



Статья публикуется на правах рекламы

# Непрерывно мониторируемый долговременный клинический ответ – новый инструмент для оценки активности язвенного колита в реальной клинической практике

Губонина И.В.<sup>1</sup> • Гриневич В.Б.<sup>1</sup> • Губонина Н.С.<sup>2</sup> • Лаптева С.И.<sup>1</sup> • Гамзаева А.А.<sup>1</sup> • Руцак А.А.<sup>1</sup> • Хостикоева Л.М.<sup>1</sup>

**Губонина Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, доцент, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)<sup>1</sup>. E-mail: giv70@bk.ru

**Гриневич Владимир Борисович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей)<sup>1</sup>. E-mail: grinevich\_vb@bk.ru

**Губонина Надежда Сергеевна** – клинический ординатор кафедры внутренних болезней<sup>2</sup>. E-mail: ngubonina5@gmail.com

**Лаптева Светлана Игоревна** – преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)<sup>1</sup>. E-mail: isilme93@gmail.com

**Гамзаева Айнура Асамединовна** – преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)<sup>1</sup>. E-mail: nuri99@yandex.ru

**Руцак Анастасия Андреевна** – преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)<sup>1</sup>. E-mail: anastasia.rushh@gmail.com

**Хостикоева Лиана Маратовна** – преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)<sup>1</sup>. E-mail: khostikoeva08@mail.ru

В статье представлен обзор основных клинических, эндоскопических и лабораторных методов оценки активности язвенного колита и существующих подходов к ведению пациентов с этим заболеванием, достигших ремиссии. Подробно освещен новый метод – определение непрерывно мониторируемого долговременного клинического ответа – для оценки течения язвенного колита в период между обострениями на примере исследования PURSUIT-M.

Предложены современные возможности внедрения непрерывно мониторируемого долговременного клинического ответа в рутинную медицинскую практику.

**Ключевые слова:** язвенный колит, оценка активности язвенного колита, непрерывно мониторируемый долговременный клинический ответ, непрерывный клинический ответ, шкала PRO2, PURSUIT-M

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2А, Российская Федерация

**Я**звенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, неизбежно прогрессирующее в отсутствие лечения, что ведет к постепенной потере функции толстой кишки и высокому риску местных и системных осложнений.

Бремя ЯК сопряжено с существенным ухудшением качества жизни больных и значительной экономической нагрузкой на систему здравоохранения и общество. Цель лечения – обеспечение длительного периода ремиссии ЯК, а разработка адекватных методов мониторинга



активности заболевания стала одной из самых актуальных задач современной медицины.

В течение последних десятилетий ведутся поиски наиболее приемлемых и объективных методов оценки течения ЯК, разрабатываются инструменты для прогнозирования исходов. Наибольшую доказательную базу для контроля воспалительного процесса при ЯК имеют стратегии, направленные на купирование клинических симптомов заболевания (нормализация частоты стула, отсутствие ректального кровотечения) и заживление слизистой оболочки толстой кишки, определяемое при эндоскопическом исследовании [1].

Вместе с тем контроль активности воспалительного процесса, а значит, и прогрессирования заболевания, до сих пор остается недостижимой целью для значительного числа пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Десятилетнее когортное наблюдательное исследование течения и исходов ВЗК в скандинавской популяции IBSEN показало, что у подавляющего числа пациентов с ЯК (83%) отмечается рецидивирующее течение заболевания [2]. При изучении особенностей ВЗК в Российской Федерации результаты полномасштабного эпидемиологического исследования ESCAPE показали преобладание среднетяжелых и тяжелых форм ЯК со значительной протяженностью поражения. Эта группа пациентов особенно нуждается в контроле воспалительного процесса в толстой кишке, так как в их случае прогрессирование заболевания сопровождается опасными для жизни осложнениями и увеличивает риск инвалидизации, социальной дезадаптации пациентов трудоспособного и репродуктивного возраста [3]. Многоцентровое исследование UC-STUDY, проведенное в 11 европейских странах, показало, что среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК (индекс Мейо  $\geq 6$ ), получающих стандартную терапию, только малая доля (12,8%) находится в бесстероидной ремиссии в течение последних 2 месяцев (то есть имеет контролируемое течение заболевания), тогда как у большей части (87,2%) заболевание протекает неконтролируемо и непредсказуемо [4]. Этот факт не может не отражаться на восприятии пациентами бремени своего заболевания. Согласно результатам исследования UC-CARES (метод «поперечного среза»), в общей сложности 48% пациентов с ЯК недовольны текущим лечением и 30% вынуждены обращаться за внеочередной помощью в связи с неконтролируемыми симптомами заболевания [5].

Целью данной статьи стало установление ценности нового подхода – определения непрерывно мониторируемого долговременного клинического ответа (НМДКО) – для оценки течения ЯК и возможности внедрения метода в реальную клиническую практику.

## Методы оценки воспалительного процесса при язвенном колите

Для оценки активности заболевания у пациентов с ЯК существует ряд инструментов разной степени сложности. Шкалы/индексы отличаются друг от друга трудоемкостью и необходимостью оценки общего состояния врачом, физического осмотра, лабораторных исследований и применения инвазивных процедур (таких как эндоскопия).

Клинические индексы для оценки воспалительного процесса при язвенном колите. Основные клинические индексы, широко используемые в медицине разных стран и входящие в большинство рекомендаций по ведению пациентов с ЯК, представлены в табл. 1. Этим индексам присуща общая особенность: они служат для определения активности воспалительного процесса во время текущего обострения и не являются рутинным инструментом для отслеживания состояния пациента в межрецидивный период.

В большинстве рандомизированных клинических исследований индекс Мейо стал инструментом выбора для оценки эффективности лечения, но в реальной практике он используется нечасто вследствие трудоемкости.

Шкала PRO2 для оценки воспалительного процесса при язвенном колите

Будучи составной частью индекса Мейо, компоненты шкалы PRO2 (англ. patient-reported outcomes – симптомы, сообщаемые пациентом) включают в себя 2 параметра – частоту стула и выраженность ректального кровотечения, оцениваемые по данным дневника пациента за последние 3 дня. Частота стула оценивается по сравнению с нормальной (обычной в период ремиссии) частотой дефекации для конкретного больного; соответственно, в зависимости от изменения частоты присваивается то или иное количество баллов (табл. 2).

PRO2 – шкала, которая может быть рассчитана самим пациентом для оценки НМДКО. Несмотря на потенциальный субъективизм оценки больного, исследование PURSUIT-M



Таблица 1. Индексы активности язвенного колита

Индекс	Параметры, необходимые для расчета	Источник данных для расчета
Индекс Truelove – Witts [6]	Температура тела Пульс Гемоглобин Скорость оседания эритроцитов Частота стула	Оценка врачом Лабораторные исследования Данные пациента
Комплексный интегрированный индекс активности заболевания / Индекс Seo [7]	Кровь в стуле Частота стула Скорость оседания эритроцитов Гемоглобин Сывороточный альбумин	Оценка врачом Лабораторные исследования Данные пациента
Индекс Powell – Tuck [8]	Частота стула Консистенция стула Боль в животе Анорексия Тошнота/рвота Общее самочувствие Внекишечные проявления Болезненность живота Температура тела Кровь в стуле Данные сигмоидоскопии	Данные пациента Оценка врачом Оценка эндоскопистом
Упрощенный клинический индекс активности язвенного колита SCCAI [9]	Частота стула (днем и ночью) Срочность дефекации Кровь в стуле Общее самочувствие Внекишечные проявления	Данные пациента
Индекс Мейо [10]	Частота стула Ректальное кровотечение Данные эндоскопии Общая оценка врачом	Данные пациента Оценка врачом Оценка эндоскопистом
Парциальный индекс Мейо [11]	Частота стула Ректальное кровотечение Общая оценка состояния врачом	Данные пациента Оценка врачом
Шестибалльная шкала, PRO2* [11]	Частота стула Ректальное кровотечение (подшкала индекса Мейо)	Данные, сообщаемые пациентом

SCCAI – Simple Clinical Colitis Activity Index

\*Шестибалльная шкала, где о 2 категориях симптомов сообщает пациент: частоте стула и ректальном кровотечении. PRO2 – patient-reported outcomes 2 (симптомы, сообщаемые пациентом)

показало, что PRO2 хорошо коррелирует с более сложными индексами (табл. 3). Чувствительность и специфичность методов оценки также сопоставимы (табл. 4) [12].

Еще более важным представляется использование PRO2 с точки зрения оценки ремиссии ЯК, так как это принципиально для контроля заболевания в межрецидивный период. Составляющие PRO2 соответствуют критериям клинической ремиссии, приведенным в российских клинических рекомендациях [13].

Считается, что показатели, используемые для расчета индекса PRO2 и заполняемые

пациентом, не зависят от его представлений и знаний и не могут влиять на оценку активности заболевания. Как следствие этого, PRO2 фактически всегда используется в рандомизированных клинических испытаниях самостоятельно либо в составе более сложного индекса Мейо.

В рутинной клинической работе программа STRIDE [14] рекомендует использовать PRO2 и данные эндоскопии как основные методы оценки эффективности проводимого лечения, обеспечивая таким образом максимальный контроль воспаления.



Эндоскопическая оценка слизистой оболочки толстой кишки для контроля воспалительного процесса при язвенном колите

Заживление слизистой оболочки толстой кишки при ЯК ассоциируется с лучшими исходами заболевания: длительной бесстероидной ремиссией, более редкими госпитализациями и низкой частотой хирургических вмешательств [15]. Эндоскопическая оценка остается обязательным исследованием перед принятием терапевтически важного решения (начало новой терапии, изменение дозы препарата, переключение, остановка или интенсификация лечения) [16].

В настоящее время клинические рекомендации практически всех стран определяют эндоскопическую ремиссию как одну из важнейших целей лечения обострения ЯК. Частота проведения эндоскопических исследований толстой кишки в межрецидивный период устанавливается индивидуально. У большинства пациентов в стадии клинической ремиссии колоноскопия должна выполняться не реже чем каждые 3 года, а с точки зрения долгосрочного прогноза течения ЯК рекомендуется каждые 6 месяцев выполнять исследование кала на уровень фекального кальпротектина и/или ректороманоскопию [13].

Таким образом, имеются неинвазивные маркеры воспаления для контроля активности ЯК, что нередко служит альтернативной тактикой наблюдения за пациентами, особенно при учете негативного в большинстве случаев отношения больных к проведению «лишних» эндоскопических исследований.

Неинвазивные маркеры воспаления для контроля язвенного колита

Биомаркеры воспаления кишечника, такие как С-реактивный белок (СРБ), фекальный кальпротектин и лактоферрин, признаны современными неинвазивными инструментами для оценки клинической и/или эндоскопической активности ЯК [17]. В когортном исследовании IBSEN и биохимические маркеры воспаления (СРБ,

**Таблица 2.** Оценка компонентов шкалы PRO2 [11]

Показатель	Баллы
<b>Частота стула в день</b>	
нормальная (обычная для конкретного пациента)	0
на 1–2 опорожнения больше нормы	1
на 3–4 опорожнения больше нормы	2
более чем на 4 опорожнения больше нормы	3
<b>Ректальное кровотечение</b>	
примеси крови нет	0
видимая кровь в стуле менее чем в половине случаев дефекации	1
видимая кровь в стуле в половине и более случаев дефекации	2
выделение только крови во время опорожнения кишечника*	3
Сумма	

\*У пациента должно быть выделение крови со стулом как минимум в половине случаев дефекации в сочетании с как минимум однократным опорожнением кишечника только кровью

**Таблица 3.** Корреляция индексов активности язвенного колита и шкалы PRO2 [12]

Параметры определения активности язвенного колита	Коэффициент корреляции Спирмена	Статистическая значимость (значение <i>p</i> )
Индекс Мейо	0,71	< 0,0001
Парциальный индекс Мейо	0,7	< 0,0001
PRO2	0,61	< 0,0001

тромбоциты, лейкоциты), и фекальный кальпротектин статистически значимо коррелировали с клинической активностью заболевания (индекс SCCAI). Однако только фекальный маркер воспаления и уровень лейкоцитов в крови объективно отражали воспалительные изменения в кишечнике, обнаруженные при эндоскопическом исследовании [18]. Увеличение СРБ носит

**Таблица 4.** Чувствительность и специфичность индексов активности язвенного колита и шкалы PRO2 для оценки ремиссии заболевания [12]

Параметры определения активности язвенного колита	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой
Индекс Мейо	88	78	0,85
Парциальный индекс Мейо	71	84	0,84
PRO2	65	81	0,78

менее специфичный характер – этот маркер объективно отражает активность и служит предиктором колэктомии у пациентов с тяжелой формой ЯК, поэтому он не может быть использован в качестве основной цели лечения всех пациентов с ЯК [19].

### **Определение непрерывно мониторируемого долговременного клинического ответа – новый метод контроля активности язвенного колита**

В большинстве клинических исследований оценка эффективности той или иной терапии среди пациентов с ЯК, как правило, проводится в определенные временные промежутки (так называемые конечные точки), к примеру, на 8-й, 10-й или 52-й неделе от начала лечения [20, 21, 22]. На основании того, определен в этих временных точках клинический ответ или ремиссия, делается вывод о стойкости полученных результатов лечения. Соответственно, в группу клинического ответа на лечение в течение года попадают и пациенты с непрерывающимся, постоянным улучшением, и больные, которые испытывали возможные флюктуации относительно тех или иных клинических симптомов.

Такая ситуация не может полностью удовлетворить практикующих врачей, которым важно быть уверенными в постоянном ответе на проводимую терапию. В связи с этой необходимостью были предложены концепции длительного непрерывного ответа (англ. durable sustained response) для болезни Крона и определения НМДКО (англ. continuous clinical response), также иногда называемого непрерывным клиническим ответом, для ЯК [23, 24].

Пациенты с НМДКО при ЯК – это те больные, которые не имеют ухудшения клинических симптомов на протяжении года после купирования обострения (с 6-й по 54-ю неделю) [12]. В рамках исследования PURSUIT-M непрерывный клинический ответ оценивался при помощи парциального индекса Мейо каждые 4 недели и полного индекса Мейо на 30-й и 54-й неделях (через полгода и год поддерживающего лечения). Важно, что наличие НМДКО у пациента определялось только в случае отсутствия необходимости усиления терапии ЯК, добавления новых препаратов или увеличения дозы текущих.

В исследовании PURSUIT-M была не только впервые предложена и внедрена концепция НМДКО, но и оценены долгосрочные исходы его использования. Исследование проведено с целью оценки эффективности и безопасности

50 и 100 мг подкожной формы препарата на основе антител к фактору некроза опухоли-альфа – голимумаба – в режиме каждые 4 недели в качестве поддерживающей терапии в сравнении с плацебо у пациентов со среднетяжелым/тяжелым ЯК, не получавших ранее биологической терапии.

Возможность использования PRO2 для оценки НМДКО обсуждалась на основании исследований, проведенных J.D. Lewis и соавт. [11] и V. Jairath и соавт. [25]. Авторы показали, что для оценки ответа на терапию в средних и тяжелых случаях ЯК комбинация данных о частоте стула по отзывам пациентов и данных о ректальном кровотечении согласно парциальной шкале Мейо (в соответствии с PRO2) так же точны, как и парциальный индекс Мейо. Таким образом, с точки зрения контроля течения ЯК можно с большой долей надежности полагаться на оценку данных клинических подшкал, собираемых каждые 4 недели.

Каких долгосрочных результатов можно ожидать при учете непрерывно мониторируемого долговременного клинического ответа?

В исследовании PURSUIT-M [26] среди пациентов, получавших голимумаб и достигших к 54-й неделе НМДКО, статистически значимо чаще регистрировали следующие клинические исходы, по сравнению с пациентами без НМДКО:

- клиническую ремиссию (67,1 против 1,9%);
- бесстероидную ремиссию (61,6 против 1,9%);
- эндоскопическую ремиссию (0 баллов по индексу Мейо – 47,9 против 1,3%);
- нормальное качество жизни ( $\geq 170$  по опроснику воспалительных заболеваний кишечника – 75,0 против 24,4%).

В табл. 5 приведены основные результаты лечения в зависимости от наличия/отсутствия НМДКО на 54-й неделе в исследовании PURSUIT-M.

Важно отметить, что ни один не достигший НМДКО пациент из тех, кто изначально находился на приеме глюкокортикоидов, не имел бесстероидной ремиссии к 54-й неделе. Пациенты с сохраняющимся клиническим ответом статистически значимо чаще достигали нормализации уровня кальпротектина во время лечения, чем пациенты без НМДКО. Исходный медианный уровень кальпротектина у пациентов, достигших и не достигших НМДКО, составил 594 и 818 мкг/г соответственно, на 54-й неделе – 105,5 и 689 мкг/г соответственно.



**Таблица 5.** Клинические результаты лечения, основанные на наличии/отсутствии непрерывно мониторируемого долговременного клинического ответа на 54-й неделе в исследовании PURSUIT-M [26]

Клиническая конечная точка	Отсутствие НМДКО		Наличие НМДКО	
	отмена голимумаба	поддерживающее лечение голимумабом <sup>†</sup>	отмена голимумаба	поддерживающее лечение голимумабом <sup>†</sup>
<b>Применение кортикостероидов</b>				
пациенты, получающие сопутствующую терапию стероидами на 0-й неделе, абс.	60	87	27	73
пациенты, не получающие кортикостероиды на 54-й неделе, %	1,7	4,6	66,7	75,3
<b>Ремиссия</b>				
рандомизированные пациенты, абс.	106	156	48	146
пациенты в клинической ремиссии** на 54-й неделе, %	0,9	1,9	68,8	67,1
<b>Эндоскопическое заживление слизистой оболочки</b>				
рандомизированные пациенты, абс.	106	156	48	146
пациенты с эндоскопическим заживлением <sup>†</sup> на 54-й неделе, %	1,9	2,6	87,5	90,4
<b>Индекс IBDQ</b>				
рандомизированные пациенты, абс.	106	156	48	146
изменение значения на 54-й неделе по сравнению с 0-й, M ± SD	-38,9 ± 32,1	-36,9 ± 37,6	10,6 ± 18,2	11,3 ± 28,1
пациенты с IBDQ > 170 на 54-й неделе, %	18,1	24,4	81,2	75,0

IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) – опросник оценки качества жизни пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, НМДКО – непрерывно мониторируемый долговременный клинический ответ

\* Обе группы поддерживающего лечения голимумабом (50 и 100 мг)

\*\* Клиническая ремиссия определяется при значении индекса Мейо ≤ 2 при условии, что каждая из подшкал набирает не более 1

† Заживление слизистой оболочки определяется при значении эндоскопической подшкалы 0 или 1

В исследовании PURSUIT-M большая часть колэктомий (34 из 47) была проведена пациентам, не имевшим ответа на индукционную терапию. Остальные 13 пациентов, которым была проведена операция, не достигли НМДКО в первый год терапии. Полученные данные свидетельствуют, что в случае ответа на индукционную терапию и при поддержании НМДКО в течение года существенно снижается риск последующих колэктомий. Кроме того, качество жизни было значительно выше среди пациентов с НМДКО по сравнению с больными ЯК без НМДКО. В группах поддерживающего лечения голимумабом в дозировке 50 и 100 мг 75% пациентов с НМДКО отметили нормальное качество жизни (значение опросника IBDQ > 170), тогда

как у пациентов без НМДКО данный показатель был достигнут лишь в 24,4% случаев.

Долгосрочные преимущества, связанные с НМДКО при ЯК, были подтверждены данными 195 пациентов, принявших участие в 3-летней открытой долгосрочной продленной программе PURSUIT-M и продолживших терапию голимумабом [26, 27]. Результаты промежуточного анализа этого исследования показали, что у 56,4 и 80,5% пациентов на 104-й неделе сохранялась ремиссия или низкая активность воспаления соответственно согласно оценке врача – показателю PGA (physician's global assessment – общая оценка заболевания врачом). При дальнейшем наблюдении за пациентами в течение 4 лет (216 недель терапии) уровень



PGA 0 различался в группах пациентов, достигших и не достигших НМДКО, – 58 и 42% соответственно (разница 16%, ИТТ (англ. intention-to-treat), анализ в зависимости от назначенного лечения) 79/136 и 25/59 пациентов, достигших или не достигших НМДКО на 54-й неделе на момент начала открытого продолжения поддерживающей фазы исследования PURSUIT-M). Различался и уровень PGA 0-1 – 72 и 59% для пациентов с НМДКО и без НМДКО соответственно (разница 13%, ИТТ 98/136 и 35/59 пациентов, достигших или не достигших НМДКО на 54-й неделе на момент начала открытого продолжения поддерживающей фазы исследования PURSUIT-M). На 216-й неделе наблюдения ремиссия или низкая активность заболевания согласно PGA регистрировалась у 77,6 и 99,2% пациентов, продолжавших терапию голимумабом.

Внедрение определения непрерывно мониторируемого долговременного клинического ответа в реальную клиническую практику

В настоящее время оценка НМДКО не является практическим методом мониторинга ЯК в рутинной практике. Более того, по определению исследования PURSUIT-M, при НМДКО необходима явка пациентов в клинику каждые 4 недели, что создает ненужную нагрузку на пациентов и сопряжено с дополнительными затратами на здравоохранение в центрах ВЗК. Такой метод мониторинга клинического состояния становится практичным и возможным с использованием телемедицинских технологий. В настоящее время в мире предлагается применять приложения, позволяющие пациенту удаленно отслеживать течение своего заболевания при помощи смартфона [28–30].

Проведенные исследования по самоконтролю пациента при ВЗК и других заболеваниях (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких) показали преимущества такого подхода с точки зрения как улучшения качества жизни больных, так и снижения расходов ресурсов здравоохранения [31–33].

Тем не менее важно отметить определенные ограничения, свойственные шкалам, которые пациенты используют самостоятельно. Степень приверженности и соблюдения условий наблюдения за своим состоянием может варьировать по разным причинам: осознание тяжести своего заболевания, уровень образования, наличие свободного времени для регулярного мониторинга и другие факторы [34].

Следовательно, важной деталью представляется вовлечение врача в дистанционное наблюдение за активностью заболевания, а также повышение приверженности и образования пациента при помощи других сотрудников мультидисциплинарной команды центра ВЗК. С этой точки зрения индекс PRO2 более удачный, поскольку показатели, используемые для его расчета, не зависят от представлений и знаний пациента, будучи универсальными инструментами как для больного, так и для медицинского работника.

Отметим: все больше пациентов стремятся участвовать в планировании терапии. Учет предпочтений больного в выборе тактики терапии и наблюдения, безусловно, влияет на долгосрочную приверженность лечению, что, в свою очередь, может повлиять на качество жизни пациентов и оптимизацию ресурсов. Органы здравоохранения многих стран готовы внедрить программы, позволяющие пациентам самостоятельно наблюдать за состоянием здоровья, устраняя тем самым пробелы в оказании медицинской помощи и создавая новые модели, нацеленные на ее персонализацию [35]. Первого января 2018 г. вступил в силу федеральный закон от 29.07.2017 № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья», в котором официально введено понятие «телемедицина» и раскрыты возможности использования дистанционных методов ведения пациентов.

Потенциально возможно ввести в модель дистанционного наблюдения за пациентом тестирование на прогностически значимые биомаркеры при помощи простых домашних тестов. В последнее время во многих странах широко используется домашнее тестирование на фекальный кальпротектин [36]. Метод основан на технологии твердофазного иммуноферментного анализа с чувствительностью 97,2% и специфичностью 88%. K. Carlsen и соавт. провели исследование, где показали, что у детей с ВЗК самостоятельное отслеживание состояния с определением фекального кальпротектина в домашних условиях существенно уменьшает необходимость очных визитов в клинику (74 визита против 172) [31].

Таким образом, дистанционное отслеживание сохраняющейся ремиссии ЯК по данным PRO2 в сочетании с дополнительным домашним тестированием на фекальный кальпротектин создает реальную перспективу для ведения пациентов с ЯК и отслеживания НМДКО.



## Заключение

НМДКО, как определено в исследовании по программе PURSUIT-M, ассоциирован с основными клиническими, лабораторными и эндоскопическими результатами лечения ЯК. Достижение НМДКО в течение года служит предиктором лучшего исхода заболевания, отсутствия необходимости колэктомии и улучшения качества жизни пациентов. Для введения НМДКО в качестве цели лечения ЯК в рутинную клиническую практику необходимо создание простых шкал, которые пациенты могли бы рассчитать самостоятельно или с применением мобильного приложения. Это поможет оценить клиническое течение ЯК в динамике в случае отсутствия результатов эндоскопического исследования или очной врачебной оценки. Примером такой

шкалы может служить индекс PRO2, использованный в исследовании PURSUIT-M.

Внедрение оценки НМДКО с использованием телемедицинских технологий позволит уменьшить количество визитов к врачу и число инвазивных эндоскопических процедур, особенно в условиях регионов, удаленных от специализированных центров ВЗК, или в случае возникновения неблагоприятной эпидемиологической обстановки. Простые в использовании и надежные инструменты для самоконтроля ЯК пациентами, например, PRO2, в сочетании с домашним тестированием на фекальный кальпротектин, интегрированные в систему оценки НМДКО, могут существенно расширить возможности медицинской помощи пациентам с ВЗК. ©

## Финансирование

Данная статья публикуется на правах рекламы.

## Литература / References

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649–670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
2. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvanarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):431–440. doi: 10.1080/00365520802600961.
3. Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Алексеев СА, Барановский АЮ, Валуйских ЕЮ, Головенко АО, Головенко ОВ, Жигалова ТН, Князев ОВ, Куляпин АВ, Лахин АВ, Ливзан МА, Лубянская ТГ, Николаева НН, Никитина НВ, Никулина ИВ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Рогачиков ЮЕ, Светлова ИО, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Халиф ИЛ, Чашкова ЕЮ, Щукина ОБ, Язенко НС, Яковлев АА. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентро-
4. вых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445–463. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463. [Belousova EA, Abduganieva DI, Alexeeva OP, Alexeev SA, Baranovsky AYU, Valuyshikh EYu, Golovenko AO, Golovenko OV, Zhigalova TN, Knyazev OV, Kulyapin AV, Lakhin AV, Livzan MA, Lubyanskaya TG, Nikolaeva NN, Nikitina NV, Nikulina IV, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Rogachikov YuE, Svetlova IO, Tkachev AV, Tkachenko EI, Khalif IL, Chashkova EYu, Shchukina OB, Yazenok NS, Yakovlev AA. [Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–463. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.]
4. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, Mantzaris GJ, Armuzzi A, Sebastian S, Lara N, Lynam M, Rojas-Farreras S, Fan T, Ding Q, Black CM, Kachroo S. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months: multicenter European cohort study. *Dig Liver Dis*. 2016;48(6):592–600. doi: 10.1016/j.dld.2016.01.011.
5. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, Mantzaris GJ, Armuzzi A, Sebastian S, Lara N, Lynam M, Rojas-Farreras S, Fan T, Ding Q, Black CM, Kachroo S. Treatment satisfaction, preferences and perception gaps between patients and physicians in the ulcerative colitis CARES study: A real world-based study. 2016;48(6):601–607. doi: 10.1016/j.dld.2016.01.013.
6. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *BMJ*. 1955;2(4947):1041–1048.
7. Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(8):971–976.
8. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as a single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol*. 1978;13:833–837. doi: 10.3109/00365527809182199.
9. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43(1):29–32. doi: 10.1136/gut.43.1.29.10.
10. 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):1625–1629. doi: 10.1056/NEJM198712243172603.
11. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(12):1660–1666. doi: 10.1002/ibd.20520.12.
12. Gibson PR, Feagan BG, Sandborn WJ, Marano C, Strauss R, Johanns J, Padgett L, Collins J, Tarabar D, Hebdza Z, Rutgeerts P, Reinisch W. Maintenance of Efficacy and Continuing Safety of Golimumab for Active Ulcerative Colitis: PURSUIT-SC Maintenance Study Extension





- Through 1 Year. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(4):e168. doi: 10.1038/ctg.2016.24.
13. Клинические рекомендации. Язвенный колит [Интернет]. 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/193>. [Clinical Recommendations. Ulcerative Colitis [Internet]. 2020. Russian. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/193>.]
14. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Geary R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus Jr EV, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel J-F. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(9):1324–1338. doi: 10.1038/ajg.2015.233.
15. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007;133(2):412–422. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.051.
16. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel J-F. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(1):15–29. doi: 10.1038/nrgastro.2009.203.
17. Hanai H, Takeuchi K, Iida T, Kashiwagi N, Sanabadi AR, Matsushita I, Sato Y, Kasuga N, Nakamura T. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2004;49(9):1438–1443. doi: 10.1023/b:ddas.0000042243.47279.87.
18. Ricanek P, Brackmann S, Perminow G, Lyckander LG, Sponheim J, Holme O, Høie O, Rydning A, Vatn MH; IBSEN II Study Group. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(9):1081–1091. doi: 10.3109/00365521.2011.584897.
19. Reinisch W, Colombel JF, Sandborn W, et al. Golimumab maintenance treatment and fecal calprotectin predict continuous clinical response in ulcerative colitis. *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), Clinical: Therapy & Observation 2015.* Abstract in Conference Proceedings. February 18–21, 2015. Barcelona, Spain.
20. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W. Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2012;367:616–624. doi: 10.1056/NEJMoa1112168.
21. Vermeire S, O'Byrne S, Williams M, Mansfield JC. Differentiation Between Etrolizumab (Rhumab Beta7) and Placebo in the Eucalyptus Phase II Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Induction Study to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With Refractory Moderate-to-Severely Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2013;144(5):536. doi: 10.1016/S0016-5085(13)60130-4.
22. Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, Huang B, Pollack PF, Lazar A, Thakkar RB. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(8):1700–1709. doi: 10.1097/MIB.0b013e-318281f2b7.
23. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, Rutgeerts P, Vermeire S. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut.* 2014;63(11):1721–1727. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304094.
24. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel J-F, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P; PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(1):96–109.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.010.
25. Jairath V, Khanna R, Zou GY, Stitt L, Mosli M, Vandervoort MK, D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Levesque BG. Development of interim patient-reported outcome measures for the assessment of ulcerative colitis disease activity in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(10):1200–1210.
26. Reinisch W, Colombel JF, Gibson PR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Tarabar D, Huyck S, Khalifa A, Marano C, Philip G, Yao R, Zhang H, Cornillie F. Continuous Clinical Response Is Associated With a Change of Disease Course in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis Treated With Golimumab. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(1):163–171. doi: 10.1093/ibd/izy229.
27. Reinisch W, Gibson PR, Sandborn WJ, Feagan BG, Strauss R, Johanns J, Padgett L, Adedokun OJ, Colombel J-F, Collins J, Rutgeerts P, Tarabar D, Marano C. Long-Term Benefit of Golimumab for Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results from the PURSUIT-Maintenance Extension. *J Crohns Colitis.* 2018;12(9):1053–1066. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy079.
28. de Jong M, van der Meulen-de Jong A, Romberg-Camps M, Degens J, Becx M, Markus T, Tomlow H, Cilissen M, Ipenburg N, Verwey M, Colautti-Duijsens L, Hameeteman W, Masclee A, Jonkers D, Pierik M. Development and Feasibility Study of a Telemedicine Tool for All Patients with IBD: MyIBDcoach. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):485–493. doi: 10.1097/MIB.0000000000001034.
29. de Jong MJ, van der Meulen-de Jong AE, Romberg-Camps MJ, Becx MC, Maljaars JP, Cilissen M, van Bodegraven AA, Mahmmod N, Markus T, Hameeteman WM, Dijkstra G, Masclee AA, Boonen A, Winkens B, van Tubbergen A, Jonkers DM, Pierik MJ. Telemedicine for management of inflammatory bowel disease (myIBDcoach): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10098):959–968. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31327-2.
30. Van Deen WK, van der Meulen-de Jong AE, Parekh NK, Kane E, Zand A, DiNicola CA, Hall L, Inserra EK, Choi JM, Ha CY, Esrailian E, van Oijen MGH, Hommes DW. Development and Validation of an Inflammatory Bowel Diseases Monitoring Index for Use With Mobile Health Technologies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(12):1742–1750.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2015.10.035.
31. Carlsen K, Jakobsen C, Hansen LF, et al. Quality of life in paediatric inflammatory bowel disease patients in a self-administered telemedicine randomised clinical study. *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 2016.* Abstract in Conference Proceedings. March 16–19, 2016. Amsterdam, Netherlands.
32. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, Bauman A, Walters EH. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD001005. doi: 10.1002/14651858.CD001005.
33. Turnock AC, Walters EH, Walters JAE, Wood-Baker R. Action plans for chronic obstructive pulmonary disease. 2005;(4):CD005074. doi: 10.1002/14651858.CD005074.pub2.
34. Saibil F, Lai E, Hayward A, Yip J, Gilbert C. Self-management for people with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(3):281–287. doi: 10.1155/2008/428967.
35. Panés J, O'Connor M, Peyrin-Biroulet L, Irving P, Petersson J, Colombel J-F. Improving quality of care in inflammatory bowel disease: what changes can be made today? *J Crohns Colitis.* 2014;8(9):919–926. doi: 10.1016/j.crohns.2014.02.022.
36. Elkjaer M, Burisch J, Voxen Hansen V, Deibjerg Kristensen B, Slott Jensen J-K, Munkholm P. A new rapid home test for faecal calprotectin in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(2):323–330. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04164.x.