

Актуальные вопросы терапии пациентов с язвенным колитом

В.Б. Гриневич, <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>, grinevich_vb@mail.ru

А.М. Першко, <https://orcid.org/0009-0009-9562-3529>, pershkoam@mail.ru

Н.В. Волга, <https://orcid.org/0009-0005-1945-6539>, n.b.volga@yandex.ru

Е.С. Иванюк, <https://orcid.org/0000-0002-2785-6699>, ivanyuk-es@yandex.ru

П.В. Селивёрстов, <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>, seliverstov-pv@yandex.ru

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Язвенный колит – это иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, характеризующееся язвенно-деструктивными процессами в слизистой оболочке толстой кишки. Несмотря на достижения в фармакологической промышленности его распространенность в мире ежегодно увеличивается. Этиология язвенного колита на сегодняшний день до конца неизвестна. По современным представлениям язвенный колит рассматривают как многофакторное заболевание, в патогенезе которого обсуждаются генетическая детерминированность, нарушения кишечной микробиоты с сокращением популяций анаэробных бактерий в сочетании с триггерным действием факторов внешней среды. С высокой вероятностью ведущие патогенетические механизмы заболевания ассоциируются с поляризацией иммунного ответа по Th2-типу, для которого характерен синтез ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13, который регулируется STAT-5 и Gata-3. В процессе развития заболевания в иммунопатологический процесс также вовлекается Th17-тип иммунного ответа, но уже с участием факторов транскрипции STAT-3 и ROR-γt и синтезом ИЛ-17, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-26 и ИЛ-22, а также хемокина CCL20. Диета и образ жизни являются частью глобальных руководящих принципов терапии пациентов с язвенным колитом. В качестве препаратов базисной терапии используются производные 5-аминосалициловой кислоты: комбинированные препараты и препараты чистой 5-аминосалициловой кислоты. Тем не менее для контроля активности заболевания показано назначение системных глюкокортикостероидов. Однако, как показывает наша практика, они эффективны, но только при первой атаке и последующих 2–3 рецидивах заболевания с последующей высокой частотой развития гормонорезистентности. На сегодняшний день существуют современные лекарственные средства с различным механизмом действия, позволяющие добиться стойкой ремиссии и повышения качества жизни пациентов. Среди них особый интерес в терапии язвенного колита представляют ингибиторы JAK – тофацитиниб. Это первый препарат для перорального приема, способный индуцировать и поддерживать бесстероидную ремиссию. Выбор того или иного препарата определяется опытом использования, стоимостью и национальными рекомендациями.

Ключевые слова: толстая кишка, воспалительные заболевания кишечника, кровь в стуле, тофацитиниб, ингибиторы JAK

Для цитирования: Гриневич ВБ, Першко АМ, Волга НВ, Иванюк ЕС, Селивёрстов ПВ. Актуальные вопросы терапии пациентов с язвенным колитом. *Медицинский совет*. 2023;17(23):149–154. <https://doi.org/10.21518/ms2023-481>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical issues of therapy for patients with ulcerative colitis

Vladimir B. Grinevich, <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>, grinevich_vb@mail.ru

Anatoliy M. Pershko, <https://orcid.org/0009-0009-9562-3529>, pershkoam@mail.ru

Natalia B. Volga, <https://orcid.org/0009-0005-1945-6539>, n.b.volga@yandex.ru

Elena S. Ivanyuk, <https://orcid.org/0000-0002-2785-6699>, ivanyuk-es@yandex.ru

Pavel V. Seliverstov, <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>, seliverstov-pv@yandex.ru

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Ulcerative colitis is an autoimmune disease characterized by ulcerative destructive processes in the mucous membrane of the colon. Despite advances in the pharmaceutical industry, its prevalence in the world is increasing every year. The etiology of UC is currently unknown to the end. According to modern concepts, ulcerative colitis is considered as a multifactorial disease, in the pathogenesis of which genetic determinism, disorders of the intestinal microbiota with a decrease in populations of anaerobic bacteria in combination with the trigger action of environmental factors are discussed. With high probability, the leading pathogenetic mechanisms of the disease are associated with the polarization of the Th2-type immune response, which is characterized by the synthesis of IL-4, IL-5, IL-9 and IL-13, which is regulated by STAT-5 and Gata-3. During the development of the disease, Th17, a type of immune response, is also involved in the immunopathological process, but with the participation of transcription factors STAT-3 and ROR-γt and the synthesis of IL-17, IL-2, IL-6, IL-26 and IL-22, as well as chemokine CCL20. Diet and lifestyle are part of the global guidelines for the treatment of patients with ulcerative colitis. Derivatives

of 5-aminosalicylic acid are used as basic therapy preparations: combined preparations and preparations of pure 5-aminosalicylic acid. Nevertheless, the administration of systemic glucocorticosteroids is indicated to control the activity of the disease. However, as our practice shows, they are effective, but only at the first attack and subsequent 2-3 relapses of the disease, followed by a high incidence of hormone resistance. To date, there are modern medicines with a different mechanism of action, allowing achieving stable remission and improving the quality of life of patients. Among them, JAK - tofacitinib inhibitors are of particular interest in the treatment of ulcerative colitis. This is the first oral drug capable of inducing and maintaining steroid remission. The choice of a particular drug is determined by the experience of use, cost and national recommendations.

Keywords: colon, inflammatory bowel diseases, blood in stool, tofacitinib, inhibitors

For citation: Grinevich VB, Pershko AM, Volga NB, Ivanyuk ES, Seliverstov PV. Topical issues of therapy for patients with ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;17(23):149–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-481>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день известно, что язвенный колит (ЯК) – это хроническое воспалительное заболевание толстой кишки с системными проявлениями, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [1]. Заболевание носит мультифакториальный характер, включающий генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, изменения кишечной микрофлоры и влияние факторов окружающей среды [2, 3].

Максимальная распространенность ЯК в мире в настоящее время составляет 505/100 000 населения в некоторых Европейских странах, а заболеваемость в разных регионах колеблется в интервале от 0,6 до 24,3 на 100 000 населения. Самая высокая заболеваемость ЯК – 24,3/100 000 – отмечается в Европе и 19,2/100 000 – в Северной Америке. Заболевание характеризуется рецидивирующим течением и ежегодно примерно около 50% пациентов находится в обострении. Ситуация усугубляется молодым возрастом начала заболевания, необходимостью пожизненной медикаментозной терапии и высоким риском хирургического вмешательства. Это имеет как большие финансовые последствия, так и негативное влияние на качество жизни пациентов [4–7].

Причины развития ЯК до конца не известны. Полагают, что ведущие патогенетические механизмы заболевания ассоциируются с поляризацией иммунного ответа по Th2-типу, для которого характерен синтез ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13, который регулируется STAT-5 и Gata-3 (GATA Binding Protein 3). В ходе развития заболевания в иммунопатологический процесс также вовлекается Th17-тип иммунного ответа, но уже с участием факторов транскрипции STAT-3 и ROR-γt и синтезом ИЛ-17, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-26 и ИЛ-22, а также хемокина CCL20 [8, 9]. В спектре медиаторов воспаления при ЯК особое место занимает ФНО-α, который обладает мощной «провоспалительной» и деструктивной активностью, а также индуцирует транскрипцию генов других «провоспалительных» цитокинов [10]. Формирующийся воспалительный процесс приводит к повреждению кишечного эпителия, массивной инфильтрации собственной пластинки и кишечного эпителия «иммунными» клетками, развитию вторичного нарушения микробиоценоза кишечника.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Терапия ЯК должна быть направлена на реализацию следующих задач: индукция ремиссии, поддержание долгосрочной ремиссии без использования ГКС, заживление свищей и слизистой, уменьшение риска госпитализаций / операций, предотвращение осложнений, повышение качества жизни больного. Так, диета и образ жизни являются частью глобальных руководящих принципов терапии пациентов с ЯК. На сегодняшний день анализ современной литературы демонстрирует отсутствие четких диетических рекомендаций при ЯК [11]. Большинство экспертов сходятся во мнении, что выбор пищевого рациона для конкретного пациента должен исходить из двух принципиальных положений: избирательных пищевых пристрастий, продиктованных особенностями национальной кухни, и пищевой переносимостью отдельных продуктов. К общим рекомендациям относят: запрещение алкоголя и кофеина, ограничения по употреблению в пищу молочных продуктов, содержащих лактозу, избытка жиров и углеводов.

В качестве препаратов базисной терапии используют производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). На рынке их 2 группы: комбинированный препарат (сульфасалазин) и препараты чистой 5-аминосалициловой кислоты (олсалазин, балсалазид, месалазин). Они не имеют системного эффекта и реализуют свое действие преимущественно локально в кишечнике. Месалазин ингибирует активность нейтрофильной липооксигеназы и синтез метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов и лейкотриенов), являющихся медиаторами воспаления, тормозит миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз нейтрофилов, а также секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами. Известно, что месалазин оказывает антиоксидантное действие, захватывая свободные кислородные радикалы. Значимым, совсем недавно открытым эффектом месалазина, является способность восстанавливать нарушенную медиаторами воспаления кишечную парацеллюлярную проницаемость. Этот эффект достигается за счет индукции перестройки и мембранной локализации соединительных белков и модуляции генов, участвующих в обеспечении плотных кишечных контактов [12].

Для контроля активности заболевания показаны системные глюкокортикостероиды. Доступность

и дешевизна делают их весьма привлекательными среди пациентов. Принципиальное значение имеет не столько выбор препарата, сколько доза и продолжительность терапии. Эти схемы лечения нами были предложены еще в 2000 г.¹ и нашли свое отражение в последующих рекомендациях ЕССО с 2017 г. Однако, как показывает наша практика, системные ГКС эффективны только при первой атаке и последующих 2–3 рецидивах заболевания с последующей высокой частотой развития гормонорезистентности. Преодолеть эти состояния, которые встречаются примерно у 20–22% пациентов с тяжелыми атаками ВЗК [13], по-прежнему представляет собой сложную терапевтическую проблему. При этом традиционные иммуносупрессанты: азатиоприн, меркаптопурин и метотрексат главным образом показаны при непрерывном хроническом течении заболевания и/или развитии осложнений гормональной терапии. Главный недостаток – медленное развитие клинического эффекта. Вместе с тем их назначение позволяет у 2/3 пациентов индуцировать и поддерживать клиническую ремиссию, однако еще одной трети потребуются препараты биологической терапии. Наш клинический опыт свидетельствует о более скромных результатах терапии, возможно из-за того, что она не всегда проводилась под контролем концентрации препарата в крови.

ПОИСК РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ С ВЫБОРОМ ТЕРАПИИ

Преодолеть подобные трудности в лечении пациентов с ЯК помогают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В настоящее время в РФ зарегистрировано несколько групп: моноклональные антитела к ФНО-альфа, ингибиторы интегринов, моноклональные антитела к ИЛ-23 и ингибиторы JAK. Инфликсимаб (ремикейд), представляющий собой химерное моноклональное антитело к ФНО-а, адалимумаб (хумира) – человеческие антитела к ФНО-а, голимумаб (симпони) и цертолизумаб пегол. Высокая эффективность этих препаратов при ЯК не вызывает сомнений с позиций доказательной медицины. При этом их эффективность при ЯК примерно одинаковая, хотя каждый из представленных препаратов имеет свои принципиальные отличия. Выбор того или иного лекарственного средства определяется опытом использования, стоимостью и национальными рекомендациями. Важно отметить, что, хотя антагонисты ФНО-а значительно дополнили набор препаратов для лечения ВЗК, они эффективны только в определенных популяциях пациентов с ВЗК. Так, первичная неэффективность инфликсимаба при ЯК достигает 30–40% и вторичная неэффективность, развивающаяся в процессе терапии в течение года, отмечается еще у 20–30% пациентов. Следовательно, примерно у 2/3 пациентов с ЯК препарат оказывается неэффективным. При этом клинический ответ на назначение других анти-ФНО препаратов в случае неэффективности инфликсимаба существенно ниже [14].

¹ Першко АМ. Клинико-морфологические варианты неспецифического язвенного колита: прогнозирование течения и подходы к терапии (клинико-экспериментальное исследование); автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05. СПб.; 2000. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_000264408/.

В длительных клинических исследованиях показано, что феномен вторичной неэффективности также характерен для адалимумаба и цертолизумаба пегола [11, 15]. Потеря эффективности препаратов биологической терапии ассоциируется с образованием к ним антител и/или с высокой активностью ретикулоэндотелиальной системы, участвующей в разрушении этих препаратов. Среди других механизмов утраты эффективности анти-ФНО препаратов обсуждаются изменения их фармакокинетики и клиренса. В этой связи в процессе терапии анти-ФНО препаратами настоятельно рекомендуется определение специфических антител и содержания препаратов в крови. Стратегия терапии в этих клинических ситуациях предусматривает повышение дозы препарата или сокращение интервалов между введениями. Кроме того, в нескольких клинических исследованиях было показано, что метод повторной индукции ремиссии может восстановить клинический ответ [16].

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ

Новым и весьма привлекательным направлением в терапии ВЗК является разработка антител против молекул клеточной адгезии [17]. Первым препаратом из этой серии, одобренным FDA для лечения пациентов с БК, явился натализумаб. Препарат представляет собой рекомбинантные гуманизированные антитела IgG4 против интегрин альфа-4, бета-1. Последний экспрессируется на поверхности лейкоцитов и в процессе взаимодействия с молекулами клеточной адгезии (MAdCAM-1, VCAM-1) слизистой оболочки кишечника и гематоэнцефалического барьера обуславливает миграцию лейкоцитов в ткани кишечника и головной мозг. Однако дальнейшие исследования при ВЗК были прекращены из-за большого количества случаев развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, вызываемой реактивацией вируса Джона – Каннингема. В этой связи представлялось крайне актуальным создание иммуномодулятора с избирательным действием на кишечник. Ведолизумаб энтивио представляет собой гуманизированный иммуноглобулин G1 против человеческого лимфоцитарного интегрин – альфа-4 бета-7. Решением FDA в 2014 г. препарат одобрен для лечения БК и ЯК средней и тяжелой степени тяжести при неэффективности других методов лечения. Ведолизумаб в отличие от натализумаба селективно блокирует миграцию лимфоцитов в ткани кишечника. Вместе с тем, несмотря на высокую эффективность в отношении поражения кишечника [18], ведолизумаб также имеет потенциальные ограничения, связанные с отсутствием влияния на системные (внекишечные) проявления заболевания.

НОВЫЙ ИНГИБИТОР JAK – ТОФАЦИТИНИБ

Среди ингибиторов JAK особый интерес в терапии ЯК представляет тофацитиниб. Это первый препарат для перорального приема, способный индуцировать и поддерживать бесстероидную ремиссию у пациентов с ЯК.

Механизм действия тофацитиниба (ТОФА) заключается в обратимой конкурентной ингибции аденозинтрифосфат (АТФ) связывающих участков JAK [19, 20]. При этом ингибирующая активность ТОФА в отношении JAK3 значительно выше, чем для JAK1 [21]. В экспериментальных исследованиях показано, что тофацитиниб обладает способностью ингибировать дифференцировку CD4+ Т-клеток в Th1-, Th2- и Th17-клетки, подавлять реакции врожденного иммунитета, индуцированные липополисахаридом и др. [22]. По сравнению с другими биологическими препаратами тофацитиниб одновременно действует на несколько цитокинов и оказывает более широкий эффект на воспаление желудочно-кишечного тракта. Метаболизм препарата преимущественно осуществляется печеночными ферментами CYP3A4 и CYP2C19 без образования активных метаболитов, а остаточный клиренс происходит в почках.

Международная программа клинической оценки эффективности тофацитиниба включала в себя 3 исследования 3-й фазы: OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, OCTAVE Sustain, а также долгосрочное расширенное исследование OCTAVE Open. По результатам было установлено, что клинический ответ на терапию тофацитинибом имел место у 60 и 55% пациентов в исследовании OCTAVE 1 и OCTAVE 2 соответственно и при эффекте плацебо у 33 и 29% пациентов ($p < 0,001$ в обоих случаях) соответственно. Весьма примечательным явился и тот факт, что клиническая эффективность тофацитиниба не зависела от предшествующей терапии ингибиторами ФНО- α . Эндоскопическая ремиссия в исследовании OCTAVE 1 и OCTAVE 2 наблюдалась у 31 и 28% пациентов по сравнению с плацебо – у 16 и у 12% пациентов ($p < 0,001$) соответственно. Кроме того, индукционная терапия тофацитинибом ассоциировалась с достоверной положительной динамикой показателей качества жизни пациентов. Сравнительная эффективность тофацитиниба в рамках поддерживающей терапии и в зависимости от дозы препарата была изучена в исследовании OCTAVE Sustain. Установлено, что через 52 нед. лечения клиническая ремиссия наблюдалась у 34% пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг, у 41% – 10 мг и только у 11% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). Заживление слизистой оболочки кишечника наблюдалось значительно чаще в группах тофацитиниба 5 мг (37%) и 10 мг (46%), по сравнению с плацебо (13%) ($p < 0,001$). При достижении ремиссии полная отмена глюкокортикоидов оказалась возможной у 35% пациентов при дозе препарата 5 мг, у 40% – 10 мг и лишь у 5% пациентов с плацебо ($p < 0,001$). При этом серьезные тяжелые инфекции, потребовавшие госпитализации пациентов, имели место в исследовании OCTAVE 1 у 3% пациентов, в исследовании OCTAVE 2 у 4%, в исследовании OCTAVE Sustain – у 5% (тофацитиниб 5 мг) и у 6% (тофацитиниб 10 мг). Принципиально важно отметить, что случаев развития туберкулеза отмечено не было.

В итоге Европейская комиссия (ЕМА) одобрила тофацитиниб для взрослых пациентов с активным ЯК при непереносимости или неэффективности традиционной

терапии, а также неэффективности ингибиторов ФНО- α . Утвержденная схема приема тофацитиниба составляет 10 мг 2 раза в день в течение как минимум 8 нед., а затем по 5 или 10 мг 2 раза в день в зависимости от клинической активности заболевания. Аналогичные схемы терапии нашли свое отражение в российских клинических рекомендациях.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОФАЦИТИНИБА

Опыт применения тофацитиниба в РФ представлен исследованиями Е.А. Белоусовой и соавт. [23]. Всего в исследование было включено 85 пациентов, из них у 2 (2,4%) пациентов диагностирован сверхтяжелый ЯК, резистентность к терапии ГКС – у 31 (36,5%) и к препаратам биологической терапии (ГИБП) – у 52 (61,2%). При этом быстрый ответ в течение 1 нед. был зафиксирован у 41 (50,6%) пациента в среднем на 5-й день терапии. После окончания режима индукции 52 (76,5%) пациента достигли клинической ремиссии, 3 (4,4%) – клинического ответа и 13 (19,1%) – не продемонстрировали положительной динамики. Динамика внекишечных проявлений к концу 8-й нед. терапии была положительной у 55,2% пациентов и к 12-й нед. – у 77,8%.

Результаты недавнего анализа клинической эффективности тофацитиниба были также представлены на конференции AIBD (достижения в области воспалительных заболеваний кишечника) О.А. Князевым и соавт. в 2021 г. Авторами обследовано 58 пациентов с ЯК, получавших до начала терапии тофацитинибом ГКС в средней терапевтической дозе 40 мг. Эффективность терапии оценивали по индексу Мейо (балл < 2), скорости оседания эритроцитов, С-реактивному белку, гемоглобину, фекальному кальпротектину и потребности в назначении ГКС. Было установлено, что у всех пациентов, ответивших на режим индукции, кортикостероиды были отменены и только у 9 (15,5%) – клинический ответ отсутствовал. В общей сложности 14 пациентам (24,1%), резистентных к терапии анти-ФНО препаратами, потребовался длительный индукционный курс тофацитиниба в дозе 20 мг. Более чем одному из 5 пациентов (22,4%) требовался повторный прием кортикостероидов для купирования обострений или снижения ответа на тофацитиниб.

Во французском исследовании впервые [24] была предпринята попытка сравнительной оценки клинической эффективности тофацитиниба и ведолизумаба после первичной неэффективности анти-ФНО терапии у пациентов с ЯК. Всего в исследование было включено 199 пациентов с ЯК, из них 87 и 112 пациентов соответственно получали тофацитиниб и ведолизумаб в общепринятых дозировках. Установлено, что к концу 16-й нед. терапии тофацитинибом и ведолизумабом клиническая ремиссия была достигнута соответственно у 54,2 и 42,5% пациентов ($p = 0,089$). При этом полное заживление слизистой оболочки наблюдалось у 6,4% пациентов против 3,8% в группах тофацитиниба и ведолизумаба соответственно ($p = 0,27$).

Принципиально важно, что тофацитиниб не увеличивает риски клостридиальной инфекции при ЯК.

Рецидивирующая клостридиальная инфекция является проблемой для пациентов с ВЗК, многие из которых подвержены высокому риску первичной и рецидивирующей инфекции [25]. Так, по данным S.K. Murthy et al. в 2012 г., около 9% пациентов с ЯК, поступивших в стационар, имели сопутствующую клостридиальную инфекцию с повышенными показателями краткосрочной и долгосрочной летальности [26]. В свою очередь постмаркетинговые исследования свидетельствуют о хорошей переносимости и безопасности препарата. Так, по результатам исследования С. Ма et al. в 2023 г. [27] за период лечения в течение года частота побочных эффектов от приема тофацитиниба составляла: для серьезных инфекций – 2,1 на 100 человеко-лет, для *herpes zoster* – 0,5% на 100 человеко-лет и венозной тромбоэмболии – 1,1 на 100 человеко-лет. Примечательно, что повышенный риск сердечно-сосудистых событий при приеме препарата ассоциировался с мужским полом, статусом курения, приемом аспирина и возрастом старше 65 лет².

В 2022 г. FDA также одобрила упадацитиниб для лечения взрослых с активным ЯК средней и тяжелой степени, которые не реагируют адекватно на анти-ФНО препараты или плохо их переносят. Его принципиальным отличием от тофацитиниба является высокая селективность к JAK1 по сравнению с JAK2. Клиническая эффективность препарата изучалась в исследовании с участием 522 пациентов с активным ЯК от умеренной до тяжелой степени, определяемой по адаптированной шкале

Мейо (5–9) с центральной эндоскопической оценкой 2–3. Из общей выборки 341 пациент вошел в группу упадацитиниба (45 мг 1 раз в день) и 174 – в группу плацебо. По результатам исследования клиническая ремиссия достигнута у 33,5% в группе лечения по сравнению с 10% в группе плацебо. При этом эндоскопическое улучшение было отмечено у 44,0% в группе лечения по сравнению с 8,3% в группе плацебо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывают научные данные и наш собственный опыт, современные методы лечения оказываются эффективными у подавляющего числа больных со среднетяжелым и тяжелым течением ЯК. Появление на российском рынке нового препарата Тофацитиниб (ООО "АксельФарм") с подтвержденной клинической эффективностью в исследованиях высокого уровня тому подтверждение. Безусловно, его использование уже сегодня расширяет возможности терапии ЯК. Благодаря совершенствованию методов диагностики и оптимизации терапии, с использованием современных препаратов, удастся достичь полной ремиссии заболевания, значительно улучшить показатели выживаемости и качества жизни больных ЯК. Дальнейшие исследования в этой области медицины бесспорно будут оказывать непосредственное влияние на принятие клинических решений в будущем.



Поступила / Received 23.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.12.2023
Принята в печать / Accepted 13.12.2023

² Safety Study of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor in Subjects with Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov ID NCT02092467. Sponsor Pfizer. Information provided by Pfizer (Responsible Party). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02092467>.

Список литературы / References

- Шелыгин ЮА, Ивашкин ВТ, Белоусова ЕА, Решетов ИВ, Маев ИВ, Ачкасов СИ и др. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колoproктология*. 2023;22(1):10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
- Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, Reshetov IV, Maev IV, Achkasov SI et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
- Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, Shin JI. IBD immunopathogenesis: A comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev*. 2017;16(4):416–426. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.02.0134>.
- De Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13–27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser Ch, Chowers Y, Geboes K et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):965–990. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>.
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785–1794. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.055>.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>.
- Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(12):1553–1559. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00886.x>.
- De Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13–27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>.
- Chen ML, Sundrud MS. Cytokine networks and T-cell subsets in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1157–1167. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000714>.
- Kalliolias GD, Ivashkin LB. TNF biology, pathogenetic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):49–62. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.169>.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9):1232–1239. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.106781>.
- Egorov DV, Lazareva YuA, Ivanjuk ES, Seliverstov PV, Kravchuk YuA. Особенности ректального лечения воспалительных заболеваний кишечника. *Лечащий врач*. 2023;6(26):69–76. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.010>.
- Egorov DV, Lazareva YuA, Ivanjuk ES, Seliverstov PV, Kravchuk Yu A. Features of rectal treatment of inflammatory bowel diseases. *Lechaschi Vrach*. 2023;6(26):69–76. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.010>.
- Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86(2):249–266. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6140202/>.
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):829–838. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00159>.
- Schreiber S, Khalil-Kareemi M, Lawrence IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J et al. Maintenance Therapy With Certolizumab Pegol for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):239–250. <https://doi.org/10.1056/nejmoa062897>.
- Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Aji S, Assche GV et al. Long-term outcome of treatment with Infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009;58(4):492–500. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.155812>.
- Zorzi F, Zuzzi S, Onali E, Calabrese E, Condino G, Petruzzello C et al. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's Disease:

- a single centre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(12):1397–1407. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05100.x>.
18. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *Gastroenterol.* 2009;44(1):26–46. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2296-0>.
 19. Changelian PS, Flanagan ME, Ball DJ, Kent CR, Magnuson KS, Martin WH et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. *Science.* 2003;302(5646):875–878. <https://doi.org/10.1126/science.1087061>.
 20. Flanagan ME, Blumenkopf TA, Brissette WH, Brown MF, Casavant JM, Shang-Poa C et al. Discovery of CP-690550: a potent and selective Janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplant rejection. *J Med Chem.* 2010;53(24):8468–8484. <https://doi.org/10.1021/jm1004286>.
 21. Meyer DM, Jesson MI, Li X, Elrick MM, Funckes-Shippy CL, Warner JD et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm (Lond).* 2010;7(4):41. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-41>.
 22. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsop JW et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol.* 2011;186(7):4234–4243. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003668>.
 23. Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Бакулин ИГ, Васильева ОВ, Веселов АВ и др. Опыт применения тофацитиниба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики. *Колoproктologia.* 2019;18(4):86–99. Режим доступа: <https://www.ruproctology.com/jour/article/viewFile/1519/1553>.
 24. Buisson A, Nachury M, Guillemot T, Altwegg R, Treton X, Fumery M et al. Real-world comparison of effectiveness between tofacitinib and vedolizumab in patients with ulcerative colitis exposed to at least one anti-TNF agent. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57(6):676–688. <https://doi.org/10.1111/apt.17305>.
 25. Alshahrani AS, Mohammad D, Alzahrani MA, Narula N. Vedolizumab does not increase risk of clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease using vedolizumab: A retrospective cohort study. *Saudi Pharm J.* 2023;31(9):101736. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101736>.
 26. Murthy SK, Steinhart AH, Tinmouth J, Austin PC, Daneman N, Nguyen GC. Impact of Clostridium difficile colitis on 5-year health outcomes in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(11-12):1032–1039. <https://doi.org/10.1111/apt.12073>.
 27. Ma C, Panaccione R, Xiao Y, Khandelwal Y, Murthy SK, Wong ECL et al. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib for Moderate-to-Severely Active Ulcerative Colitis: A Canadian IBD Research Consortium Multicenter National Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(5):861–871. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002129>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.Б. Гриневич

Написание текста – А.М. Першко

Обзор литературы – Н.Б. Волга

Анализ материала – Е.С. Иванюк

Редактирование – А.М. Першко, П.В. Селиверстов

Утверждение окончательного варианта статьи – П.В. Селиверстов

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir B. Grinevich

Text development – Anatoliy M. Pershko

Literature review – Natalia B. Volga

Material analysis – Elena S. Ivanyuk

Editing – Anatoliy M. Pershko, Pavel V. Seliverstov

Approval of the final version of the article – Pavel V. Seliverstov

Информация об авторах:

Гриневич Владимир Борисович, д.м.н., профессор, заведующий 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; grinevich_vb@mail.ru

Першко Анатолий Михайлович, д.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; pershkoam@mail.ru

Волга Наталья Борисовна, к.м.н., старший преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; n.b.volga@yandex.ru

Иванюк Елена Сергеевна, к.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ivanyuk-es@yandex.ru

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; seliverstov-pv@yandex.ru

Information about the authors:

Vladimir B. Grinevich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Department of Advanced Medical Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; grinevich_vb@mail.ru

Anatoliy M. Pershko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Department of Advanced Medical Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; pershkoam@mail.ru

Natalia B. Volga, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the 2nd Department of Advanced Medical Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; n.b.volga@yandex.ru

Elena S. Ivanyuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Department of Advanced Medical Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ivanyuk-es@yandex.ru

Pavel V. Seliverstov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Department of Advanced Medical Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; seliverstov-pv@yandex.ru