

DOI 10.24144/2077-6594.3.2.2020.213726
УДК 616.348-002.44:616.72-001]-052-085

Варваринець А.В., Чопей І.В., Чубірко К.І.

Вплив біологічної терапії у хворих з неспецифічним виразковим колітом при супутньому ураженні суглобів

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини, м. Ужгород, Україна

tonichka8387@gmail.com, ivchopey@hotmail.com, chupsik@hotmail.com

Варваринець А.В., Чопей І.В., Чубірко К.І.
Влияние биологической терапии у больных с неспецифическим язвенным колитом при сопутствующем поражении суставов
ГБУЗ «УжНУ», факультет последипломного образования и доуниверситетской подготовки, кафедра терапии и семейной медицины, г. Ужгород, Украина

Varvrynets A.V., Chohey I.V., Chubirko K.I.
Influence of biological therapy in patients with non-specific ulcerative colitis with present joint diseases
State Educational Institution
“Uzhhorod National University”, Uzhhorod, Ukraine

Вступ

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) – на сьогодні є однією з найактуальніших проблем сучасної гастроентерології, оскільки етіологія його є не до кінця вивченою. Клінічно проявляється прогресивним запально-некротичним ураженням слизової оболонки та підслизового шару товстої кишки (локальним або дифузним) з розвитком різного ступеня геморагій та виразок. Характеризується періодами загострень та ремісії [1].

Одним з найчастіших позакишкових ускладнень НВК є ураження суглобів. У 12–15% хворих на НВК виникає периферичний артрит, у 20% – сакроілеїт, у 3–4% – анкілозуючий спондилоартрит.

Периферичний артрит вражає кисті, стопи, лікті, зап'ястя, коліна. Біль може переходити від одного суглоба до іншого. Це найпоширеніша форма уражень суглобів у осіб з НВК. Активність запалення в суглобах зазвичай корелює зі ступенем активності запалення в товстій кишці. Симптоми периферичного артриту як правило зникають, не завдаючи довгострокових ушкоджень, коли симптоми НВК знаходяться під контролем [2,3].

Осьовий (аксіальний) артрит – форма артриту також відома як спондиліт або спондилоартрит, що супроводжується болем у нижньому відділі хребта та крижово-клубових суглобах. Характерно, що біль при цьому може передувати появі кишкових симптомів НВК.

Сакроілеїт при НВК переважно двосторонній. Рентгенологічно він проявляється раніше, ніж симптоми НВК і має різний ступінь вираженості, аж до анкілозування клубово-крижових з'єднань.

Анкілозуючий спондиліт є більш важкою формою артриту. Зазвичай він розвивається у людей з генетичною схильністю до інфекцій кишечника або сечовивідних шляхів і має тенденцію до появи у віці до 30 років.

Діагностика артропатії при НВК проводиться із врахуванням таких факторів: співвідношення проявів з боку суглобів і кишків; паралельність між загостренням кишкових проявів НВК і суглобовим синдромом, переважне ураження великих суглобів, асиметричність суглобового синдрому; короткочасність суглобових проявів; розвиток спондиліту та симетричного сакроілеїту, особливо за носійства гену HLA-B27; наявність рентгенографічних ознак. Також враховуються лабораторні маркери запалення [4,5].

Основою терапії хворих з НВК і суглобовим синдромом є ефективне лікування основного захворювання. Препаратами вибору є препарати 5-аміносаліцилової кислоти (месалазин, мезакол, салофальк, тощо), які впливають як на кишкову, так і на суглобову симптоматику. У разі вираженої рефрактерності до даних препаратів додатково призначають курси терапії глюкокортикоїдами [6].

Також, при важких формах НВК, використовують імуносупресанти (циклоспорин, азатіоприн та метотрексат).

В останні роки різко збільшилась кількість тяжких форм НВК, в лікуванні яких почали застосовувати препарати інгібітори Янус-кінази. Одним з таких препаратів є тофацицініб («Яквінус», «Ксельяз») [7].

Мета – оцінити вплив тофацицінібу на зміну лабораторних та клініко-ендоскопічних показників у хворих з НВК та супутнім суглобовим синдромом.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі КНП «Ужгородська районна клінічна лікарня Ужгородської районної ради Закарпатської області» з 2017 по 2018 роки. У дослідження було включено 74 пацієнти з діагнозом НВК середнього і важкого ступеню віком від 18 до

75 років. Середній вік хворих складав 39,2±12,6. На момент включення в дослідження тривалість захворювання становила не менше 6 місяців. Активність захворювання визначалася за допомогою індексу клінічної та ендоскопічної активності. Хворі були поділені на 2 групи. До I групи – було віднесено хворих на НВК, що отримували стандартну терапію будесонідом 9 мг 1 р/д (БУД; n=34), II група – хворі, що знаходились на терапії тофацитінібом 10 мг 2 р/д («Яквінус», «Ксельяз») (ТОФ; n=40).

Обстеження хворих із скаргами на болі в суглобах включало: фізикальне дослідження, що проводились за допомогою підрахунку припухлих та болючих суглобів. Інтенсивність артралгій визначали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), яка представляє собою лінійку довжиною 10 см, де позначка 0 відповідає значенню «біль відсутній», 10 см – «максимальний біль». Для оцінювання вираженості больових відчуттів пацієнту пропонують зробити на шкалі вертикальну позначку, яка відповідає інтенсивності болю.

Також, було оцінено лабораторні показники протягом лікування, та проведено оцінку клінічного та ендоскопічного індексу активності хвороби (CAI, EAI).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження тривало 8 тижнів. На початку дослідження у всіх пацієнтів спостерігалось незначне зниження рівня гемоглобіну, що може бути пояснено наявністю хронічної кровотечі. Відмічалось також підвищення показників лейкоцитів та CRP в крові, що свідчить про наявність запального процесу.

При оцінці клінічної відповіді в обох групах на 8 тижні від початку лікування в дослідній групі ТОФ показники лейкоцитів та CRP знизилися, порівняно з аналогічними показниками до лікування (з 13,6±2,4*10⁹/л та 14,0±1,4 мг/л до 10,6±1,2*10⁹/л та 11,0±2,1 мг/л відповідно, p<0,05). Рівень гемоглобіну в цій групі дещо зріс (з 104,2±9,2 г/л до 124,1±8,6 г/л, p<0,05). В пацієнтів, що отримували будесонід, статистично вірогідних змін лабораторних показників не спостерігалось. При порівнянні досліджуваних показників між пацієнтами досліджуваної та контрольної груп було виявлено, що у групі тофацитінібу значення лейкоцитів та CRP були статистично вірогідно нижчими, а гемоглобіну – вищими, порівняно з групою будесоніду (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка показників загального аналізу крові в ході лікування

Показник	Дослідна група (ТОФ, n = 40)		Дослідна група (БУД, n = 34)	
	1 тиждень	8 тиждень	1 тиждень	8 тиждень
Еритроцити, 10 ⁹ /л	3,4±0,4	4,7±0,2	3,5±0,4	4,4±0,1
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	13,6±2,4*#	10,6±1,2*#	14,0±2,3	12,3±1,6
Гемоглобін, г/л	104,2±9,2*#	124,1±8,6*#	104,6±9,9	108,2±10,7
Гематокрит	0,4±0,03	0,4±0,02	0,4±0,1	0,4±0,1
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	370,0±11,4	488,1±10,1	386,0±11,0	398,0±11,0
Лімфоцити, %	15,8±1,3	24,0±1,7	16,6±1,3	24,2±1,2
Нейтрофіли, %	68,6±4,2	62,8±4,0	62,4±4,0	60,3±4,1
Моноцити, %	4,2±0,1	9,2±0,2	4,7±0,1	3,9±0,3
Еозинофіли, %	0,6±0,0	3,7±0,9	0,8±0,1	1,1±0,1
Базофіли, %	0,3±0,04	0,6±0,1	0,6±0,1	0,8±0,1
Нейтрофіли абс., 10 ⁹ /л	9,6±0,9*#	4,8±0,6	8,8±0,2	5,2±0,1
Лімфоцити абс., 10 ⁹ /л	1,1±0,1	2,4±0,9	1,2±0,2	1,1±0,1
Моноцити абс., 10 ⁹ /л	0,86±0,08	0,84±0,08	0,88±0,02	0,84±0,02
Еозинофіли абс., 10 ⁹ /л	0,24±0,02	0,18±0,04	0,32±0,08	0,12±0,04
Базофіли абс., 10 ⁹ /л	0,04±0,002	0,02±0,004	0,04±0,002	0,02±0,004
Ретикулоцити абс., 10 ⁹ /л	114,3±12,7	66,7±8,6	116,4±6,0	80,6±4,4
Ретикулоцити, %	1,8±0,9	1,6±0,2	1,9±0,1	1,7±0,4
CRP, мг/л	14,0±1,4*#	11,0±2,1*#	14,2±0,2	12,2±0,9

Тут і в наступних таблицях: p<0,05 для всіх груп.

В обох групах у значної частини пацієнтів відмічалось ураження суглобів. Зокрема, в групі ТОФ артропатії мали місце у 15 (37,5 %) пацієнтів, в тому числі артрит – у 6 (15%), сакроілеїт – 7 (17,5%), АС – 2 (5,0%) осіб. В групі БУД ураження суглобів відмічалось у 13 (38,2%) пацієнтів, з них артрит – 6 (17,6%), сакроілеїт – у 5 (14,7%), АС – 2 (5,8%) хворих. На початку лікування не спостерігалось статистично вірогідної різниці за ступенем

болю між обома досліджуваними групами (8,6±0,2 см та 8,4±0,3 см за шкалою ВАШ в групі ТОФ та БУД відповідно, p>0,05). На 8 тижні спостереження в дослідній групі ТОФ індекс ВАШ знизився, порівняно з аналогічним показником до лікування (з 8,6±0,2 см до 6,0±0,3 см, p<0,05). В групі БУД статистично вірогідних змін ступеню болю не спостерігалось. При цьому вираженість болю за шкалою ВАШ між пацієнтами у групі тофацитінібу була

вірогідно нижчою, порівняно з показниками в групі будесоніду (табл. 2).

нижчими, порівняно з аналогічними показниками в групі будесоніду (табл. 3).

Таблиця 2. Індекс ВАШ до та після лікування, см

Індекс ВАШ	ТОФ	БУД
До лікування	8,6±0,2	8,4±0,3
8 тиждень	6,0±0,3	7,4±0,2

На початку лікування не спостерігалось статистично вірогідної різниці за клінічною та ендоскопічною шкалами активності між досліджуваними групами (9,68±0,34, 9,52±0,56 та 7,16±0,28, 9,46±0,44 у групах ТОФ та БУД відповідно, $p > 0,05$). На 8 тижні від початку лікування в дослідній групі ТОФ ці індекси знизились, порівняно з аналогічними до лікування (з 9,68±0,34 та 9,52±0,56 до 5,0±0,28 та 6,58±0,44 відповідно, $p < 0,05$). В групі БУД статистично вірогідних змін індексів активності не спостерігалось. При цьому, показники САІ та ЕАІ у пацієнтів групи тофацитінібу були вірогідно

Таблиця 3. Показники клінічного (САІ) та ендоскопічного (ЕАІ) індексів у хворих до та після лікування (M±m)

		БУД	ТОФ
САІ	До лікування	7,16±0,28	9,68±0,34
	8 тиждень	6,4±0,32	5,0±0,28
ЕАІ	До лікування	9,46±0,44	9,52±0,56
	8 тиждень	8,64±0,38	6,58±0,44

Висновки

Тофацитініб у лікуванні хворих з неспецифічним виразковим колітом середнього і важкого ступеню тяжкості з супутнім ураженням суглобів проявив себе кращим згідно клініко-лабораторних та ендоскопічних показників в порівнянні з лікуванням будесонідом.

References

1. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(11):1553-1563.
2. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort / S. Vavricka, G. Rogler, C. Gantenbein [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2015. – № 21(8). –P. 1794-1800.
3. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease / M. Harbord, V. Annesse, S. Vavricka [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2015. – № 10 (3). – P. 239-254.
4. Sieper, J. Axial spondyloarthritis / J. Sieper, D. Poddubnyy // *Lancet.* – 2017. – № 390 (10089). – P. 73-84.
5. Management of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis / L. Pouillon, P. Bossuyt, J. Vanderstucken [et al.] // *Expert Review Of Clinical Pharmacology.* – 2017. – № 10(12). – P. 1363-1374.
6. Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Health-Related Quality of Life in Phase 3 Randomised Controlled Induction and Maintenance Studies. Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G, Zhang H, Yarlus A, Bayliss M, Maher S, Cappelleri JC, Bushmakin AG, Rubin DT. *J Crohns Colitis.* 2018 Jan 24;12(2):145-156. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx133.
7. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. Izzo R, Bevivino G, Monteleone G. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016 Aug;25(8):991-7. doi: 10.1080/13543784.2016.1189900. Epub 2016 May 30.

Дата надходження рукопису до редакції: 26.06.2020 р.

Мета – оцінити вплив тофацитінібу на зміну лабораторних та клініко-ендоскопічних показників у хворих з НВК та супутнім суглобовим синдромом.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 74 пацієнти з діагнозом НВК середнього і важкого ступеню віком від 18 до 75 років, з тривалістю захворювання становила не менше 6 місяців. Хворі були поділені на 2 групи. До I групи – було віднесено хворих на НВК, що отримували стандартну терапію будесонідом 9 мг 1 р/д (БУД; n=34), II група – хворі, що знаходились на терапії тофацитінібом 10 мг 2 р/д («Яквінус», «Ксельанз») (ТОФ; n=40).

Результати. В результаті проведеного лікування в дослідній групі ТОФ показники лейкоцитів та CRP знизилися, порівняно з аналогічними показниками до лікування (з $13,6 \pm 2,4 \cdot 10^9/\text{л}$ та $14,0 \pm 1,4$ мг/л до $10,6 \pm 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ та $11,0 \pm 2,1$ мг/л відповідно, $p < 0,05$). Рівень гемоглобіну в цій групі дещо зріс (з $104,2 \pm 9,2$ г/л до $124,1 \pm 8,6$ г/л, $p < 0,05$). В пацієнтів, що отримували будесонід, статистично вірогідних змін лабораторних показників не спостерігалось. В дослідній групі ТОФ індекс ВАШ знизився, порівняно з аналогічним показником до лікування (з $8,6 \pm 0,2$ см до $6,0 \pm 0,3$ см, $p < 0,05$), чого не спостерігалось в групі БУД. Також, дослідній групі ТОФ індекси САІ та ЕАІ знизились, порівняно з аналогічними до лікування (з $9,68 \pm 0,34$ та $9,52 \pm 0,56$ до $5,0 \pm 0,28$ та $6,58 \pm 0,44$ відповідно, $p < 0,05$), на відміну від групи БУД, де статистично вірогідних змін індексів активності не спостерігалось.

Висновки. Тофациніб у лікуванні хворих з неспецифічним виразковим колітом середнього і тяжкого ступеню тяжкості з супутнім ураженням суглобів проявив себе кращим згідно клініко-лабораторних та ендоскопічних показників в порівнянні з лікуванням будесонідом.

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт, суглобовий синдром, тофациніб.

Цель – оценить влияние тофацитиниба на изменение лабораторных и клинико-эндоскопических показателей у больных с НЯК и сопутствующим поражением суставов.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 74 пациента с диагнозом НЯК среднего и тяжелого ступеней возрастом от 18 до 75 лет, с продолжительностью заболевания не менее 6 месяцев. Больные были разделены на 2 группы. В I группу – относились больные с НЯК, которые принимали будесонид 9 мг 1 р/д (БУД; n=34), II группа – больные на терапии тофацитинибом 10 мг 2 р/д («Яквинус», «Ксельянз») (ТОФ; n=40).

Результаты. В результате проведенного лечения в группе ТОФ показатели лейкоцитов и CRP снизились, по сравнению с аналогичными показателями до лечения (с $13,6 \pm 2,4 \cdot 10^9/\text{л}$ и $14,0 \pm 1,4$ мг/л до $10,6 \pm 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ и $11,0 \pm 2,1$ мг/л соответственно, $p < 0,05$). Уровень гемоглобина в этой группе несколько вырос (с $104,2 \pm 9,2$ г/л до $124,1 \pm 8,6$ г/л, $p < 0,05$). У пациентов, которые получали будесонид, статистически имовірних змін лабораторних показателів не наблюдалось. В группе ТОФ индекс ВАШ снизился, по сравнению с аналогичным показателем до лечения (с $8,6 \pm 0,2$ см до $6,0 \pm 0,3$ см, $p < 0,05$), чего не наблюдалось в группе БУД. Также, в группе ТОФ индексы САІ и ЕАІ снизились, по сравнению с аналогичными до лечения (с $9,68 \pm 0,34$ и $9,52 \pm 0,56$ до $5,0 \pm 0,28$ и $6,58 \pm 0,44$ соответственно, $p < 0,05$), в отличии от группы БУД, где статистически вероятных изменений индексов активности не было.

Выводы. Тофациніб в лечении больных с неспецифическим язвенным колитом среднего и тяжелого ступеней тяжести с сопутствующим поражением суставов проявил себя лучше согласно клинико-лабораторных и эндоскопических показателей по сравнению с лечением будесонидом.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, суставный синдром, тофациніб.

The purpose of the study is to evaluate the effect of tofacitinib on the changes of laboratory, clinical and endoscopic indicators in patients with UC and concomitant joint diseases.

Materials and methods. The study included 74 patients with a diagnosis of moderate to severe UC. Their age were 18 to 75 years, with a disease duration at least 6 months. Patients were divided into 2 groups. Group I included patients with UC, who received standard therapy with budesonide 9 mg 1 time per day (BUD; n = 34), group II – patients were treated with Tofacitinib 10 mg 2 times per day ("Equinus", "Xelys") (TOF; n = 40).

Results. As a result of the treatment in the TOF group, the indicators of WBC and CRP decreased, compared with similar indicators before treatment (from $13.6 \pm 2.4 \cdot 10^9/\text{l}$ and 14.0 ± 1.4 mg/l to $10.6 \pm 1.2 \cdot 10^9/\text{l}$ and 11.0 ± 2.1 mg/l, respectively, $p < 0.05$). The hemoglobin level in this group increased (from 104.2 ± 9.2 g/l to 124.1 ± 8.6 g/l, $p < 0.05$). In patients who received budesonide, were no statistically significant changes in laboratory indicators. In the TOF group, the VAS index decreased in comparison with the same indicator before treatment (from 8.6 ± 0.2 cm to 6.0 ± 0.3 cm, $p < 0.05$), which was not observed in the BUD group. Also, in the TOF group, the CAI and EAI indices decreased in comparing to those before treatment (from 9.68 ± 0.34 and 9.52 ± 0.56 to 5.0 ± 0.28 and 6.58 ± 0.44 respectively, $p < 0.05$), in contrast to the BUD group, there were no statistically probable changes in activity indices.

Conclusions. Tofacitinib in the treatment of patients with nonspecific ulcerative colitis of moderate and severe severity with concomitant joint diseases showed better clinical, laboratory and endoscopic indicators if compare with budesonide treatment.

Key words: nonspecific ulcerative colitis, joint diseases, tofacitinib.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflicts of interest to declare.

Відомості про авторів

Варваринець Антоніна Василівна – асистент кафедри терапії та сімейної медицини, ФПОДП, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; м. Ужгород, Україна, 88000, вул. Собранецька, 148.
+380 (99) 139-08-81, tonichka8387@gmail.com.

Чопей Іван Васильович – професор, декан ФПОДП, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; м. Ужгород, Україна, 88000, вул. Собранецька, 148.
+380 (50) 571-07-97, ivchopey@hotmail.com.

Чубірко Ксенія Іванівна – зав. кафедри терапії та сімейної медицини, ФПОДП, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; м. Ужгород, Україна, 88000, вул. Собранецька, 148.
+380 (50) 503-04-05, chupsik@hotmail.com.