

Предикторы эффективности инфликсимаба у больных с тяжелой атакой язвенного колита

А.О. Головенко, И.Л. Халиф, О.В. Головенко, В.В. Веселов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава РФ

Predictors of infliximab efficacy in patients with severe attack of ulcerative colitis

A.O. Golovenko, I.L. Khalif, O.V. Golovenko, V.V. Veselov

Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»
Ministry of healthcare of the Russian Federation

Цель исследования. Избежать колэктомии при гормонорезистентной тяжелой атаке язвенного колита позволяет проведение биологической терапии моноклональными антителами к фактору некроза опухоли (инфликсимабом). Высокая стоимость такого лечения и связанный с ним риск нежелательных явлений обуславливают необходимость в определении строгих показаний к применению препарата. Предстояло выявить факторы, благодаря которым на раннем этапе биологической терапии можно судить – позволит ли инфликсимаб добиться долгосрочной клинической ремиссии, а также избежать оперативного лечения.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов биологической терапии у 30 пациентов с тяжелой гормонорезистентной атакой язвенного колита, определявшейся по критериям Truelove–Witts.

Результаты. Колэктомия в связи с неэффективностью инфликсимаба выполнена 11 больным

Aim of investigation. Biological therapy by monoclonal antibodies against tumor necrosis factor (infliximab) allows to avoid colectomy at steroid-resistant severe attack of ulcerative colitis. High cost of such treatment and risk of adverse events related to it requires definition of strict indications for application of this drug. It was necessary to detect factors due to which at early stage of biological therapy it is possible to decide whether infliximab will allow to achieve long-term clinical remission, and also to avoid operative treatment.

Material and methods. The retrospective analysis of biological therapy results in 30 patients with severe steroid-resistant attack of ulcerative colitis, assessed by Truelove and Witts' criteria was carried out.

Results. Colectomy due to inefficiency of infliximab was executed in 11 patients (36,7%). In groups of the patients, who undergone surgery and those, who avoided resection of the large intestine, various clinical, laboratory and endoscopic parameters were compared. By results of logistic regression predictors of infliximab

Головенко Алексей Олегович – младший научный сотрудник ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии». Контактная информация: golovenkoao@yandex.ru

Golovenko Alexey O – junior research associate, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology». Contact information: golovenkoao@yandex.ru

Халиф Игорь Львович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника, ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии»

Khalif Igor L – MD, PhD, professor, head of division on inflammatory and functional bowel diseases, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»

Головенко Олег Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением с хирургической группой ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии»

Golovenko Oleg V – MD, PhD, professor, head of division of gastroenterological department with surgical group, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»

Веселов Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эндоскопической хирургии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии»

Veselov Viktor V – MD, PhD, professor, the head of division of endoscopic surgery, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»

(36,7%). В группах пациентов, подвергшихся операции и избежавших удаления толстой кишки, сопоставлены различные клинические, лабораторные и эндоскопические показатели. По результатам логистической регрессии определены предикторы неэффективности инфликсимаба: наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки до начала биологической терапии (точность прогноза колэктомии 78%) и отсутствие клинической ремиссии к третьему введению препарата (точность прогноза колэктомии 69%).

Выводы. Изученные факторы риска не позволяют однозначно прогнозировать безрецидивное течение язвенного колита на протяжении года поддерживающей терапии инфликсимабом.

Ключевые слова: язвенный колит, инфликсимаб, колэктомия.

Тяжелая атака *язвенного колита* (ЯК) — потенциально жизнеугрожающее состояние [1], требующее интенсивного стационарного лечения, развивается не менее чем у 15% пациентов, страдающих этой патологией [6]. Согласно действующим рекомендациям, такие больные должны получать обязательную терапию внутривенными *глюкокортикостероидами* (ГКС) — в российской практике из расчета 2 мг преднизолона на 1 кг массы тела, а резистентность к этому лечению следует констатировать при отсутствии клинического улучшения к 10–14-му дню [4]. Пациентам, у которых гормональная терапия оказывается неэффективной, выполняется колэктомия либо назначается терапия «второй линии», представленная до 1990-х годов лишь малоэффективными иммуносупрессорами, такими как азатиоприн или 6-меркаптопурин.

С развитием технологии синтеза моноклональных антител для преодоления гормональной резистентности при тяжелой атаке ЯК стало возможным применение *инфликсимаба* (ИФМ) — антител к фактору некроза опухоли-альфа, который в настоящее время рекомендован ведущими отечественными специалистами в сфере лечения воспалительных заболеваний кишечника [2], а также Европейской организацией по изучению язвенного колита и болезни Крона (ЕССО) [15], Американской гастроэнтерологической ассоциацией [11] и Американской коллегией гастроэнтерологов [10].

С целью преодоления гормональной резистентности при ЯК антицитокиновую (биологическую) терапию ИФМ проводят по схеме «0–2–6», предусматривающей выполнение индукционного курса (3 введения) с последующим продолжением поддерживающей терапии.

В контролируемых рандомизированных исследованиях АСТ I и АСТ II (*Active Ulcerative Colitis Trials*) [13] были изучены эффективность

и безопасность применения инфликсимаба при ЯК. Исследования были сходными по дизайну, отличались лишь длительностью активного лечения и сроками наблюдения. В общей сложности в оба исследования были включены 369 пациентов. Результаты показали достоверно более высокую частоту клинического (свыше 60%) и эндоскопического ответа, равно как и выхода в ремиссию, среди получавших ИФМ по сравнению с группой плацебо. Оптимальной стартовой дозой была признана доза 5 мг/кг/сут.

Conclusions. The investigated risk factors do not allow clear-cut prediction of relapse-free course of ulcerative colitis for one year of maintenance therapy by infliximab.

Key words: ulcerative colitis, infliximab, colectomy.

и безопасность применения инфликсимаба при ЯК. Исследования были сходными по дизайну, отличались лишь длительностью активного лечения и сроками наблюдения. В общей сложности в оба исследования были включены 369 пациентов. Результаты показали достоверно более высокую частоту клинического (свыше 60%) и эндоскопического ответа, равно как и выхода в ремиссию, среди получавших ИФМ по сравнению с группой плацебо. Оптимальной стартовой дозой была признана доза 5 мг/кг/сут.

В то же время в случае, если приходится прибегать к колэктомии, применение инфликсимаба повышает риск инфекционных послеоперационных осложнений и увеличивает продолжительность пребывания пациентов в стационаре после выполнения операции [3, 16]. Это обстоятельство, а также высокая стоимость моноклональных антител заставляет многих исследователей искать факторы, позволяющие на раннем этапе, желательно до первого введения ИФМ, предсказать появление ответа на антицитокиновую терапию. Так, M. Ferrante в 2007 г. продемонстрировал, что вероятность удовлетворительного ответа существенно снижалась у пациентов старшего возраста [8], а по данным Y. Gonzalez-Lama, единственным фактором, влияющим на эффективность биологической терапии, является протяженность поражения толстой кишки [9].

Другим изученным предиктором положительного ответа на ИФМ при ЯК оказался высокий сывороточный уровень альбумина на момент начала антицитокиновой терапии, который, вероятно, способствовал поддержанию высокой концентрации препарата в крови [7]. Эффективность ИФМ оказывалась существенно ниже у пациентов, у которых показания к антицитокиновой терапии возникали уже при первой атаке ЯК [12].

Целью настоящего исследования было выявить факторы, благодаря которым на раннем этапе био-

Таблица 1

Индекс активности язвенного колита (индекс Мейо, DAI [5])

Показатель	Значение индекса			
	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	На 1–2-й день больше обычной	На 3–4-й день больше обычной	На 5-й день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Легкая ранимость	Умеренная ранимость	Выраженная ранимость
Общая оценка состояния пациента врачом	Норма	Удовлетворительное	Средней тяжести	Тяжелое

логической терапии можно будет судить, позволит ли инфликсимаб добиться долгосрочной клинической ремиссии, а также избежать оперативного лечения.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 30 пациентов с тяжелой гормонорезистентной атакой ЯК, получавших терапию инфликсимабом в Государственном научном центре колопроктологии с 2007 по 2011 г. Мужчин было 57% (17/30), средний возраст на момент первого введения колебался от 17 лет до 71 года – средний 33,1 года. У 87% больных заболевание носило хронический характер: длительность анамнеза в выборке составляла от 0,8 до 42,9 года, в среднем 3,9. Курильщики в изученной популяции больных не было. Наличие тяжелой атаки ЯК констатировалось на основании общепринятых критериев Truelove и Witts:

- 1) частота стула ≥ 6 раз в сутки;
- 2) обнаружение любого из следующих признаков:

- пульс >90 уд/мин;
- температура тела выше $37,8$ °С;
- уровень Hb менее $10,5$ г/л;
- СОЭ >30 мм/ч;
- уровень С-реактивного белка выше 30 мг/л.

Всем больным до начала применения ИФМ проводилась внутривенная терапия ГКС (2 мг/кг преднизолона 7–10 дней), метронидазолом, инфузионная терапия с целью коррекции метаболических нарушений.

В качестве *конечных точек исследования*, т. е. показателей эффективности терапии инфликсимабом, были использованы: 1) отсутствие колэктомии в течение года после начала биологической терапии; 2) достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении года после начала биологической терапии. Клиническая ремиссия констатировалась при исчезновении примеси крови в стуле и снижении частоты дефекаций до 3 раз в сутки и менее.

К факторам, способным предсказать стойкую ремиссию или, напротив, появление показаний к хирургическому лечению, отнесены нижеперечисленные анамнестические, клинические, лабораторные и эндоскопические признаки:

- пол пациента;
- возраст к моменту первой атаки ЯК;
- возраст к началу биологической терапии;
- длительность анамнеза ЯК к началу биологической терапии;
- характер течения заболевания;
- индекс массы тела;
- индекс активности ЯК (индекс Мейо, DAI – табл. 1) на момент начала биологической терапии, перед вторым и третьим введениями, а также через 2 нед после третьего введения. Поскольку повторные эндоскопические исследования не выполнялись, для оценки клинической активности перед вторым и третьим введениями препарата определялся сокращенный DAI (не включает балльную оценку эндоскопической картины);
- изменение индекса DAI на фоне внутривенной гормональной терапии;

Таблица 2

Шкала эндоскопической активности Schroeder [14]

Оценка, баллы	Показатель
0	Норма или неактивное заболевание
1	Легкая активность (гиперемия, смазанность сосудистого рисунка, легкая контактная ранимость)
2	Умеренная активность (выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, контактная ранимость, эрозии)
3	Выраженная активность (спонтанная кровоточивость, изъязвления)



Годовой исход биологической терапии у пациентов с тяжелой гормонорезистентной атакой язвенного колита

- наличие лихорадки на момент начала биологической терапии;
- лабораторные показатели – уровень гемоглобина, лейкоцитов, СОЭ, альбумина, общего белка и фибриногена;
- протяженность поражения;
- эндоскопическая активность, оцениваемая по шкале Schroeder (табл. 2);
- наличие обширных язвенных дефектов, определявшихся по данным эндоскопии как глубокие изъязвления, окруженные островками отечной гиперплазированной слизистой оболочки на протяжении не менее 1 сегмента толстой кишки (т. е. слепой, восходящей, поперечной, нисходящей, сигмовидной ободочной или прямой кишки).

Кроме того, оценивалась прогностическая значимость клинического ответа к моменту второго и третьего введений ИФМ.

Результаты исследования

В общей сложности колэктомия в течение года выполнена у 11 больных (36,7%), получавших инфликсимаб. Из них 6 пациентов были прооперированы до завершения индукционного курса, 3 – сразу после третьего введения, еще 2 – в течение года после начала биологической терапии (в период поддерживающего лечения). Таким образом, 9 больных (82%) подверглись хирургическому вмешательству в период индукционного курса (эффект от антицитокиновой терапии на раннем этапе достигнут не был).

Серьезные нежелательные явления, приведшие к прекращению антицитокиновой терапии, зарегистрированы у 3 пациентов. У одного в период индукционного курса диагностирована крупозная пневмония с абсцедированием и экссудатив-

ным плевритом. Еще два нежелательных явления наблюдались спустя соответственно 2 и 4 мес после завершения индукционного курса – 1 случай инфильтративного туберкулеза верхней доли легкого, потребовавший выполнения клиновидной резекции верхней доли легкого по поводу туберкуломы, и 1 случай генерализованной цитомегаловирус-инфекции. Из числа этих больных только пациентка с цитомегаловирус-инфекцией после прекращения биологической терапии отметила обострение ЯК, приведшее к необходимости хирургического лечения. Остальные пациенты в течение года оставались в состоянии клинической ремиссии, несмотря на отмену инфликсимаба.

Таким образом, избежать операции удалось у 19 из 30 больных.

Стойкая клиническая ремиссия (отсутствие обострений в течение года после начала биологической терапии) достигнута у 9 человек, т. е. у 30%. Всем пациентам в течение года проводилась поддерживающая терапия с введениями препарата каждые 8 недель (см. рисунок).

Через 6–10 мес после начала биологической терапии 7 больным со стойкой клинической ремиссией было выполнено контрольное эндоскопическое исследование толстой кишки. Эндоскопическая ремиссия (0 баллов по шкале Schroeder) констатирована у 5 (56% от числа больных со стойкой годовой клинической ремиссией, 17% от общего числа пациентов), минимальная активность (1 балл по шкале Schroeder) – у 2 человек (22%).

Однофакторный анализ предикторов колэктомии

Группы пациентов, избежавших и не избежавших колэктомии в течение года после начала био-

логической терапии, были сопоставлены по ряду клинических, анамнестических, лабораторных и эндоскопических признаков (см. приложение 1).

Среди лиц, у которых возникла необходимость в проведении колэктомии ($n=11$), средний индекс активности ЯК (UC DAI, индекс Мейо) был выше: 10,3 против 9,3 ($p=0,021$). Различия в значении этого индекса сохранялись также и на момент начала биологической терапии: 9,6 против 8,4 ($p=0,015$). Кроме того, оперированным больным соответствовали большая степень анемии – средний уровень гемоглобина перед первым введением составил 84,8 г/л против 106,0 г/л ($p=0,009$), а также больший уровень СОЭ, – 27,7 мм/ч против 19,7 мм/ч ($p=0,025$).

На фоне биологической терапии различия в частоте дефекаций и соответственно индексе активности (DAI) нарастали. На момент второго введения средняя частота дефекаций составила соответственно 5,6 у прооперированных пациентов и 3,8 у избежавших колэктомии ($p=0,005$). Индекс активности ЯК также значимо различался в указанных подгруппах – 5,6 против 3,6 ($p=0,004$).

К моменту третьего введения больные, которым в дальнейшем была выполнена колэктомия, имели почти в 3 раза большую частоту дефекаций, чем избежавшие хирургического лечения – 6,0 против 2,2 ($p<0,001$). Сокращенный индекс активности также различался более чем в 3 раза – 5,7 против 1,7 ($p<0,001$).

Прогностически неблагоприятными для безоперационного течения оказались следующие факторы: наличие «островков слизистой оболочки» – 63,6 против 10,5% ($p=0,004$), а также сохраняющаяся к моменту второго введения лихорадка – 60 против 0% ($p<0,001$). После выполнения колэктомии клиническая ремиссия к моменту третьего введения не была достигнута ни у одного больного, в то время как среди избежавших операции доля пациентов с клинической ремиссией к третьему введению составила 73,6% ($p<0,001$). Спустя 2 нед после третьего введения это соотношение практически не изменилось, составив 9,1 против 73,6% ($p<0,001$).

Таким образом, к потенциальным предикторам колэктомии в течение года после курса внутривенного введения стероидов были отнесены следующие показатели:

- значение DAI перед курсом внутривенного введения ГКС;
- значение DAI перед первым введением инфликсимаба;
- уровень гемоглобина перед первым введением;
- уровень СОЭ перед первым введением;
- частота дефекаций перед вторым введением;
- значение сокращенного DAI перед вторым введением;
- наличие глубоких язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки;

– сохранение лихорадки к моменту второго введения инфликсимаба;

– отсутствие клинической ремиссии к моменту третьего введения;

– отсутствие клинической ремиссии после завершения индукционного курса инфликсимаба.

Однофакторный анализ предикторов стойкой клинической ремиссии

Число факторов, позволяющих прогнозировать развитие стойкой (годовой) клинической ремиссии на фоне биологической терапии, оказалось не столь велико, как число предикторов колэктомии (см. приложение 2). Лицам, не достигшим стойкой клинической ремиссии, соответствовали большая частота стула перед первым введением инфликсимаба – 6,4 против 4,3 ($p=0,015$), большее значение индекса активности ЯК – 9,2 против 8,0 ($p=0,032$), а также большая степень анемии – 92,1 против 112,3 г/л ($p=0,019$). Кроме того, у пациентов, не достигших стойкой клинической ремиссии, менее интенсивно снижалась клиническая активность заболевания, оцениваемая сокращенным индексом DAI: к моменту второго введения его значение составляло 4,8 против 3,2 балла, а перед третьим введением 3,9 против 1,3 – у лиц, соответственно не достигших и достигших годовой ремиссии ЯК. Закономерно пациенты без стойкой клинической ремиссии реже достигали ее к моменту третьего введения (33 против 77,8%) и к моменту оценки эффективности индукционного курса (через 2 нед после третьего введения) – 38,1 против 87,5% соответственно.

Таким образом, к показателям, потенциально предсказывающим отсутствие стойкой ремиссии в течение года, были отнесены следующие:

- частота дефекаций перед первым введением инфликсимаба;
- значение DAI перед первым введением;
- уровень гемоглобина перед первым введением;
- значение сокращенного DAI перед вторым введением инфликсимаба;
- значение сокращенного DAI перед третьим введением;
- отсутствие клинической ремиссии перед третьим введением;
- отсутствие клинической ремиссии после завершения индукционного курса инфликсимаба.

Определение достоверных предикторов колэктомии (логит-регрессия)

Показатели, статистически значимые различавшиеся в подгруппах, были введены в процедуру логистической регрессии. В ходе данного анализа методами статистики определяется зависимость вероятности того или иного исхода (в данном случае колэктомии) от ряда параметров – независимых предикторов. С этой целью создается уравнение вида: $\text{logit}(p) = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots +$

Таблица 3

Прогностическая ценность обнаружения обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки перед началом биологической терапии

Обширные язвенные дефекты	Больные		Итого
	оперированные (n=11)	неоперированные (n=19)	
Есть	7	2	9
Нет	4	17	21
Всего ...	11	19	30

Таблица 4

Прогностическая ценность отсутствия клинической ремиссии к моменту третьего введения инфликсимаба

Отсутствие клинической ремиссии к третьему введению ИФМ	Больные		Итого
	оперированные (n=11)	неоперированные (n=19)	
Да	11	5	16
Нет	0	14	14
Всего ...	11	19	30

$b_k x_k$, где в ходе процедуры регрессии в модель, описываемую вышеприведенным уравнением, по очереди включаются различные предикторы. При этом на основании показателя $-2LL$ (-2 логарифмическое правдоподобие) оценивается, как включение этих показателей влияет на точность предсказания колэктомии.

По итогам логистической регрессии в качестве независимых предикторов, значимо влияющих на риск колэктомии, были выделены два показателя: 1) наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки на момент начала биологической терапии и 2) отсутствие клинической ремиссии к моменту третьего введения (табл. 3 и 4). При включении этих показателей в регрессионную модель ее предсказательная ценность значительно повысилась: показатель $-2LL$ снизился с 42,586 исходно (для уравнения, в котором ни один из факторов не влияет на риск колэктомии) до 24,342 при включении первого предиктора (глубокие изъязвления) и до 13,244 при включении второго предиктора (отсутствие ремиссии к моменту третьего введения), что свидетельствует о существенном влиянии выявленных предикторов на риск колэктомии.

Как видно из табл. 3, чувствительность обнаружения глубоких язвенных дефектов перед проведением биологической терапии при прогнозировании колэктомии составляет 63,6% (7/11), специфичность 89,5% (17/19). Прогностическая ценность обнаружения этого признака составляет 77,8% (7/9), а его отсутствия 81,0% (17/21).

Из табл. 4 следует, что отсутствие клинической ремиссии к моменту третьей инфузии инфликсимаба при прогнозировании колэктомии составляет 100% (11/11), а специфичность 73,7% (14/19).

Прогностическая ценность обнаружения данного признака составляет 68,8% (11/16), а отсутствия – 100% (14/14).

Как и следовало ожидать, эффективность продолжения терапии инфликсимабом у пациентов с обширными изъязвлениями слизистой оболочки толстой кишки, не достигших клинической ремиссии к третьему введению препарата, составляет 0%, т. е. всем этим пациентам при отсутствии ремиссии к третьему введению выполнять его нецелесообразно.

Определить факторы, прогнозирующие стойкую годовую клиническую ремиссию на фоне поддерживающей терапии инфликсимабом, в ходе проведенной логистической регрессии не удалось: ни один из рассматривавшихся предикторов не оказывал статистически значимого влияния на вероятность такого исхода терапии.

Обсуждение результатов исследования

Результаты данного пилотного исследования позволяют оптимизировать тактику консервативного лечения пациентов с тяжелой атакой ЯК.

Ключевым фактором, существенно снижающим эффективность инфликсимаба в изученной популяции больных, оказался наличие глубоких язвенных дефектов, окруженных «островками» отечной слизистой оболочки. Определенную в ходе исследования предсказательную ценность этого предиктора можно интерпретировать следующим образом. Если бы в изученной популяции решение о проведении биологической терапии принималось только на основании обнаружения обширных язвенных дефектов при колоноскопии

(т. е. оперировались бы все пациенты с наличием этого фактора риска), то 2 (7%) больным была бы выполнена неоправданная операция, т. е. у этих 2 больных удалось бы добиться ремиссии на фоне биологической терапии. В то же время подобный агрессивный подход позволил бы избежать заведомо неэффективной биологической терапии у 5 (17%) пациентов (даже при ее проведении у них возникли бы показания к колэктомии).

Таким образом, при наличии обширных язвенных дефектов толстой кишки до начала биологической терапии можно с 78% точностью прогнозировать необходимость выполнения колэктомии без проведения курса инфликсимаба. При отсутствии этого признака тяжелого поражения слизистой оболочки можно с уверенностью в 81% предвидеть эффективность биологической терапии.

Вторым предиктором колэктомии на фоне неэффективного применения инфликсимаба оказалось отсутствие клинической ремиссии к моменту третьего введения препарата. Если использовать этот фактор риска для принятия решения о том, продолжать ли терапию инфликсимабом (т. е. выполнить колэктомию всем пациентам, не достигшим клинической ремиссии к третьей инфузии), то оперативное вмешательство оправдало бы себя у 11/16 пациентов (69%), а у 5 было бы выполнено в ситуации, когда биологическая терапия дала бы положительные результаты. Вместе с тем наличие клинической ремиссии к моменту третьего введения в 100% случаев позволяет предсказать эффективность инфликсимаба, т. е. исключить вероятность дальнейшего ухудшения состояния с возникновением показаний к оперативному вмешательству.

Таким образом, отсутствие клинической ремиссии к третьему введению инфликсимаба дает возможность с 69% вероятностью говорить о неэффективности дальнейшего применения препарата. В противоположность этому пациенты, достигшие клинической ремиссии к моменту третьей инфузии, имеют 100% вероятность избежать колэкто-

мии в течение года на фоне поддерживающего лечения.

Долгосрочный ответ на годовую поддерживающую терапию инфликсимабом, по-видимому, определяется значительно большим числом факторов, поэтому прогнозировать стойкую клиническую ремиссию на протяжении года на основании изученных параметров не представляется возможным.

Будущие исследования должны проспективно оценить значимость тяжелого поражения слизистой оболочки толстой кишки по данным эндоскопии и раннего клинического ответа на инфликсимаб для прогноза продолжительной эффективности биологической терапии у пациентов с тяжелой атакой ЯК.

Выводы

1. Выявление в ходе колоноскопии обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки до начала биологической терапии с 78% точностью прогнозирует дальнейшую неэффективность биологической терапии (наличие показаний к колэктомии). Если не удастся достичь клинической ремиссии после проведения двух инфузий индукционного курса, продолжать биологическую терапию в этой подгруппе больных нецелесообразно.

2. Отсутствие клинической ремиссии к третьему введению инфликсимаба дает возможность с 69% точностью предсказать неэффективность его дальнейшего применения. Пациенты, достигшие клинической ремиссии после двух инфузий препарата, имеют максимальный шанс избежать оперативного вмешательства в течение года поддерживающей терапии.

3. Изученные факторы риска не позволяют однозначно прогнозировать безрецидивное течение язвенного колита в течение года поддерживающей терапии инфликсимабом.

Приложение 1

Предикторы колэктомии у больных, получающих инфликсимаб в связи с тяжелой гормонорезистентной атакой язвенного колита (результаты однофакторного анализа)

Показатели (фоном выделены показатели, значимо различающиеся в подгруппах)	Среднее значение показателя		Значение р
	нет операции n=19	есть операция n=11	
Возраст на момент первой атаки ЯК, лет	28,0	31,3	0,568
Возраст к первому введению ИФМ, лет	32,8	33,8	0,863
Анамнез к первому введению, лет	4,8	2,5	0,447
Эндоскопическая активность, баллы	2,47	2,73	0,189
Частота дефекаций перед курсом терапии ГКС	8,9	10,0	0,558
Изменение индекса DAI в период внутривенного введения ГКС	1,23	1,20	0,149

Окончание приложения 1

Индекс DAI перед курсом внутривенного введения ГКС	9,32	10,27	0,022
Индекс массы тела, кг/м ²	20,2	21,5	0,335
Частота дефекаций перед первым введением ИФМ	5,3	6,7	0,084
Индекс DAI перед первым введением ИФМ	8,37	9,64	0,015
Уровень гемоглобина перед первым введением ИФМ, г/л	106,0	84,8	0,009
Уровень альбумина перед первым введением ИФМ, г/л	34,3	37,2	0,373
Уровень общего белка перед первым введением ИФМ, г/л	61,6	64,5	0,470
СОЭ перед первым введением ИФМ, мм/ч	19,7	27,7	0,025
Число лейкоцитов перед первым введением ИФМ, ×10 ⁹ /л	9,88	10,76	0,560
Уровень фибриногена перед первым введением ИФМ, г/л	4,45	4,57	0,835
Частота дефекаций перед вторым введением ИФМ	3,8	5,6	0,005
Индекс DAI перед вторым введением ИФМ (только клиническая часть)	3,63	5,64	0,004
Частота дефекаций перед третьим введением ИФМ	2,2	6,0	<0,001
Индекс DAI перед третьим введением ИФМ (только клиническая часть)	1,67	5,70	<0,001
Показатели (фоном выделены значимо различающиеся показатели)	Доля пациентов с наличием признака		Значение p для теста χ ² Пирсона
	нет операции n=19	есть операция n=11	
Мужской пол	9/19	8/11	0,177
Наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки	2/19	7/11	0,004*
Тотальное поражение толстой кишки	14/19	11/19	0,082*
Острое течение	3/19	1/11	0,530
Наличие лихорадки перед курсом внутривенного введения ГКС	5/19	6/11	0,122
Наличие клинической ремиссии перед вторым введением ИФМ	5/19	1/11	0,261
Сохраняющаяся повышенная температура тела перед вторым введением ИФМ	0/19	6/10	<0,001
Наличие клинической ремиссии перед третьим введением ИФМ	14/19	0/11	<0,001

*Точный критерий Фишера.

Приложение 2

Предикторы стойкой клинической ремиссии у больных, получающих инфликсимаб в связи с тяжелой гормонорезистентной атакой язвенного колита (результаты однофакторного анализа)

Показатели (фоном выделены показатели, значимо различающиеся в подгруппах)	Среднее значение показателя		Значение P
	стойкая ремиссия n=9	нет стойкой ремиссии n=21	
Возраст на момент первой атаки ЯК, лет	27,4	30,0	0,677
Возраст к первому введению ИФМ, лет	34,1	32,8	0,827
Анамнез к первому введению, лет	6,7	2,8	0,206
Эндоскопическая активность, баллы	2,56	2,57	0,939
Частота дефекаций перед курсом терапии ГКС	7,7	10,0	0,202
Изменение индекса DAI в период внутривенного введения ГКС	1,27	1,25	0,817
Индекс DAI перед курсом внутривенного введения ГКС	9,33	9,81	0,296
Индекс массы тела, кг/м ²	21,5	20,3	0,396
Частота дефекаций перед первым введением ИФМ	4,3	6,4	0,016
Индекс DAI перед первым введением ИФМ	8,00	9,19	0,032
Уровень гемоглобина перед первым введением ИФМ, г/л	112,3	92,2	0,019

Окончание приложения 2

Уровень альбумина перед первым введением ИФМ, г/л	32,2	36,7	0,190
Уровень общего белка перед первым введением ИФМ, г/л	59,9	63,9	0,339
СОЭ перед первым введением ИФМ, мм/ч	17,2	25,0	0,039
Число лейкоцитов перед первым введением ИФМ, $\times 10^9$ /л	9,54	10,49	0,556
Уровень фибриногена перед первым введением ИФМ, г/л	4,70	4,39	0,608
Частота дефекаций перед вторым введением ИФМ	3,7	4,8	0,115
Индекс DAI перед вторым введением ИФМ (только клиническая часть)	3,20	4,86	0,032
Частота дефекаций перед третьим введением ИФМ	2,0	4,2	0,057
Индекс DAI перед третьим введением ИФМ (только клиническая часть)	1,25	3,85	0,015
Показатели	Доля пациентов с наличием признака		Значение χ^2 теста Пирсона
	стойкая ремиссия $n=9$	нет стойкой ремиссии $n=21$	
Мужской пол	5/9	12/21	0,936
Наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки	2/9	7/21	0,441*
Тотальное поражение толстой кишки	7/9	18/21	0,479*
Острое течение	2/9	2/21	0,345*
Наличие лихорадки перед курсом внутривенного введения ГКС	3/9	8/21	0,571*
Наличие клинической ремиссии перед вторым введением ИФМ	3/9	3/9	0,237*
Сохраняющаяся повышенная температура тела перед вторым введением ИФМ	0/8	6/20	0,103*
Наличие клинической ремиссии перед третьим введением ИФМ	7/9	7/21	0,032*

*Точный критерий Фишера.

Список литературы

1. Белоусова Е. Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1998.
1. *Belousova E.* Resistant forms of inflammatory bowel diseases: PhD degree thesis. — М., 1998.
2. Воробьев Г., и др. Антицитокиновая терапия воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). Колопроктология, 2010 (1):42–8.
2. *Vorob'yev G et al.* Anticytokine therapy of inflammatory bowel diseases (review of literature). *Koloproktologiya*, 2010 (1):42-8.
3. Костенко Н. Хирургическое лечение резистентных и осложненных форм язвенного колита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Астрахань, 2009.
3. *Kostenko N.* Surgical treatment of resistant and complicated forms of ulcerative colitis: Author's abstract PhD degree thesis. — Astrakhan, 2009.
4. Халиф И. Принципы лечения язвенного колита (рекомендации российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника). Колопроктология, 2006 (2):31–3.
4. *Khalif I.* Principles of treatment of ulcerative colitis (Guidelines of the Russian group on studying inflammatory bowel diseases). *Koloproktologiya*, 2006 (2):31-3.
5. D'Haens G, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2007; 132 (2):763–86.
6. *Edwards FC, Truelove SC.* The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut*, 1963; 4:299–315.
7. *Fasanmade AA, et al.* Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010; 48 (5):297–308.
8. *Ferrante M, et al.* Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2007; 13 (2):123–8.
9. *Gonzalez-Lama Y, et al.* Open-label infliximab therapy in ulcerative colitis: a multicenter survey of results and predictors of response. *Hepatogastroenterology*, 2008; 55 (86-87):1609–14.
10. *Kornbluth A, Sachar DB.* Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*, 2010; 105 (3):501–23; quiz 524.
11. *Lichtenstein GR, et al.* American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2006; 130 (3):940–87.
12. *Oussalah A, et al.* A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol*, 2010; 105 (12):2617–25.
13. *Rutgeerts P, et al.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2005; 353 (23):2462–76.
14. *Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM.* Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*, 1987; 317 (26):1625–9.
15. *Travis SPL, Stange EF, Lemann M.* European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn's Colitis*, 2008; 2:24–62.
16. *Yang Z, et al.* Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010; 31(4):486–92.