5):1442–1447. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.053>.
26. Князев О.В., Лазебник Л.Б., Ручкина И.Н., Царегородцева Т.М., Парфенов А.И. Инфликсимаб в терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;5(5):64–68. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/infliximab-v-terapii-vospalitelnyh-zabolevaniy-kishechnika/viewer>. Knyazev O.V., Lazebnik L.B., Ruchkina I.N., Tsaregorodtseva T.M., Parfenov A.I. Infliximab in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;5(5):64–68. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/infliximab-v-terapii-vospalitelnyh-zabolevaniy-kishechnika/viewer>.
27. Клярская И.Л., Стилиди Е.И., Максимова Е.В., Искова И.А. Биологическая терапия при воспалительных заболеваниях кишечника. *Крымский терапевтический журнал*. 2017;2(2):11–18. Режим доступа: <http://crimtj.ru/Journal.files/33-2017-2/Annotations-33-2017-2/WN-Stilidi-BiologicalTherapy-0003.html>. Klyarskaya I.L., Stilidi E.I., Maksimova E.V., Iskova I.A. Biological therapy for inflammatory bowel diseases. *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2017;2(2):11–18. (In Russ.) Available at: <http://crimtj.ru/Journal.files/33-2017-2/Annotations-33-2017-2/WN-Stilidi-BiologicalTherapy-0003.html>.
28. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Маев И.В., Сказываева Е.В., Журавлева М.С., Гайкова Л.Б., Соловьев М.В. Фармакотерапия воспалительных заболеваний кишечника: управление эффективностью и безопасностью. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):841–852. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200982>. Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Maev I.V., Skazyvaeva E.V., Zhuravleva M.S., Gaykova L.B., Solov'yov M.V. Pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases: management efficiency and safety. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2021;93(8):841–852. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200982>.
29. Князев О.В., Каграманова А.В., Фадеева Н.А., Кирова М.В., Орлова Н.В., Парфенов А.И., Болдырева О.Н. Оптимизация биологической терапии у больной язвенным колитом. *Клиническая практика*. 2015;2(2):15–23. Режим доступа: <https://clinpractice.ru/upload/iblock/2d5/2d514522c871b1d519840beb7c744d89.pdf>. Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Fadeeva N.A., Kirova M.V., Orlova N.V., Parfenov A.I., Boldyreva O.N. Optimization of biological therapy in a patient with ulcerative colitis. *Journal of Clinical Practice*. 2015;2(2):15–23. (In Russ.) Available at: <https://clinpractice.ru/upload/iblock/2d5/2d514522c871b1d519840beb7c744d89.pdf>.
30. Winkler I., Bardhan K.D., Müller-Lissner S., Bigard M.A., Bianchi Porro G., Ponc J. et al. Quality of life during acute and intermittent treatment of gastro-oesophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998;30(1):19–27. Available at: <https://europepmc.org/article/med/9615259>.
31. Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Горбунов Ю.В. Прогностические возможности опросника GSRS при эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Journal of Siberian Medical Science*. 2021;2(4):49–55. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2021-2-49-55>. Shklyayev A.E., Kazarin D.D., Gorbunov Yu.V. Prognostic capabilities of the GSRS questionnaire in the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Siberian Medical Science*. 2021;2(4):49–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2021-2-49-55>.

Информация об авторах:

Казарин Даниил Дмитриевич, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; ddkazarin@mail.ru
Чупина Маргарита Сергеевна, ординатор первого года кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; chupina.margarita@yandex.ru
Шкляев Алексей Евгеньевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, ректор, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; rector@igma.udm.ru

Information about the authors:

Daniil D. Kazarin, Assistant of the Intermediate Level Therapy Department with Endocrinology and Hematology Courses, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; ddkazarin@mail.ru
Margarita S. Chupina, First-year Resident of the Intermediate Level Therapy Department with Endocrinology and Hematology Courses, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; chupina.margarita@yandex.ru
Aleksey E. Shklyayev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Intermediate Level Therapy Department with Endocrinology and Hematology Courses, Vice-Chancellor, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; rector@igma.udm.ru