



Статья

---

# Клиническое исследование: Рандомизированное контролируемое исследование для оценки эффективности двух стратегий ведения пациентов с язвенным колитом легкой и средней степени тяжести в условиях реальной клинической практики — исследование OPTIMISE

---

Сильвио Данезе, Джованата Фиорино, Эрик Вико, Кристин Париданс, Асия Угур, Брайан Кларк, Томаш Ванасек, Дэвид Степек, Фердинандо Д'Амико, Рэйчел Уэст и соавт.





Статья

# Клиническое исследование: Рандомизированное контролируемое исследование для оценки эффективности двух стратегий ведения пациентов с язвенным колитом легкой и средней степени тяжести в условиях реальной клинической практики — исследование OPTIMISE

Сильвио Данезе<sup>1\*</sup>, Джионата Фиорино<sup>2</sup>, Эрик Вико<sup>3</sup>, Кристин Париданс<sup>4</sup>, Асия Угур<sup>5</sup>, Брайан Кларк<sup>5</sup>, Томаш Ванасек<sup>6</sup>, Дэвид Степек<sup>7</sup>, Фердинандо Д'Амико<sup>1</sup>, Рэйчел Уэст<sup>8</sup>, Леннард П. Л. Гиллиссен<sup>9</sup>, Мария Вишневецка Ярославина<sup>10</sup>, Петр Дробински<sup>11</sup>, Гжегож Фроник<sup>12</sup>, Мирослав Фиц<sup>13</sup>, Михал Вальчак<sup>14</sup>, Мацей Ковальски<sup>15</sup>, Бартош Корчовски<sup>16</sup>, Михал Вятр<sup>17</sup> и Лоран Пейрен-Бируле<sup>18, 19, 20, 21, 22, 23</sup>



Проверяйте наличие обновлений

Цитирование: Данезе С.; Фиорино Г.; Вико Э.; Париданс К.; Угур А.; Кларк Б.; Ванасек Т.; Степек Д.; Д'Амико Ф.; Уэст Р.; и соавт. Клиническое исследование: Рандомизированное контролируемое исследование для оценки эффективности двух стратегий ведения пациентов с язвенным колитом легкой и средней степени тяжести в условиях реальной клинической практики — исследование OPTIMISE. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 5147. <https://doi.org/10.3390/jcm13175147>

Научный редактор: Кристоф Г. Дитрих

Дата получения: 24 июля 2024 г.  
Дата пересмотра: 15 августа 2024 г.  
Дата принятия: 27 августа 2024 г.  
Дата публикации: 30 августа 2024 г.



Авторское право: © 2024 от авторов. Лицензиат MDPI, Базель, Швейцария. Эта статья является статьей открытого доступа, распространяемой в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

<sup>1</sup> Отделение гастроэнтерологии и эндоскопии органов пищеварения, больница Сан-Раффаэле, Университет Вита-Салюте Сан-Раффаэле, 20132 Милан, Италия; [damico\\_ferdinando@libero.it](mailto:damico_ferdinando@libero.it)

<sup>2</sup> Отдел ВЗК, Отделение гастроэнтерологии и эндоскопии, больница Сан-Камилло-Форланини, 00152 Рим, Италия; [gionataf@gmail.com](mailto:gionataf@gmail.com)

<sup>3</sup> Отдел клинических исследований, больница Ларибуазье, АРНР, 75010 Париж, Франция; [eric.vicaut@aphp.fr](mailto:eric.vicaut@aphp.fr)

<sup>4</sup> Международный центр Ферринг С.А., 1162 Сен-Пре, Швейцария; [kristine.paridaens@ferring.com](mailto:kristine.paridaens@ferring.com)

<sup>5</sup> Ферринг Фармасьютикалс А/С, 2770 Каструп, Дания; [asiya.ugur@ferring.com](mailto:asiya.ugur@ferring.com) (А.У.); [brian.clark@ferring.com](mailto:brian.clark@ferring.com) (В.С.)

<sup>6</sup> Печеночно-гастроэнтерологическое отделение ХК, с.р.о., 50012, Градец-Кралове, Чешская Республика; [tomas.vanasek@hepato-gastro.com](mailto:tomas.vanasek@hepato-gastro.com)

<sup>7</sup> Отделение внутренних болезней, Военный госпиталь в Брно, 61500 Брно, Чешская Республика; [dsteppek@vnbrno.cz](mailto:dsteppek@vnbrno.cz)

<sup>8</sup> Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Франциск Гастиус и Влиетланд, 3045 РМ, Роттердам, Нидерланды; [r.west@franciscus.nl](mailto:r.west@franciscus.nl)

<sup>9</sup> Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, больница Катарины в Эйндховене, 5623 ЕЙ Эйндховен, Нидерланды; [lennard.gilissen@catharinaziekenhuis.nl](mailto:lennard.gilissen@catharinaziekenhuis.nl)

<sup>10</sup> Отделение гастроэнтерологии, Медицинский университет Лодзи, 92-213 Лодзь, Польша; [majkawj@bmp.net.pl](mailto:majkawj@bmp.net.pl)

<sup>11</sup> Медицинский центр Лукамед в Хойнице, 89-600 Хойнице, Польша; [piotr.drobinski@lukamed.com](mailto:piotr.drobinski@lukamed.com)

<sup>12</sup> Мелита Метикал – центр проктологии, онкологии и болезней кишечника, 50-449 Вроцлав, Польша; [g.fronik@melitamedical.pl](mailto:g.fronik@melitamedical.pl)

<sup>13</sup> Польское общество гастроэнтерологов, 58-521 Езув-Судецкий, Польша; [m.fic@kecbk.pl](mailto:m.fic@kecbk.pl)

<sup>14</sup> Институт генетики человека Польской академии наук, 61-772, Познань, Польша; [mi.walczak@wp.pl](mailto:mi.walczak@wp.pl)

<sup>15</sup> Отделение гастроэнтерологии, диагностико-лечебный центр Барска, 87-806 Влоцлавек, Польша; [makabi@wp.pl](mailto:makabi@wp.pl)

<sup>16</sup> Институт медицинских наук, Медицинский колледж, Университет Жешува, 35-310 Жешув, Польша; [korczowski@op.pl](mailto:korczowski@op.pl)

<sup>17</sup> Центр клинических исследований КЛИНСАНТЕ С.К. Ева Галчак-Новак Малгожата Тшаска, Халубинского, 85-004 Быдгощ, Польша; [michalwiatr2019@gmail.com](mailto:michalwiatr2019@gmail.com)

<sup>18</sup> Отделение гастроэнтерологии и Национальный институт здравоохранения и медицинских исследований НГЕРЕ U1256, Университетская больница Нанси, Университет Лотарингии, 54000 Вандёвр-ле-Нанси, Франция; [peyrinbiroulet@gmail.com](mailto:peyrinbiroulet@gmail.com)

<sup>19</sup> Отделение гастроэнтерологии, Университетская больница Нанси, 54500 Вандёвр-ле-Нанси, Франция

<sup>20</sup> Институт INFINY, Университетская больница Нанси, 54500 Вандёвр-ле-Нанси, Франция

<sup>21</sup> FHU-CURE, Университетская больница Нанси, 54500 Вандёвр-ле-Нанси, Франция

<sup>22</sup> Частная Больничная группа Амбруаза Паре-Хартманна, парижский Центр ВЗК, 92200 Нейи-сюр-Сен, Франция

<sup>23</sup> Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский центр Университета Макгилла, Монреаль, Квебек, H4A 3J1, Канада

\* Адрес для корреспонденции: [sdanese@hotmail.com](mailto:sdanese@hotmail.com)

**Тезисы: Общие сведения:** Современное лечение язвенного колита (ЯК) легкой и средней степени тяжести включает в себя мониторинг клинических показателей активности заболевания, таких как частота стула (ЧС) и ректальное кровотечение (РК), а также соответствующую корректировку лечения. Наша цель состояла в том, чтобы оценить, обеспечивает ли лечение, основанное на уровнях фекального кальпротектина (ФК) (лечение до достижения цели; T2T), более эффективный контроль над заболеванием ЯК по сравнению с подходом, основанным на симптомах. **Методы:** Это было рандомизированное (1:1) контролируемое исследование пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести (глобальный балл по шкале Мейо 2–6) в условиях реальной клинической практики, получавших лечение 5-аминосалициловой кислотой в дозе  $\leq 2,4$  г/сут, в котором сравнивалась эффективность двух стратегий лечения с домашним мониторингом ФК (интервенционная группа) и без него (контрольная группа) в течение 12 месяцев наблюдения. Лечение в интервенционной группе было оптимизировано с использованием значений ФК и клинических симптомов (PRO-2), тогда как в контрольной группе использовался только PRO-2.

**Результаты:** 193 пациента завершили исследование. Не было выявлено существенной разницы в первичной конечной точке (показатель по эндоскопической части шкалы Мейо [MES] = 0 через 12 месяцев). После подстановки отсутствующих данных было обнаружено численное преимущество интервенционной группы над контрольной группой по первичной конечной точке (37,0 % против 33,4 % соответственно) и по  $MES \leq 1$ ,  $PK = 0$  и  $ЧС \leq 1$  через 12 месяцев.

Суммарная конечная точка  $MES = 0$ ,  $PK = 0$  и  $ЧС \leq 1$  через 12 месяцев была достигнута со значительно более высокой скоростью в интервенционной группе, чем в контрольной группе (размер эффекта [ES]: 0,17, 95 % ДИ 0,02–0,32;  $p < 0,05$ ). Аналогичный результат был получен для  $MES \leq 1$ ,  $PK = 0$  и  $ЧС \leq 1$  (ES: 0,22; 95 % ДИ 0,07–0,37;  $p < 0,05$ ). Заключение: T2T с использованием мониторинга FC оказалось эффективным у пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести через 12 месяцев. Для подтверждения результатов необходимы дальнейшие долгосрочные исследования.

**Ключевые слова:** язвенный колит; лечение до достижения цели; фекальный кальпротектин; воспалительное заболевание кишечника; строгий мониторинг

## 1. Введение

Язвенный колит (ЯК) представляет собой хроническое воспалительное заболевание прямой и толстой кишки неизвестной этиологии [1,2]. У 75 % пациентов заболевание протекает в легкой или средней степени тяжести, в то время как у 25 % пациентов может потребоваться усиление терапии, а в случае неэффективности всех медикаментозных средств может быть проведена проктокоlectомия [3–8]. Руководства Европейской организации по борьбе с болезнью Крона и колитом (ЕССО) по медицинскому лечению ЯК рекомендуют поэтапный подход при ЯК легкой и средней степени тяжести [4,9]. Обычно терапией первой линии для пациентов с легкими и умеренными обострениями являются соединения 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), назначаемые перорально и ректально, за которыми следуют кортикостероиды второго поколения, системные стероиды, иммуномодуляторы, биологические агенты и малые молекулы при поэтапном подходе в случае отсутствия ответа или непереносимости [9].

Однако нет четких данных для своевременной эскалации и деэскалации терапии, а также о том, какие наилучшие цели следует использовать в качестве основы для принятия клинических решений в отношении этих пациентов. В 2014 г. Консенсусом по выбору терапевтических целей при воспалительных заболеваниях кишечника (STRIDE) согласованы основные цели терапии [10]. Для пациентов с ЯК они рекомендовали в качестве оптимальных целей устранение клинических признаков активности заболевания и эндоскопическую ремиссию. Ремиссия биомаркеров воспаления кишечника, таких как С-реактивный белок (СРБ) и фекальный кальпротектин (ФК), рассматривалась как дополнительная цель из-за отсутствия научных данных, позволяющих рекомендовать оптимизацию лечения путем учета только этих показателей. Совсем недавно Консенсус STRIDE-II рекомендовал симптоматическое облегчение и нормализацию сывороточных и фекальных маркеров в качестве краткосрочных целей для всех видов терапии [11].

ФК представляет собой противомикробную субстанцию, которую выделяют активированные или поврежденные полиморфноядерные нейтрофильные гранулоциты (ПМН) и другие клетки, такие как моноциты, макрофаги и клетки эпителия. Концентрация кальпротектина в фекалиях коррелирует с количеством ПМН, мигрирующих в просвет кишечника, и его можно надежно обнаружить даже в небольших (менее одного грамма) образцах кала [12,13]. Несколько исследований показали хорошую прогностическую ценность ФК в отношении как эндоскопической ремиссии, так и гистологического заживления [14]. У многих пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) в стадии клинической ремиссии с нормальным уровнем СРБ по-прежнему наблюдается активное продолжающееся воспаление толстой кишки, что отражается в повышении ФК. У таких пациентов повышен риск рецидива в течение нескольких месяцев [15,16]. Поскольку заживление слизистой оболочки связано со снижением риска рецидива и необходимости дорогостоящего лечения и/или серьезной операции на брюшной полости, воздействие на воспаление толстой кишки, несмотря на отсутствие симптомов или системного воспаления, может быть клинически целесообразным [17–21]. Результаты исследования CALM при болезни Крона (БК) показали, что корректировка лечения на основе уровней ФК, а не только симптомов, может привести к значительно более высокому уровню эндоскопической ремиссии [22]. В настоящее время не опубликовано ни одного аналогичного исследования по ЯК легкой и средней степени тяжести. Не проводилось исследований, демонстрирующих, что лечение, основанное на контроле симптомов и нормализации фекального кальпротектина при ЯК, имеет преимущество перед лечением, основанным только на контроле симптомов. Нашей целью было изучить, может ли подход «лечение до достижения цели» (treat-to-target, T2T), основанный на мониторинге неинвазивных параметров, таких как клинические симптомы и ФК, обеспечить значительно более высокую

пользу для пациентов с ЯК легкой и умеренной степени по сравнению с подходом, полностью основанным на симптомах, с точки зрения контроля заболевания и качества жизни.

## 2. Материалы и методы

Это было проспективное, рандомизированное, контролируемое, открытое, многоцентровое исследование в условиях реальной клинической практики.

### 2.1. Цели и конечные точки исследования

Основной целью была оценка и сравнение эффективности двух стратегий ведения пациентов для достижения заживления слизистой оболочки через 12 месяцев. Вторичные цели заключались в оценке и сравнении эффективности двух стратегий через 12 месяцев в отношении: отсутствия ректальных кровотечений (РК); нормализации частоты стула (ЧС); эндоскопической ремиссии; улучшения качества жизни (КЖ) и производительности труда; и необходимости в неотложной терапии (системные кортикостероиды, иммунодепрессанты, биологические препараты или малые молекулы).

Первичная конечная точка, заживление слизистой оболочки, была определена и измерена как процентная доля пациентов с показателем эндоскопической шкалы Мейо (MES) = 0 через 12 месяцев. Вторичные конечные точки определялись и измерялись на 12-м месяце как: доля пациентов (%) с РК = 0; доля пациентов (%) с ЧС ≤ 1; доля пациентов (%) с MES ≤ 1 (эндоскопическая ремиссия); доля пациентов (%), переведенных на неотложную терапию; и любые изменения оценки в баллах по Краткому опроснику по ВЗК (SIBDQ), краткой форме 36 (SF-36) и опросникам по производительности труда и снижению активности (WPAI). Изменения значений ФК во временных точках исследования оценивались только в интервенционной группе.

### 2.2. Популяция исследования

Подходящими для участия в исследовании считались все последовательно поступившие взрослые пациенты (≥ 18 лет) с активным ЯК легкой и средней степени тяжести, имеющие общий балл по шкале Мейо от 2 до 6, с РК ≥ 1 и MES ≥ 1. Другими критериями включения были прием 5-АСК в дозе ≤ 2,4 г/сут перорально или отсутствие лечения на момент включения, умение использовать домашний тест ФК, доступ к Интернету и смартфону с камерой, а также способность усвоить и соблюдать все процедуры исследования. Из исследования были исключены пациенты с противопоказаниями к 5-АСК и/или кортикостероидам второго поколения в соответствии с применимой Общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП), принимающие в настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или ингибиторы протонной помпы (ИПП), подвергавшиеся воздействию иммуномодуляторов и/или биологических препаратов в течение 6 месяцев до исходного уровня, с положительным результатом посева кала за 2 недели до исходного уровня, беременные или кормящие грудью женщины, пациенты с известными психическими расстройствами или языковыми барьерами, препятствующими адекватному пониманию информации об информированном согласии и мероприятиях исследования, или имеющие какие-либо другие причины, по которым они не могут участвовать на основании решения исследователя.

### 2.3. Вмешательства

На этапе скрининга все пациенты в первую очередь были обследованы на наличие инфекций, в том числе исключение инфекции *Clostridium difficile*, согласно рекомендациям руководств ЕССО (Европейское общество по изучению болезни Крона и язвенного колита).

После подтверждения нового эпизода ЯК пациенты рандомизировались 1:1 (путем центральной рандомизации с использованием списка, сгенерированного компьютером) в одну из следующих групп исследования:

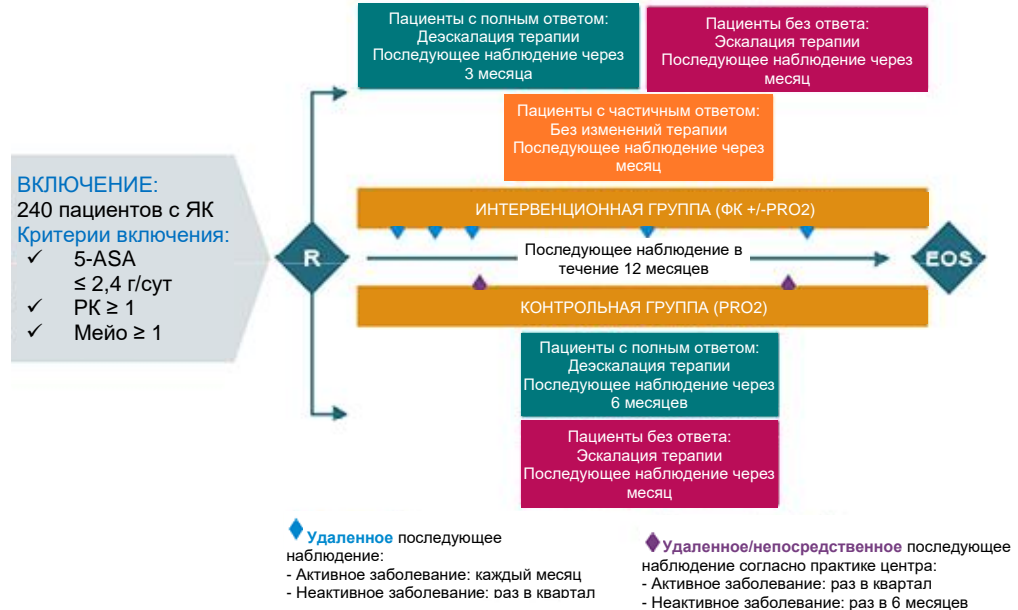
- Интервенционная группа: ежемесячный мониторинг в активной фазе заболевания и ежеквартальный в период ремиссии. Оптимизация лечения ЯК (эскалация/деэскалация) проводилась исследователем и инициировалась на основании самостоятельного контроля пациентом значений ФК и/или оценки результата, сообщенного пациентом-2 (Patient Reported Outcome-2, PRO2).
- Контрольная группа: ежеквартальный мониторинг в период активной фазы заболевания и каждые 6 месяцев в период ремиссии. Оптимизация лечения ЯК (эскалация/деэскалация) проводилась исследователем и инициировалась исключительно на основании оценки PRO-2.

При рандомизации (день 0) всем пациентам было назначено лечение 5-АСК ректально (1 г/сут) плюс 5-АСК перорально ≥ 2,4 г/сут в качестве терапии первой линии в соответствии с действующими руководствами ЕССО по лечению ЯК легкой и средней степени тяжести.<sup>4</sup> Кроме того, пациенты заполняли опросники SIBDQ, SF-36 и WPAI. Пациенты заполняли анкету PRO-2 до встречи с врачом или медсестрой, проводившими исследование, во избежание влияния на

ответы. Чтобы свести к минимуму вариабельность ответов (например, из-за утомления в процессе ответов на вопросы), рекомендуемый порядок заполнения опросников был следующим: SIBDQ, SF-36 и WPAI. Затем исследователь оценивал и проверял анкеты с целью информирования о каких-либо нежелательных явлениях (НЯ), отмеченных пациентом. Все анкеты были повторно заполнены на 6-м и 12-м месяцах в обеих группах. Пациентам также был предоставлен электронный дневник, который необходимо было заполнять дома в течение 1 недели до каждого запланированного визита/вызова (пациенты получали автоматические оповещения через портал электронного дневника) или по желанию, когда они чувствовали в этом необходимость.

В электронный дневник записывалась информация о клинических симптомах PRO-2 (РБ и ЧС) за последние 3 дня.

В зависимости от группы исследования процедуры последующего наблюдения были запланированы следующим образом (рисунок 1).



**Рисунок 1.** Дизайн исследования. КЖ: качество жизни; МР: медицинский работник; PRO: результат, сообщенный пациентом; РК: ректальное кровотечение; ЯК: язвенный колит; ФК: фекальный кальпротектин.

Для интервенционной группы исследователь/назначенное лицо предоставлял пациенту домашние тесты на ФК CalproSmart™ (Calpro AS, Arnstein Arnebergs vei 30, 1366 Люсакер, Норвегия) для использования на протяжении всего исследования, а также все необходимые инструктивные материалы. Один демонстрационный тест использовался для обучения пациента во время базового визита в центре.

Исследователи также помогали пациенту зарегистрироваться в приложении CalproSmart™. Затем пациентов просили выполнить следующий тест дома в течение следующих 24 часов, чтобы убедиться, что они помнят, как его выполнять, и закрепить знания.

При получении оповещений портала CalproSmart™ исследователи записывали значение ФК в медицинскую карту пациента и в электронную форму индивидуальной регистрационной карты (эИРК). Впоследствии пациенты получали оповещения за 7 дней до каждого запланированного ежемесячного/ежеквартального телефонного звонка с просьбой провести домашний тест на ФК. Пациенты выполняли тест на ФК (предпочтительно утром) дома, а результаты автоматически отправлялись со смартфона пациента на портал CalproSmart™, где их просматривал исследователь/назначенное лицо. Аналогичным образом пациент получал оповещения за 7 дней до каждого запланированного ежемесячного/ежеквартального телефонного звонка с просьбой заполнить электронный дневник о своих клинических симптомах (PRO-2).

Последующее наблюдение осуществлялось дистанционно посредством телефонных звонков, ежемесячно, если заболевание все еще было активным (и до достижения ремиссии), или ежеквартально, если заболевание находилось в стадии ремиссии. В случае рецидива симптомов ежемесячные контрольные звонки возобновлялись до достижения ремиссии или до окончания исследования (в зависимости от того, что наступало раньше).

В ходе исследования визиты последующего наблюдения (и любые другие соответствующие оценки) могли проводиться в центре, если врач сочтет это необходимым и/или в соответствии с практикой центра.

Исследователь оценивал как значение ФК, так и оценки PRO-2, полученные в определенных временных точках, и оптимизировал терапию и мониторинг ЯК следующим образом:

- Если пациенты не отвечали на терапию (что определялось как ФК  $\geq 150$  мкг/г, независимо от балла PRO-2), терапию усиливали до следующего этапа эскалации (таблица 1). Если текущая назначенная терапия не достигла минимальной продолжительности в соответствии с ОХЛП, исследователь мог принять решение о продолжении текущей терапии или ее эскалации в наилучших интересах пациента. Во всех случаях очередной звонок последующего наблюдения планировался на следующий месяц.

**Таблица 1.** Алгоритм лечения.

Локализация заболевания	Предшествующий рецидив (скрининг)	Этапы эскалации (активное заболевание/рецидив)			Этапы деэскалации (ремиссия)	
		1-й этап (исходный уровень)	2-й этап	3-й этап	1-й этап	2-й этап/поддерживающая терапия
Проктит ЯК	5-ASA, 2,4 г/сут перорально или без лечения	5-ASA $\geq 1$ г/сут ректально + 5-ASA $\geq 2,4$ г/сут перорально	Неотложная терапия**			
Левосторонний ЯК		5-ASA $\geq 1$ г/сут, клизма + 5-ASA $\geq 2,4$ г/сут перорально	Кортикостероиды второго поколения*	Неотложная терапия**	5-ASA $\geq 2,4$ г/сут перорально	5-ASA $< 2,4$ г/сут перорально
Тотальный ЯК						

\* Кортикостероиды второго поколения (например, с механизмом высвобождения в толстой кишке и низкой системной биодоступностью), включая беклометазона дипропионат (5 мг/сут) или будесонид ММХ (9 мг/сут) перорально. \*\* По усмотрению врача, включая системные кортикостероиды, иммунодепрессанты и/или биологические препараты. 5-ASA: 5-аминосалициловая кислота; ЯК: язвенный колит.

- Если у пациентов наблюдался частичный ответ (определяемый как ФК  $< 150$  мкг/г и PRO-2  $\geq 2$ ), исследователь сохранял текущую назначенную терапию, если это допускалось согласно ОХЛП (или, в противном случае, снижал дозу до перорального приема 5-ASA  $\geq 2,4$  г/сут). Следующий звонок последующего наблюдения был запланирован на следующий месяц.
- Если у пациентов наблюдался полный ответ (определяемый как ФК  $< 150$  мкг/г и PRO-2  $\leq 1$ , с РК = 0), исследователь сначала снижал дозу текущей терапии до перорального приема 5-ASA в дозе  $\geq 2,4$  г/сут. Деэскалация начиналась только после того, как текущая назначенная терапия достигала минимальной продолжительности лечения в соответствии с ОХЛП. Следующий плановый звонок последующего наблюдения осуществлялся через 3 месяца. При следующем посещении терапию контролировали следующим образом:
  1. Для пациентов с полным ответом исследователь переходил ко второму этапу деэскалации/поддерживающей терапии при помощи 5-ASA в дозе  $\leq 2,4$  г/сут, а очередной визит последующего наблюдения был запланирован через 3 месяца.
  2. Для пациентов с частичным ответом исследователь оставлял терапию без изменений и назначал очередной визит последующего наблюдения через 1 месяц.
  3. Для пациентов, не ответивших на лечение, исследователь повышал терапию до следующего уровня и назначал очередной визит последующего наблюдения через 1 месяц.

Если исследователь подозревал временное повышение уровня ФК (например, если пациент принимал НПВП или у него была инфекция верхних дыхательных путей с выделением слизи), исследователь мог попросить повторить тест ФК через 2–4 недели, чтобы подтвердить, что значение ФК составляет  $\geq 150$  мкг/г, прежде чем корректировать терапию. Во всех случаях, если результаты теста на ФК показывали два последовательных значения ФК  $\geq 150$  мкг/г, исследователь должен был усилить терапию. Кроме того, всякий раз, когда пациент чувствовал необходимость, т. е. в случае обострения симптомов (повышение ЧС и/или РК) в период ремиссии, ему разрешалось выполнить тест на ФК дома между запланированными звонками. Затем пациент отправлял значение ФК исследователю через портал CalproSmart™, после чего с ним связывались для корректировки терапии по мере необходимости.

Для контрольной группы первый визит последующего наблюдения проводили через 3 месяца после исходного уровня. Если оценка PRO-2 показывала, что пациент по-прежнему не отвечает на текущую терапию, мониторинг продолжали ежеквартально до достижения ремиссии. Если пациент отвечал на терапию, наблюдение проводили каждые 6 месяцев. Если в ходе исследования возникал рецидив, ежеквартальный мониторинг возобновлялся до достижения ремиссии или до окончания исследования (в зависимости от того, что наступало раньше).

Во время каждого визита последующего наблюдения исследователь просматривал оценку PRO-2 через веб-портал электронного дневника. На основании полученных баллов PRO-2 исследователь оптимизировал терапию и мониторинг ЯК у пациента следующим образом:

- Для пациентов, не ответивших на лечение (что определялось как оценка PRO-2  $\geq 2$ ), исследователь переходил к следующему этапу (таблица 1) и назначал следующий визит последующего наблюдения через 3 месяца.
- Для пациентов с полным ответом (определяемым как PRO-2  $\leq 1$  с PK = 0) исследователь сначала снижал интенсивность терапии до перорального приема 5-ASA в дозе  $\geq 2,4$  г/сут (ожидая времени, указанного в ОХЛП), а следующий контрольный визит был запланирован через 6 месяцев. Если во время следующего визита у пациента по-прежнему наблюдался полный ответ на терапию, исследователь переходил ко второму этапу деэскалации/поддерживающей терапии в виде 5-ASA  $\leq 2,4$  г/сут, а следующий визит последующего наблюдения назначался через 6 месяцев или в конце визита исследования, в зависимости от того, что наступало раньше. Если же при очередном посещении врача пациент не отвечал на терапию, терапию повышали на следующий уровень, а следующий визит последующего наблюдения назначали через 3 месяца.

Независимо от группы исследования, медицинское наблюдение (оптимизация терапии) было одинаковым для всех включенных пациентов и назначалось лечащим врачом в соответствии с действующими руководствами ЕССО и рекомендациями ОХЛП. Все пациенты находились под наблюдением в течение всего исследования, общая продолжительность которого составила 12 месяцев, и в этой временной точке все прошли окончательное клиническое и эндоскопическое обследование.

Все врачи, задействованные в исследовании, лично или виртуально участвовали в предварительных совещаниях исследователей для стандартизации стратегий мониторинга в интервенционной группе.

#### 2.4. Статистический анализ

##### 2.4.1. Размер выборки

Исходя из допущения, что показатель успешности в контрольной группе составляет 30 %, а в интервенционной группе — 50 %, было подсчитано, что для обеспечения мощности 80 % для обнаружения разницы в 20 % между группами исследования необходимо 206 пациентов при двустороннем уровне значимости (альфа) = 0,05, и распределении 1:1.

Размер выборки был увеличен на 15 % до 240 человек с целью учета возможного выбывания участников.

##### 2.4.2. Выборка для анализа эффективности

Конечные точки эффективности анализировали в модифицированной популяции «все пациенты, которым было назначено лечение» (mITT), в которую были включены все рандомизированные пациенты, за исключением пациентов с нарушениями критериев включения, а также в популяции «согласно протоколу» (PP), в которую были включены все пациенты популяции mITT, за исключением субъектов с серьезными отклонениями от протокола.

##### 2.4.3. Статистические тесты

Для непрерывных данных рассчитывались показатели описательной статистики (N, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, межквартильный размах, минимальное и максимальное значения). Для категориальных данных были составлены таблицы N (%). Отсутствующие значения после рандомизации для первичной и вторичной конечных точек эффективности учитывались путем ввода данных как для не ответивших на лечение.

Данные по пациентам, прекратившим участие в исследовании или перешедшим на неотложную терапию вне запланированных этапов эскалации/деэскалации (таблица 1) и/или из-за тяжелого обострения заболевания, также подлежали учету в качестве не ответивших на лечение. В зависимости от характера и распределения данных применялись критерии хи-квадрат, двухвыборочный критерий суммы рангов Уилкоксона и критерий Манна–Уитни. Для первичной конечной точки, сравнения процента пациентов, достигших MES = 0 через 12 месяцев, использовался критерий хи-квадрат.

В связи с признанным влиянием пандемии COVID-19 на включение и участие был проведен дополнительный анализ для учета недостающих данных в популяции mITT. Во-первых, пациенты с нарушениями критериев включения были повторно оценены, чтобы гарантировать, что из популяции mITT были исключены только те субъекты, у кого имелось клиническое обоснование для исключения (т. е. у кого были нарушения, связанные с приемом исходных препаратов, или у кого на исходном уровне наблюдалась тяжелая активность заболевания), что позволило получить больше данных для анализа. Во-вторых, для подстановки пропущенных



значений на основе анализа взаимосвязей между исходными и последующими данными и результатами для пациентов с полными данными использовался метод множественной подстановки Монте-Карло с марковскими цепями (MCMC). После подстановки MCMC первичные ( $MES = 0$ ) и вторичные результаты для  $MES \leq 1$ ,  $PK = 0$  и  $ЧС \leq 1$  были проанализированы повторно.

Также был проведен логистический регрессионный анализ путем сопоставления первоначальных результатов MCMC с теоретической популяцией из 250 пациентов, при этом запланированное лечение (интервенционная или контрольная группа) использовалось в качестве зависимой переменной, а результаты за 12 месяцев для  $MES$ ,  $ЧС$  и  $PK$  использовались в качестве предикторных переменных. Полученная функция прогнозирования затем использовалась для анализа графика рабочей характеристики обнаружения (ROC) в сравнении с запланированным лечением. Для проверки значимости результата использовались корреляционные критерии (тау Кендалла и ро Спирмена) и критерии Манна-Уитни с использованием запланированного лечения в качестве группирующей переменной и функции прогнозирования логистической регрессии в качестве оцениваемой переменной. Затем был проведен метаанализ с использованием результатов MCMC для  $MES = 0$  или  $MES \leq 1$ ,  $PK = 0$  и  $ЧС \leq 1$ , транскрибированных в размер популяции, соответствующий числу субъектов в популяции mITT. Вместе со средними значениями и стандартными ошибками рассчитывались значения величины эффекта (ES).

При проверке гипотез статистически значимой считалась вероятность ниже 0,05. Корректировка на множественность не применялась. Все статистические критерии были двусторонними.

Анализ проводился с использованием программ SAS в. 9.4 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США), Excel 365 (Microsoft, Редмонд, Вашингтон, США), SPSS for Windows в. 15.0 (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США) и R в. 4.1.3 (R Foundation, Кейсвилл, Юта, США).

### 3. Результаты

В период с октября 2019 г. по ноябрь 2022 г. было обследовано 256 пациентов из 31 учреждения в шести европейских странах, при этом в исследование было включено 250 пациентов (медиана возраста: 40,0 [18–78] лет; 54,0 % мужчин): 122 – в интервенционную группу и 128 – в контрольную. После рандомизации завершили исследование 193 пациента (77,2 %): 95 (77,9 %) в интервенционной группе и 98 (76,6 %) в контрольной группе (рисунок 2). Популяция mITT включала 241 пациента (118 в интервенционной группе и 123 в контрольной группе), тогда как популяция PP включала 129 пациентов (52 и 77 соответственно).



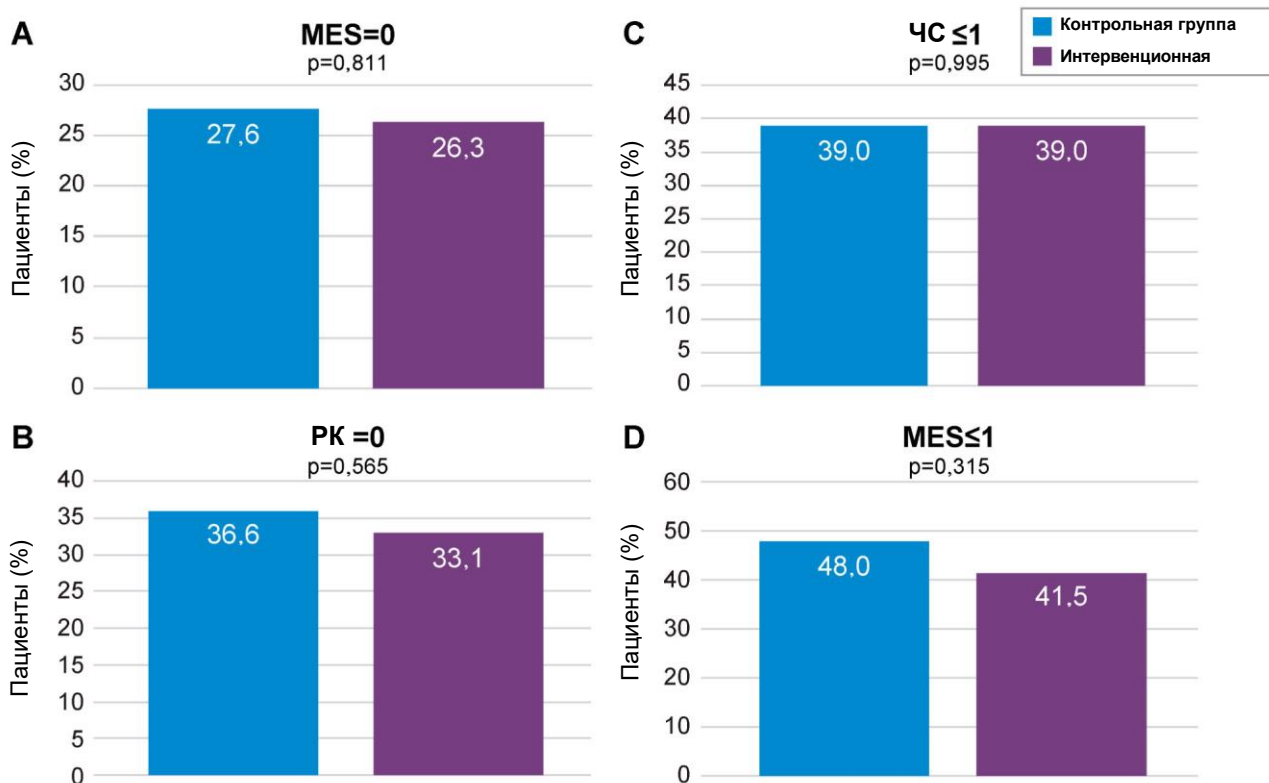
Рисунок 2. Блок-схема исследования. PRO: результат, сообщенный пациентом.

#### 3.1. Анализ популяции mITT

Через 12 месяцев  $MES = 0$  (первичный результат) был достигнут у 26,3 % пациентов в интервенционной группе и у 27,6 % в контрольной группе ( $p = 0,811$ ; рисунок 3A). Отсутствие  $PK$  было достигнуто у 33,1 % пациентов в интервенционной группе по сравнению с 36,6 % в контрольной группе ( $p = 0,565$ ; рисунок 3B), тогда как нормальный уровень  $ЧС$  был зарегистрирован у 39,0 % пациентов в обеих группах ( $p = 0,995$ ; рисунок 3C). Эндоскопическая ремиссия, определяемая как  $MES \leq 1$ , была достигнута у 41,5 % пациентов в интервенционной группе и у 48,0 % в контрольной группе ( $p = 0,315$ ; рисунок 3D). В обеих группах пациенты продемонстрировали схожий уровень улучшения качества жизни и снижения нарушений трудоспособности к 12-му месяцу (дополнительные рисунки S1 и S2). Было обнаружено, что уровни  $FK$  снижались с течением времени в интервенционной группе (дополнительный рисунок S3). Медианное число доз  $FK$  на одного пациента составило 7,5. Повышение дозы наблюдалось значительно чаще в интервенционной группе, чем в контрольной группе (22,9 % против 8,1 %;  $p = 0,001$ ).



Комбинированная клиническая и эндоскопическая ремиссия без применения стероидов ( $MES = 1$ ,  $PK = 0$  и  $ЧС \leq 1$ ) была достигнута у 9,9 % пациентов в интервенционной группе по сравнению с 5,6 % в контрольной группе ( $p = 0,405$ ), тогда как клиническая ремиссия без применения стероидов ( $PK = 0$  и  $ЧС \leq 1$ ) была достигнута у 22,9 % пациентов в интервенционной группе по сравнению с 25,2 % в контрольной группе ( $p = 0,763$ ).



**Рисунок 3.** Первичная ( $MES = 0$ ) и вторичная конечные точки ремиссии (популяция mITT). MES: эндоскопическая подшкала Майо; mITT: модифицированная популяция «все пациенты, которым было назначено лечение»; PK: ректальное кровотечение; ЧС: частота стула. (A) доля пациентов с  $MES = 0$  в контрольной группе и в интервенционной группе; (B) доля пациентов с  $ЧС < \text{или} = 1$  в контрольной группе и в интервенционной группе; (C) доля пациентов с  $PK = 0$  в контрольной группе и в интервенционной группе; (D) доля пациентов с  $MES < \text{или} = 1$  в контрольной группе и в интервенционной группе.

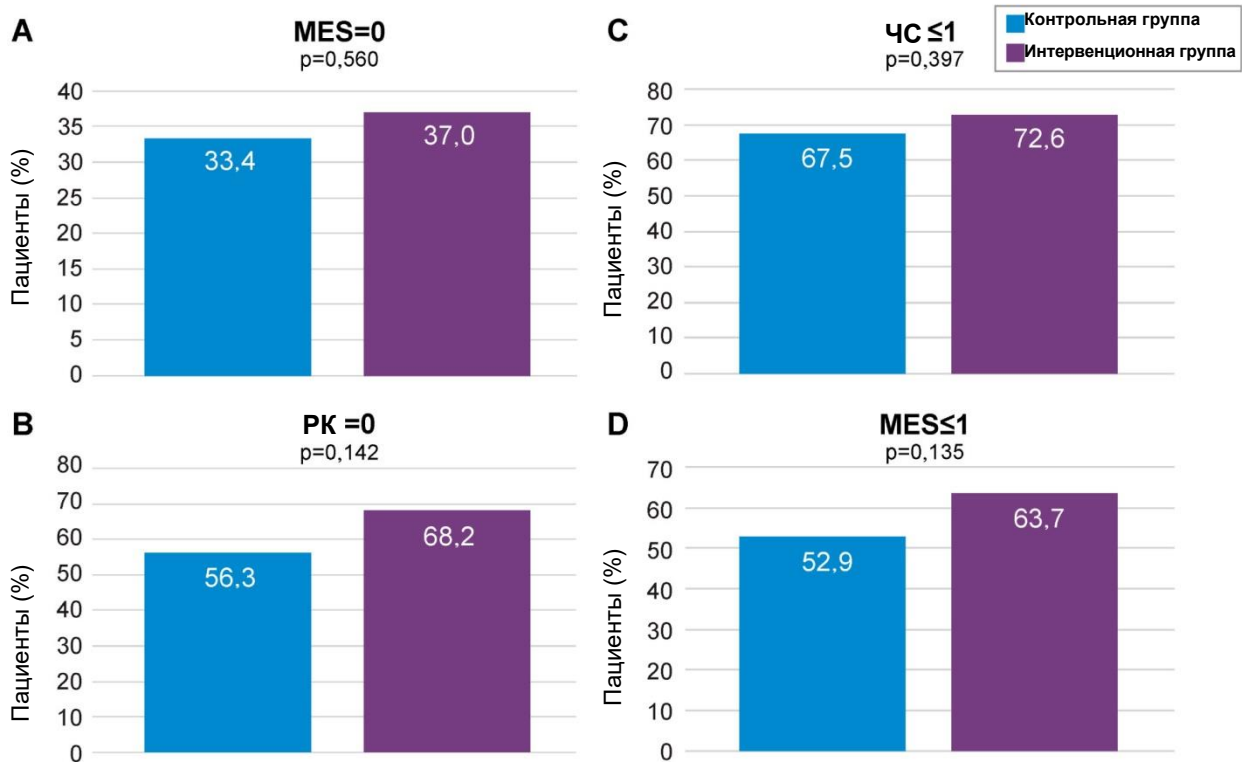
### 3.2. Популяция анализа PP

В популяции анализа PP первичный результат был достигнут в 36,5 % случаев в интервенционной группе по сравнению с 28,6 % в контрольной группе ( $p = 0,340$ ; дополнительный рисунок S4A). Отсутствие PK было отмечено у 40,4 % пациентов в интервенционной группе и у 42,9 % в контрольной группе ( $p = 0,780$ ; дополнительный рисунок S4B), тогда как нормальный уровень ЧС наблюдался у 48,1 % пациентов в обеих группах ( $p = 0,998$ ; дополнительный рисунок S4C). Эндоскопическая ремиссия ( $MES \leq 1$ ) на 12-м месяце была достигнута у 57,7 % пациентов в интервенционной группе по сравнению с 50,6 % в контрольной группе ( $p = 0,431$ , дополнительный рисунок S4D). Никаких различий в улучшении качества жизни и снижении производительности труда не наблюдалось до 12-го месяца (дополнительные рисунки S5 и S6). Анализ PP подтвердил снижение ФК к 12-му месяцу в интервенционной группе (дополнительный рисунок S7). Комбинированная клиническая и эндоскопическая ремиссия без применения стероидов ( $MES = 1$ ,  $PK = 0$  и  $ЧС \leq 1$ ) была достигнута у 17,1 % пациентов в интервенционной группе по сравнению с 8,5 % в контрольной группе ( $p = 0,312$ ), тогда как клиническая ремиссия без применения стероидов ( $PK = 0$  и  $ЧС \leq 1$ ) была достигнута у 38,9 % пациентов в интервенционной группе по сравнению с 46,8 % в контрольной группе ( $p = 0,509$ ).

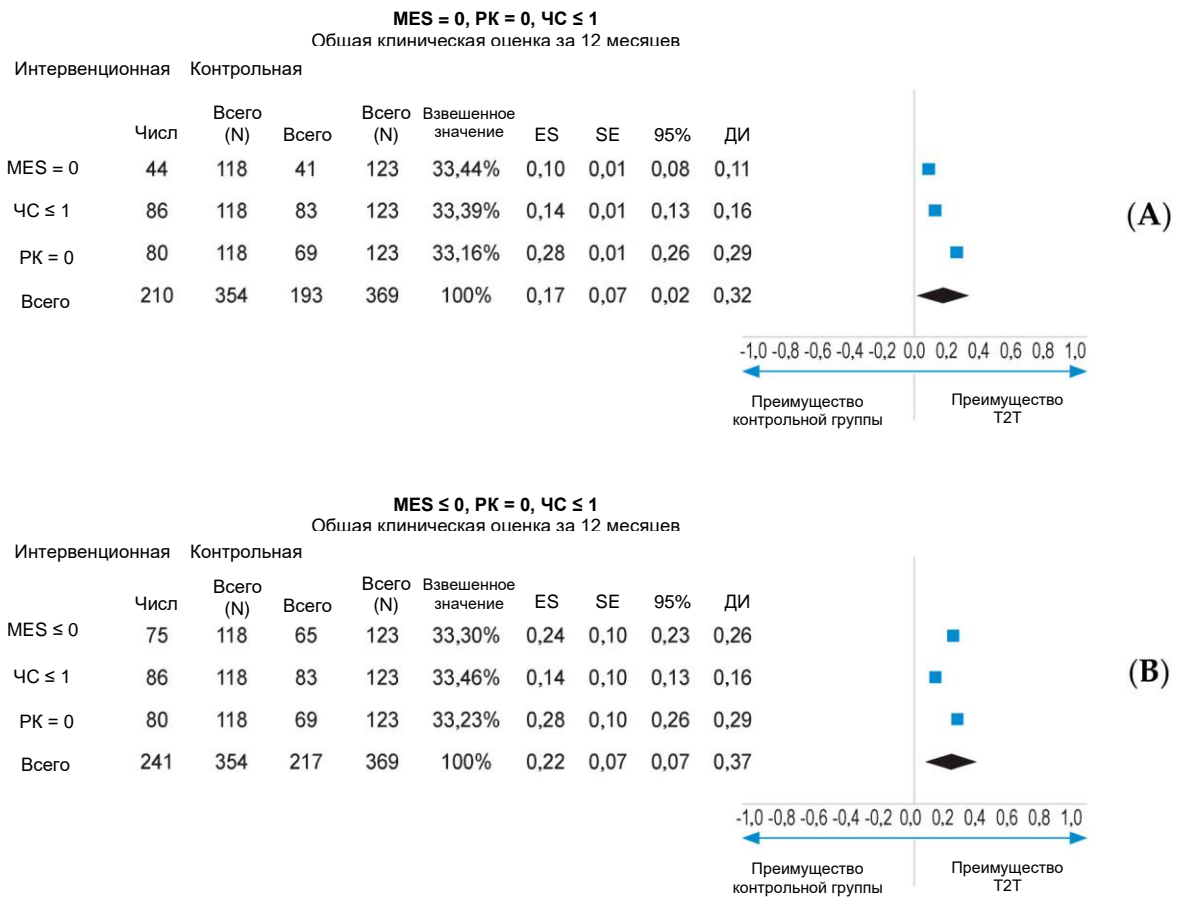
### Дополнительные анализы

Подстановка отсутствующих данных с помощью метода MСМС позволила сравнить интересные результаты по всей популяции mITT (118 в интервенционной группе и 123 в контрольной), при этом подстановка MСМС позволила получить 99 смоделированных наборов данных. Последующий повторный анализ первичной конечной точки ( $MES = 0$ ) выявил

численное преимущество интервенционной группы над контрольной (37,0 % против 33,4 % соответственно; рисунок 4А). Вторичные конечные точки РК = 0, ЧС ≤ 1 и MES ≤ 1 через 12 месяцев также продемонстрировали численное преимущество интервенционной группы после подстановки МСМС (рисунок 4А–D). Логистический регрессионный анализ, объединяющий результаты MES, ЧС и РК за 12 месяцев с использованием данных, полученных в результате подстановки МСМС, выявил статистически значимое преимущество интервенционной группы над контрольной группой ( $p < 0,001$ ; дополнительный рисунок S8). При объединении в метаанализе фиксированных эффектов суммарная конечная точка MES = 0, РК = 0 и ЧС ≤ 1 через 12 месяцев была достигнута со значительно более высокой скоростью в интервенционной группе в сравнении с контрольной (ES: 0,17, 95 % ДИ 0,02–0,32;  $p < 0,05$ ; рисунок 5А). Аналогичный результат был получен для MES ≤ 1, РК = 0 и ЧС ≤ 1 через 12 месяцев (ES: 0,22; 95 % ДИ 0,07–0,37;  $p < 0,05$ ; рисунок 5B).



**Рисунок 4.** Первичные (MES = 0) и вторичные конечные точки ремиссии для популяции mITT после подстановки МСМС. MES: эндоскопическая подшкала Майо; МСМС: метод Монте-Карло с марковскими цепями; mITT: модифицированная популяция «все пациенты, которым было назначено лечение»; РК: ректальное кровотечение; ЧС: частота стула. (А) доля пациентов с MES = 0 в контрольной группе и в интервенционной группе; (B) доля пациентов с ЧС < или = 1 в контрольной группе и в интервенционной группе; (C) доля пациентов с РК = 0 в контрольной группе и в интервенционной группе; (D) доля пациентов с MES < или = 1 в контрольной группе и в интервенционной группе.



**Рисунок 5.** Метаанализ индивидуальных конечных точек после подстановки методом МСМС для популяции mITT. ДИ: доверительный интервал; ES: размер эффекта; MES: эндоскопическая шкала Мейо; МСМС: метод Монте-Карло с марковскими цепями; mITT: модифицированная популяция «все пациенты, которым было назначено лечение»; РК: ректальное кровотечение; ЧС: частота стула. (А) метаанализ отдельных пациентов, достигших MES = 0, РК = 0, ЧС < или = 1; (В) метаанализ отдельных пациентов, достигших MES < или = 0, РК = 0, ЧС < или = 1.

#### 4. Обсуждение

Насколько нам известно, OPTIMISE является первым исследованием, в котором оцениваются преимущества подхода T2T у пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести. Другими сильными сторонами являются многоцентровой и рандомизированный дизайн исследования, а также хорошо зарекомендовавшая себя методология, уменьшающие риск систематической ошибки.

Будучи исследованием, проводившимся в условиях реальной клинической практики, оно проводилось на реальной популяции пациентов с ЯК с потенциально высоким риском несоблюдения режима получения лекарственных средств и процедур [23]; кроме того, период включения совпал с пандемией COVID-19, что привело к высокому уровню выбывания из исследования по решению врачей (33,0 %) или пациентов (45,6 %). Эти основные ограничения привели к сокращению первоначально рассчитанного размера выборки с 250 до 193 пациентов, а также стали причиной высокого процента пропущенных данных, что привело к увеличению неточности результатов и могло способствовать отсутствию существенной разницы между двумя подходами к лечению в первичном анализе. Высокий уровень выбывания, связанный с пандемией COVID-19, мог повлиять на обобщаемость наших результатов. Однако это предполагалось преодолеть статистическими методами. Действительно, после корректировки отсутствующих данных для более точной оценки разницы между двумя подходами было обнаружено, что нормализация ФК как цель ассоциировалась связана со значительно более высокой вероятностью достижения комбинированной клинической и эндоскопической ремиссии на 12-м месяце (абсолютная польза 17–22 % по сравнению с контрольной группой). Также наблюдалась более высокая численная разница в пользу стратегии T2T по сравнению с контрольной группой для отдельных первичных и вторичных результатов, хотя эти различия не были статистически значимыми. Важно отметить, что у пациентов, включенных в интервенционную группу, медианные значения ФК снизились от исходного уровня к 12-му месяцу в результате эскалации лечения на основе этого биомаркера. Другим ограничением

является открытый дизайн, при котором не исключается возможность внесения систематических ошибок, связанных с осведомленностью участников и исследователей о распределении лечения. Результаты исследования OPTIMISE подтверждаются недавно проведенным анализом экономической эффективности, основанным на теоретическом сравнении двух стратегий [24]. Экономическая модель показала, что при использовании ФК в качестве цели увеличивалось время пребывания пациентов в состоянии клинической ремиссии при  $\text{ФК} \leq 100$  мкг/г (приблизительно 2 месяца), и снижалось количество рецидивов (-20,9 %) на пациента. В исследованиях STARDUST и CALM участвовали пациенты с БК, и при этом были получены противоположные результаты эффективности подхода Т2Т в течение 48–52 недель наблюдения [22,25]. Исследование CALM [17] подтвердило необходимость тщательного мониторинга биомаркеров, при этом первичная конечная точка заживления слизистой оболочки (эндоскопический индекс тяжести БК  $< 4$ ) была достигнута у 46 % пациентов по сравнению с 30 % у тех, чье заболевание лечилось только на основании симптомов ( $p = 0,010$ ) [22]. Однако исследование STARDUST показало результат, аналогичный результату, полученному в исследовании OPTIMISE (после подстановки методом MCMC), с численным преимуществом только для первичной конечной точки эндоскопического ответа (простой эндоскопический индекс активности болезни Крона  $\geq 50$  % снижения от исходного уровня) у пациентов которым назначалось лечение по методу Т2Т, а не подходу, основанному на симптомах (38 % против 30 % соответственно;  $p = 0,087$ ) [25]. Результаты этих двух исследований, а также результаты исследования OPTIMISE подчеркивают сложности проведения исследований подхода Т2Т при ВЗК, особенно в условиях реальной клинической практики.

Важно отметить, что исследование OPTIMISE было разработано с учетом только 12 месяцев последующего наблюдения. Последние данные свидетельствуют о том, что достижение целевого излечения заболевания (определяемого как сочетание клинической, биомаркерной, эндоскопической и гистологической ремиссии) приводит к снижению риска госпитализации и хирургического вмешательства в течение медианного периода в 24 месяца [26]. Другое крупное когортное исследование показало, что подход Т2Т приводит к такому же низкому уровню заболеваемости раком, связанным с ВЗК, как и в общей популяции, и может помочь в выявлении злокачественных новообразований на ранней стадии [27]. Поэтому долгосрочная эффективность подхода Т2Т при ЯК, особенно у пациентов с легким–умеренным течением заболевания и меньшим количеством рецидивов (измеримых событий), чем у пациентов с умеренным и тяжелым течением заболевания, заслуживает дальнейшего изучения.

## 5. Заключение

Наши результаты предоставляют реальные доказательства эффективности подхода Т2Т, основанного на уровне ФК, у пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести. По сравнению с подходом, основанным на симптомах, метод Т2Т ассоциировался с увеличенным количеством пациентов в состоянии комбинированной клинической и эндоскопической ремиссии. Для подтверждения наших результатов необходимы дальнейшие долгосрочные исследования.

**Дополнительные материалы:** Следующая дополнительная информация может быть загружена по адресу: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm13175147/s1>, дополнительный рисунок S1. Глобальная оценка SIBDQ: среднее значение (SD) с течением времени (популяция mITT); дополнительный рисунок S2. Общее нарушение трудоспособности WPAI: среднее значение (SD) с течением времени (популяция mITT); дополнительный рисунок S3. Фекальный кальпротектин (ФК): средние уровни с течением времени (популяция mITT): дополнительный рисунок S4. Первичные (MES = 0) и вторичные конечные точки ремиссии (анализ PP): дополнительный рисунок S5. Глобальный балл SIBDQ: среднее значение (SD) с течением времени (анализ PP); дополнительный рисунок S6. Общее нарушение трудоспособности WPAI: среднее значение (SD) с течением времени (анализ PP); дополнительный рисунок S7. Фекальный кальпротектин (ФК): средние уровни с течением времени (анализ PP): дополнительный рисунок S8. Анализ кривой рабочей характеристики обнаружения (ROC) в сравнении с запланированным лечением\*. Приложение S1. Список всех главных исследователей, принявших участие в исследовании OPTIMISE.

**Вклад авторов:** S.D., G.F. (Джоната Фиорино), L.P.-B. и К.Р. спроектировали исследование и написали протокол исследования; E.V. проанализировал данные и провел статистический анализ; T.V., D.S., F.D., R.W., L.P.L.G., M.W.J., P.D., G.F. (Гжегож Фроник), M.F., M.W. (Михал Вальчак), M.K., B.K. и M.W. (Михал Вятр) зарегистрировали пациентов; G.F. составил проект рукописи; S.D., G.F. (Джоната Фиорино), L.P.-B., E.V., К.Р., A.U. и B.C. критически пересмотрели рукопись. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи.

**Финансирование:** данное исследование финансировалось компанией «Ферринг Фармасьютикалз».

**Заявление Институционального наблюдательного совета:** исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Исследование было проверено и одобрено всеми местными этическими комитетами в исследовательских центрах. Материалы из других источников не использовались. Данное исследование было зарегистрировано на сайте [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) под номером NCT04340895.

**Заявление об информированном согласии:** все пациенты были надлежащим образом проинформированы об исследовании и добровольно подписали соответствующую форму информированного согласия.

**Заявление о доступности данных:** данные предоставляются по запросу в связи с ограничениями по соображениям конфиденциальности и этическими нормами.

**Благодарности:** Полный список исследовательских центров и главных исследователей см. в Приложении S1 "Дополнительные материалы".

**Конфликты интересов:** GF был докладчиком и членом консультативного совета компаний Takeda, Abbvie, Janssen, Pfizer, Celltrion, Sandoz, Ferring, Galapagos, BMS и STADA. FD выступал в качестве докладчика от Sandoz, Janssen, Galapagos, Takeda и Omega Pharma; он также был членом консультативного совета в компаниях Abbvie, Ferring, Galapagos, Janssen и Нестле. SD был докладчиком, консультантом и членом консультативного совета в компаниях Schering-Plough, AbbVie, Actelion, Alphawasserman, AstraZeneca, Cellerix, Cosmo Pharmaceuticals, Ferring, Genentech, Grunenthal, Johnson and Johnson, Millenium, Takeda, MSD, Nikkiso Europe GmbH, Novo Nordisk, Nycomed, Pfizer, Pharmacosmos, UCB Pharma и Vifor. LG выступал в качестве докладчика от компании Abbvie (по гастро/еюностомии для препарата Дуодоба, а не по лекарственным препаратам, связанным с ВЗК). ВК получил грант от Ferring, на проведенное исследование. RLW получал выплаты или гонорары за лекции, презентации, выступления в качестве докладчика, написание рукописей или образовательные мероприятия от Ferring, Pfizer, Galapagos, Abbvie и Janssen. KP, AU и BC являются сотрудниками «Ферринг Фармасьютикалз». TV оказывал услуги Takeda, приглашал лекторов, консультативный совет. EV получал гонорары за консультации в Abbott и Coloplast. LPB выступал в качестве докладчика, консультанта и члена консультативного совета в компаниях Merck, Abbvie, Janssen, Genentech, Mitsubishi, Ferring, Norgine, Tillots, Vifor, Hospira/Pfizer, Celltrion, Takeda, Biogaran, Boehringer-Ingelheim, Lilly, HAC Pharma, Index Pharmaceuticals, Amgen, Sandoz, Forward Pharma GmbH, Celgene, Biogen, Lycera, Samsung Bioepis и Theravance. Кристин Париданс работала в компании «Ферринг Интернешнл Сентер С.А.», Асия Угур и Брайан Кларк работают в компании «Ферринг Фармасьютикалз». В отношении DS, MWJ, PD, GF, MF, MW, MK и MW не имеется информации, требующей раскрытия.

## Справочная литература

1. Magro, F.; Gionchetti, P.; Eliakim, R.; Ardizzone, S.; Armuzzi, A.; Barreiro-de Acosta, M.; Burisch, J.; Geese, K.B.; Hart, A.L.; Hindryckx, P.; et al. 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, 649-670. [CrossRef] [PubMed]
2. Qin, X. Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Unified Hypothesis. *World J. Gastroenterol.* 2012, 18, 1708-1722. [CrossRef] [PubMed]
3. D'Amico, F.; Fasulo, E.; Jairath, V.; Paridaens, K.; Peyrin-Biroulet, L.; Danese, S. Management and Treatment Optimization of Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2024, 20, 277-290. [CrossRef]
4. Harbord, M.; Eliakim, R.; Bettenworth, D.; Karmiris, K.; Katsanos, K.; Kopylov, U.; Kucharzik, T.; Molnär, T.; Raine, T.; Sebastian, S.; et al. Third European Evidence-Based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J. Crohns Colitis* 2017, 11, 769-784. [CrossRef]
5. Lewis, J.D.; Parlett, L.E.; Jonsson Funk, M.L.; Brensinger, C.; Pate, V.; Wu, Q.; Dawwas, G.K.; Weiss, A.; Constant, B.D.; McCauley, M.; et al. Incidence, Prevalence, and Racial and Ethnic Distribution of Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Gastroenterology* 2023, 165, 1197-1205.e2. [CrossRef] [PubMed]
6. Zamani, M.; Alizadeh-Tabari, S.; Murad, M.H.; Ananthakrishnan, A.N.; Malekzadeh, R.; Talley, N.J. Meta-Analysis: Risk of Pancreatic Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2024, 59, 918-927. [CrossRef]
7. Le Berre, C.; Honap, S.; Peyrin-Biroulet, L. Ulcerative Colitis. *Lancet* 2023, 402, 571-584. [CrossRef]
8. Awadhi, S.A.; Alboraie, M.; Albaba, E.A.; Almutairdi, A.; Alsaad, M.; Azzam, N.; Barakat, H.; D'Amico, F.; Danese, S.; El Kady, M.; et al. Treatment of Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Middle East Expert Consensus. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 6929. [CrossRef]

9. Raine, T.; Bonovas, S.; Burisch, J.; Kucharzik, T.; Adamina, M.; Annese, V.; Bachmann, O.; Bettenworth, D.; Chaparro, M.; Czuber-Dochan, W.; et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J. Crohns Colitis* 2022,16, 2-17. [CrossRef]
10. Peyrin-Biroulet, L.; Sandborn, W.; Sands, B.E.; Reinisch, W.; Bemelman, W.; Bryant, R.V.; D'Haens, G.; Dotan, I.; Dubinsky, M.; Feagan, B.; et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am. J. Gastroenterol.* 2015,110,1324-1338. [CrossRef]
11. Turner, D.; Ricciuto, A.; Lewis, A.; D'Amico, F.; Dhaliwal, J.; Griffiths, A.M.; Bettenworth, D.; Sandborn, W.J.; Sands, B.E.; Reinisch, W.; et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target Strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021, 160, 1570-1583. [CrossRef] [PubMed]
12. Roseth, A.G.; Schmidt, P.N.; Fagerhol, M.K. Correlation between Faecal Excretion of Indium-111-Labelled Granulocytes and Calprotectin, a Granulocyte Marker Protein, in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1999, 34, 50-54. [CrossRef] [PubMed]
13. Roseth, A.G.; Fagerhol, M.K.; Aadland, E.; SchjOnsby, H. Assessment of the Neutrophil Dominating Protein Calprotectin in Feces. A Methodologic Study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1992,27, 793-798. [CrossRef]
14. D'Amico, F.; Bonovas, S.; Danese, S.; Peyrin-Biroulet, L. Review Article: Faecal Calprotectin and Histologic Remission in Ulcerative Colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020, 51, 689-698. [CrossRef] [PubMed]
15. af Björkesten, C.-G.; Nieminen, U.; Turunen, U.; Arkkila, P.E.; Sipponen, T.; Färkkilä, M.A. Endoscopic Monitoring of Infliximab Therapy in Crohn's Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011,17, 947-953. [CrossRef] [PubMed]
16. Fiorino, G.; Danese, S.; Peyrin-Biroulet, L.; Sans, M.; Bonelli, F.; Calleri, M.; Zierold, C.; Pollastro, R.; Moretti, F.; Malesci, A. LIAISON® Calprotectin for the Prediction of Relapse in Quiescent Ulcerative Colitis: The EuReCa Study. *United European Gastroenterol. J.* 2022, 10, 836-843. [CrossRef]
17. Gustavsson, A.; Järnerot, G.; Hertervig, E.; Friis-Liby, I.; Blomquist, L.; Karlen, P.; Grännö, C.; Vilien, M.; Ström, M.; Verbaan, H.; et al. Clinical Trial: Colectomy after Rescue Therapy in Ulcerative Colitis—3-Year Follow-up of the Swedish-Danish Controlled Infliximab Study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010, 32, 984-989. [CrossRef]
18. Schnitzler, F.; Fidder, H.; Ferrante, M.; Noman, M.; Arijis, I.; Van Assche, G.; Hoffman, I.; Van Steen, K.; Vermeire, S.; Rutgeerts, P. Mucosal Healing Predicts Long-Term Outcome of Maintenance Therapy with Infliximab in Crohn's Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009, 15, 1295-1301. [CrossRef]
19. Abej, E.; El-Matary, W.; Singh, H.; Bernstein, C.N. The Utility of Fecal Calprotectin in the Real-World Clinical Care of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016,2016, 2483261. [CrossRef]
20. Rogler, G.; Aldeguer, X.; Kruis, W.; Lasson, A.; Mittmann, U.; Nally, K.; Peyrin-Biroulet, L.; Schoepfer, A.; Vatn, M.; Vavricka, S.; et al. Concept for a Rapid Point-of-Care Calprotectin Diagnostic Test for Diagnosis and Disease Activity Monitoring in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Expert Clinical Opinion. *J. Crohns Colitis* 2013, 7, 670-677. [CrossRef]
21. Roseth, A.G.; Aadland, E.; Jahnsen, J.; Raknerud, N. Assessment of Disease Activity in Ulcerative Colitis by Faecal Calprotectin, a Novel Granulocyte Marker Protein. *Digestion* 1997, 58, 176-180. [CrossRef] [PubMed]
22. Colombel, J.-F.; Panaccione, R.; Bossuyt, P.; Lukas, M.; Baert, F.; Vainäsek, T.; Danalioglu, A.; Novacek, G.; Armuzzi, A.; Hebuterne, X.; et al. Effect of Tight Control Management on Crohn's Disease (CALM): A Multicentre, Randomised, Controlled Phase 3 Trial. *Lancet* 2017, 390, 2779-2789. [CrossRef]
23. Testa, A.; Castiglione, F.; Nardone, O.M.; Colombo, G.L. Adherence in Ulcerative Colitis: An Overview. *Patient Prefer. Adherence* 2017, 11, 297-303. [CrossRef]
24. Cortesi, P.A.; Fiorino, G.; Peyrin-Biroulet, L.; Mantovani, L.G.; Jairath, V.; Paridaens, K.; Andersson, F.L.; Danese, S. Non-Invasive Monitoring and Treat-to-Target Approach Are Cost-Effective in Patients with Mild-Moderate Ulcerative Colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2023, 57, 486-495. [CrossRef] [PubMed]
25. Danese, S.; Vermeire, S.; D'Haens, G.; Panes, J.; Dignass, A.; Magro, F.; Nazar, M.; Le Bars, M.; Lahaye, M.; Ni, L.; et al. Treat to Target versus Standard of Care for Patients with Crohn's Disease Treated with Ustekinumab (STARDUST): An Open-Label, Multicentre, Randomised Phase 3b Trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2022, 7, 294-306. [CrossRef]
26. D'Amico, F.; Fiorino, G.; Solitano, V.; Massarini, E.; Guillo, L.; Allocca, M.; Furfaro, F.; Zilli, A.; Bonovas, S.; Magro, F.; et al. Ulcerative Colitis: Impact of Early Disease Clearance on Long-Term Outcomes—A Multicenter Cohort Study. *United Eur. Gastroenterol J* 2022, 10, 775-782. [CrossRef] [PubMed]
27. Parigi, T.L.; Allocca, M.; Furfaro, F.; D'Amico, F.; Zilli, A.; Dal Buono, A.; Gabbiadini, R.; Bonovas, S.; Armuzzi, A.; Danese, S.; et al. Treat-to-Target and Regular Surveillance of Inflammatory Bowel Disease Are Associated with Low Incidence and Early-Stage Detection of Malignancies: A Retrospective Cohort Study. *Cancers* 2023,15, 5754. [CrossRef]

**Отказ от ответственности/примечание издателя:** заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным авторам и соавторам, а не MDPI и/или редактору(ам). MDPI и/или редактор(ы) отказываются от ответственности за любой вред, причиненный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в содержании.