Опыт применения устекинумаба у пациентов с болезнью Крона с внекишечными проявлениями (псориаз)

П.А. Макаrchук[✉], ORCID: 0000-0001-8053-8764, e-mail: pashka_m79@mail.ru

Е.Ю. Ломакина, ORCID: 0000-0002-7703-8328, e-mail: Kate-den@yandex.ru

Е.А. Белоусова, ORCID: 0000-0003-4523-3337, e-mail: eabelous@yandex.ru

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Резюме

Язвенный колит и болезнь Крона являются тяжелыми иммуноопосредованными заболеваниями. Внекишечные проявления при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) значительно увеличивают бремя, налагаемое на пациента. К наиболее распространенным внекишечным проявлениям относятся узловатая эритема, анкилозирующий спондилит, первичный склерозирующий холангит. Часть внекишечных проявлений зависит от активности воспалительного процесса в кишечнике и может быть купирована при лечении ВЗК, другая часть требует специфической терапии, так как не зависит от степени воспаления в кишечнике. У пациентов с ВЗК повышен риск развития осложнений со стороны других систем органов, например, остеопороза, венозной тромбоэмболии и сердечно-сосудистых заболеваний. С воспалительными заболеваниями кишечника связаны такие иммуноопосредованные заболевания, как рассеянный склероз и псориаз, однако эти состояния могут также являться осложнениями терапии ВЗК. В связи с этим пациенты и медицинские работники должны проявлять бдительность при выявлении внекишечных проявлений и осложнений ВЗК, а терапия по возможности должна быть направлена как на лечение основного заболевания, так и на купирование внекишечных проявлений. Интерлейкин-12/23 является важным цитокином в развитии воспалительного процесса при иммуноопосредованных заболеваниях. Устекинумаб путем блокирования интерлейкина 12/23 эффективен в лечении не только ВЗК, но и псориаза. Препарат демонстрирует более высокий показатель «выживаемости терапии» в сравнении с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа. В статье показан опыт применения устекинумаба при тяжелой сочетанной патологии – болезни Крона в форме илеоколита и вульгарного псориаза с начальными проявлениями псориатического артрита на фоне неэффективности ингибиторов фактора некроза опухоли альфа.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, Болезнь Крона, внекишечные проявления, псориаз, устекинумаб

Для цитирования: Макаrchук П.А., Ломакина Е.Ю., Белоусова Е.А. Опыт применения устекинумаба у пациентов с болезнью Крона с внекишечными проявлениями (псориаз). *Медицинский совет*. 2020;(15):121–126. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-121-126.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ustekinumab in patients with Crohn's disease with extraintestinal manifestations (psoriasis)

Pavel A. Makarchuk[✉], ORCID: 0000-0001-8053-8764, e-mail: pashka_m79@mail.ru

Ekaterina Yu. Lomakina, ORCID: 0000-0002-7703-8328, e-mail: Kate-den@yandex.ru

Elena A. Belousova, ORCID: 0000-0003-4523-3337, e-mail: eabelous@yandex.ru

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Ulcerative colitis and Crohn's disease are severe immune-mediated diseases. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease (IBD) significantly increase the burden to the patient. The most common extraintestinal manifestations include erythema nodosum, ankylosing spondylitis, and primary sclerosing cholangitis. Some of the extraintestinal manifestations depend on the activity of the inflammatory process in the intestine and can be reversed during treatment of IBD, while the others require specific therapy, since it does not depend on the degree of inflammation in the intestine. Patients with IBD are at increased risk of developing complications caused by other organ systems, such as osteoporosis, venous thromboembolism, and cardiovascular diseases. Immune-mediated diseases such as multiple sclerosis and psoriasis have been associated with inflammatory bowel disease, but these conditions can also be complications of IBD therapy. In this regard, patients and healthcare providers should exercise vigilance in identifying extraintestinal manifestations and complications of IBD, and the therapy should be aimed both at treating the underlying disease and reversing extraintestinal manifestations as much as possible. Interleukin-12/23 is an important cytokine in the inflammatory process development in the immune-mediated diseases. Ustekinumab is effective in treating not only IBD, but also psoriasis by blocking interleukin 12/23. The drug shows a higher survival index of the therapy as compared to tumour necrosis factor- α inhibitors. The article describes the experience of using ustekinumab in severe concomitant pathology – Crohn's disease in the form of ileocolitis and psoriasis vulgaris with initial manifestations of psoriatic arthritis against ineffectiveness of tumour necrosis factor- α inhibitors.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, extraintestinal manifestations, psoriasis, ustekinumab

For citation: Makarchuk P.A., Lomakina E.Yu., Belousova E.A. Ustekinumab in patients with Crohn's disease with extraintestinal manifestations (psoriasis). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):121–126. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-121-126.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются хроническими иммуноопосредованными процессами с развитием местных и системных осложнений. Заболевания развиваются в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды.

Помимо клинических симптомов, непосредственно связанных с поражением желудочно-кишечного тракта, ВЗК также ассоциированы с рядом внекишечных проявлений. К внекишечным проявлениям при ВЗК могут относиться либо хронические иммунные заболевания, которые поражают другие системы и органы, либо распространенные заболевания других органов, частота которых при ВЗК увеличивается. По данным популяционного исследования UMBDED, у 6,2% пациентов с ВЗК развивается по крайней мере одно из основных изученных внекишечных проявлений, а у 0,3% – несколько [1]. Активность внекишечных проявлений может как зависеть, так и не зависеть от воспалительного процесса в кишечнике.

К наиболее частым внекишечным проявлениям, течение которых соответствует выраженности воспалительного процесса в кишечнике при ВЗК, относятся узловатая эритема и периферический артрит. Узловатая эритема наиболее часто развивается на передней поверхности обеих голеней и обычно проявляется в виде возвышающихся над поверхностью кожи болезненных узлов красного цвета. Узловатая эритема с одинаковой частотой встречается у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом – 1,9%, но у женщин она возникает чаще. Артралгия может отмечаться почти у 25% пациентов с ВЗК, в то время как явный воспалительный артрит обнаруживается менее чем у 25% пациентов с ВЗК [2].

Не зависят от воспалительного процесса в кишечнике ирит/иридоциклит/увеит, первичный склерозирующий холангит и анкилозирующий спондилит. Поражение глаз – наиболее частое из всех оцениваемых внекишечных проявлений в исследовании UMBDED (2,2% женщин и 1,1% мужчин) [1]. По данным ретроспективного популяционного исследования, проведенного в Дании, у 2,7% пациентов с ВЗК имеется ПСХ. В большинстве случаев (72%) это были пациенты с ЯК, и у 78% из них отмечалось тотальное поражение. У 91% пациентов с ПСХ и болезнью Крона отмечалось поражение толстой кишки [3]. Анкилозирующий спондилит при ВЗК чаще встречается у мужчин и чаще при болезни Крона (2,7%) [1]. Течение анкилозирующего спондилита у пациентов с ВЗК такое же, как и при спорадической форме заболевания. В мета-анализе 71 исследования, в котором регистрировали распространенность сакроилеита, анкилозирующего спондилита и артрита, совокупная распространенность сакроилеита составляла 10%, анкилозирующего спондилита – 3% и артрита – 13% [4, 5].

У пациентов с ВЗК повышен риск развития осложнений со стороны других систем органов, например сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза. Метаанализ шести исследований показал, что ВЗК сопровождается умеренным повышением риска развития ишемической болезни сердца (отношение шансов 1,19; 95%-ный доверительный интервал 1,08–1,31) как у пациентов с болезнью Крона, так и у пациентов с язвенным колитом [6]. По данным многоцентрового австрийского исследования с участием 116 пациентов с ВЗК и эпизодом венозной тромбоэмболии в анамнезе, 86 случаев возникли при отсутствии провоцирующих факторов. Вероятность рецидива через пять лет после прекращения применения антикоагулянтов была выше у пациентов с ВЗК, чем у пациентов без ВЗК (33,4%; 95% ДИ 21,8–45,0 против 21,7%; 95% ДИ 18,8–24,6; $p = 0,01$) [7]. Риск развития остеопороза у пациентов с ВЗК связан с трудностью достижения пиковой костной массы в молодости и ускоренной потерей костной массы во взрослом возрасте. В исследовании, проводившемся с использованием базы данных UMBDED, было показано, что у лиц с ВЗК риск перелома на 40% выше, чем у лиц того же возраста и пола без ВЗК [8, 9].

Важными и часто встречающимися сопутствующими заболеваниями при ВЗК являются психические расстройства: депрессия и тревожные расстройства развиваются как минимум в два раза чаще, чем в общей популяции, хотя их не всегда диагностируют и лечат [10, 11].

Отдельной категорией внекишечных проявлений являются состояния, связанные не только с ВЗК, но и с терапией ВЗК. Так, у пациентов с ВЗК выше риск развития неходжкинских лимфом (азатиоприн/6-меркаптопурин), а также немеланомного рака кожи (тиопуринов и антагонистов ФНО) и меланомы (антагонисты ФНО) [12, 13]. По сравнению с общей популяцией у пациентов с ВЗК повышен риск развития псориаза [14]. Распространенность его составляет 1,7% как при болезни Крона, так и при язвенном колите. Несмотря на то что терапия антагонистами ФНО используется в лечении псориаза, было показано, что при ее назначении для лечения ВЗК она может вызывать псориаз [15].

Оптимальным методом лечения как болезни Крона, так и язвенного колита с внекишечными проявлениями может быть биологическая терапия, позволяющая одновременно лечить ВЗК и иммуноопосредованные заболевания. Одним из эффективных препаратов в лечении ВЗК путем блокирования интерлейкина-12/23 является устекинумаб. Эффективность, а также хороший профиль безопасности устекинумаба при болезни Крона и псориазе показаны в различных клинических исследованиях [16–20]. У препарата устекинумаб высокий показатель «выживаемости терапии» – промежуток времени с момента начала терапии до прекращения приема препарата. Отсутствие или снижение эффективности и нежелательные явления – это наиболее распространенные факторы, влияющие на прекращение терапии. «Высокая выживаемость» – косвенный показатель эффективности, безопасности и приверженности терапии в клинической практике. Средняя годовая выживаемость устекинумаба составляет 87%, в то время как для ингибиторов ФНО-а – 70% у

пациентов с псориазом [21]. По данным анализа австралийского регистра пациентов с ВЗК, при болезни Крона устекинумаб демонстрирует самый высокий уровень выживаемости терапии (медиана выживаемости была > 74,6% у пациентов, наблюдавшихся 24,6 мес.), далее – ведолизумаб и адалимумаб ($p = 0,03$). Важно отметить также, что выживаемость терапии на устекинумабе не зависела от применения препарата в 1-й, 2-й или последующих линиях терапии ($p < 0,05$) [22].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная С., 42 года, поступила в отделение гастроэнтерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с жалобами на кашицеобразный стул до 4–5 раз с примесью слизи, боли в локтевых суставах, мелких суставах кистей, повышение температуры тела до 37,3 °С, отечность, мокнутие промежности и области ануса, гиперемия левого уха, носа и верхней губы.

Из анамнеза известно, что в 2003 г. был выставлен диагноз «псориаз», проводилась местная терапия глюкокортикоидными мазями с положительным эффектом. В 2006 г. перенесла туберкулез легких, в связи с чем была выполнена резекция левого легкого по поводу туберкулемы. В 2008 г. приступ абдоминальной боли, в связи с чем по месту жительства была проведена диагностическая лапаротомия, диагностирована болезнь Крона в форме терминального илеита, произведена резекция терминального отдела подвздошной кишки. Диагноз был подтвержден по данным морфологического исследования резецированного участка кишки (наличие гранулем). Получала препараты 5-АСК (сульфасалазин 2 г/с). В 2009 г. – частичная кишечная непроходимость в связи со стриктурой устья баугиниевой заслонки, была начата терапия буденофальком 9 мг, с положительным эффектом. Ухудшение состояния в 2010 г., когда появилась субфебрильная температура, абдоминальная боль, диарея, были обнаружены признаки хронической кишечной непроходимости, по поводу которой по месту жительства в январе 2011 г. выполнена рела-

паротомия, санация и дренирование брюшной полости. Иммуносупрессоров и ГИБП не получала. В 2013 г. впервые отметила боль в ампулярном отделе прямой кишки, однако при УЗИ прямой кишки с ректальным датчиком патологии выявлено не было. В апреле 2013 г. при контрольном обследовании диаскин-тест был положительным и назначен курс туберкулостатической терапии (изониазид, витамин В6) в течение 12 нед. После этого курса по поводу болезни Крона была назначена ГИБТ: Адалимумаб (Хумира) с положительным эффектом. В 2015 г. впервые отметила высыпания на коже ягодич, дерматологом был выставлен диагноз «распространенный вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, рецидивирующая пиодермия». Был проведен курс терапии тиосульфатом натрия в/в, гемодезом, тренталом в/в в сочетании с местной терапией, с положительным эффектом. Продолжала получать Хумиру. В этот период из симптомов болезни Крона беспокоила периодически умеренная боль в животе, стул 2 раза в сутки кашицеобразный.

Очередное обращение к дерматологу – в марте 2016 г., когда был выставлен диагноз: Фурункулез, генерализованная форма с поражением волосистой части головы, подмышечных впадин, области пупка и кожи лица. Очаговая аллопеция. Местное лечение и аутогемотерапия без эффекта.

В сентябре 2016 г. повторно диаскин-тест – положительный, назначен изониазид. В это же время появились тошнота, отек и гиперемия левого уха с подъемом температуры тела до 37,4 °С. Изониазид был заменен на фтивазид. Биологическую терапию рекомендовано продолжать на фоне туберкулостатиков.

В ноябре 2016 г. отметила гиперемию левого уха, отек промежности и ануса. Экзема кожи промежности и ушной раковины, осложненная вторичной инфекцией. Двусторонний наружный отит.

В сентябре 2017 г. – острый гнойный парапроктит, выполнено вскрытие и дренирование.

Последнее введение Хумиры в сентябре 2017 г.

Ухудшение состояния в ноябре 2017 г., когда отметила учащение стула до 5 раз с примесью слизи, боли в локтевых

● **Рисунок 1.** Мокнутие с отеком и гиперемией в области промежности
● **Figure 1.** Oozing with edema and hyperemia in the perineal region

● **Рисунок 2.** Мокнутие с отеком и гиперемией в области ануса
● **Figure 2.** Oozing with edema and hyperemia in the area of the anus

● **Рисунок 3.** Левое ухо отечное, гиперемированное, с корками
● **Figure 3.** The left ear is edematous, hyperemic and crusting

- **Рисунок 4.** Отек и гиперемия носа и верхней губы
 ● **Figure 4.** Swelling and hyperemia of the nose and upper lip

- **Рисунок 5.** Псориазические бляшки на коже локтей
 ● **Figure 5.** Psoriatic plaques on the elbow skin

и мелких суставах кистей, субфебрильную температуру, отечность, гиперемия и мокнутие промежности, области ануса (рис. 1, 2), левого уха (рис. 3), носа и верхней губы (рис. 4).

Госпитализация в гастроэнтерологическое отделение МОНИКИ. На момент осмотра у больной дефицит массы тела – ИМТ 16 (18,5–25). Псориазические бляшки на коже локтей (рис. 5), кистей, живота. Левое ухо отечное, гиперемированное, с корками, отек и гиперемия носа и верхней губы, мокнутие с отеком и гиперемией в области промежности и ануса. Температура тела 37,5 °С, при пальпации живот болезненный в правой подвздошной и околопупочной области, жидкий стул 5 раз с примесью слизи.

Отмечено ускорение СОЭ до 32 мм/ч, СРБ 9,0 г/л (2 нормы), повышение фибриногена до 4,91 г/л. В отделяемом из мокнущих кожных элементов получен рост *S. aureus* [КОЕ/мл] 6×10^9 .

МСКТ брюшной полости с контрастированием кишечника: более высокая контрастность тканей и «плотное» контрастирование сосудов. Просвет дистальных отделов подвздошной кишки сужен до 1,8 мм, протяженность – 10 см, толщина стенки – 6,5 мм. Гиперваскуляризация слизистого слоя и брыжеечного края кишки. Престенотическое расширение просвета кишки. Утолщение стенки нижнеампулярного отдела прямой кишки до 16 мм (рис. 6), гиперваскуляризация жировой клетчатки, накопление кон-

- **Рисунок 6.** Абсцесс левой паховой области
 ● **Figure 6.** The site of active inflammation in the rectal lower ampulla

трастного вещества, преимущественно левой полуокружности. В левой паховой области округлое объемное образование с нечеткими контурами, накапливающее контрастное вещество по периферии, 17 мм x 19 мм. Группа паховых лимфатических узлов, интенсивно накапливающих контрастное вещество, от 4 до 10 мм. Мягкие ткани промежности уплотнены. Заключение: болезнь Крона, фибростенотическая стадия. Стриктура дистальных отделов подвздошной кишки с

активным воспалением (рис. 7). Активное воспаление нижнеампулярного сегмента прямой кишки, инфильтрат (абсцесс?) левой паховой области (рис. 8).

- **Рисунок 7.** Стриктура в подвздошной кишке
 ● **Figure 7.** The ileal stricture

При колоноскопии: в поперечной ободочной кишке илеотрансверзоанастомоз «конец в бок», на слизистой оболочке мелкие эрозии с фибрином. Осмотр подвздошной кишки на 7 см, далее кольцевидное сужение просвета (Д 1,0 см) на протяжении 1–2 см. Слизистая оболочка с плоскими эрозиями с фибрином. Прямая кишка: просвет расправляется, слизистая оболочка розовая, в нижнеампулярном отделе выбухание стенки округлой формы. Заключение: Болезнь Крона, стенозирующая форма. Резекции подвздошной кишки, илеотрансверзоанастомоз. Стриктура в зоне анастомоза.

Дерматолог: Микробная экзема. Вульгарный псориаз. Хронический фурункулез. Рекомендовано: антибактериальная терапия, цинковая паста, крем тридерм, натрия тиосульфат, кальция глюконат, супрастин, поляризованный свет.

Офтальмолог: Инфекционно-аллергический блефароконъюнктивит левого глаза. Данных за увеит нет.

● **Рисунок 8.** Участок активного воспаления в нижнеампулярном отделе прямой кишки

● **Figure 8.** The left groin abscess

Рекомендовано: местно: окомистин 3 р/д, опатанол 3 р/д, вигамокс 3 р/д.

Колопроктолог: При осмотре в промежности и перианально – выраженные явления дерматита с мацерацией и отеком. При пальцевом осмотре и РРС до 6 см, у проксимального края анального канала (на 4 см от края ануса) – болезненный инфильтрат не более 1,5 см, без признаков флюктуации, с неровной кратерообразной верхушкой, направленной в сторону ампулы. Заключение: неполный внутренний свищ прямой кишки с парафистулярным инфильтратом? Выполнено вскрытие абсцесса надлобковой области и исследование на флору и чувствительность, получен рост *S. aureus* 2×10^9 КОЕ/мл.

Гинеколог: пиодермия нижних половых органов и промежности. В кожном биоптате: грануляционная ткань, фиброзная ткань с фрагментами многослойного плоского эпителия и гнойно-гранулематозным воспалением. При окраске по Циллю – Нильсену и PAS патогенных микроорганизмов не выявлено. Заключение: данных за туберкулез кожи нет. Изменения могут наблюдаться при нейтрофильном дерматозе, ассоциированным с гастроинтестинальными заболеваниями.

Цитологическое исследование: 1 стеклопрепарат. Мазок содержимого вскрывшегося фурункула, окрашенный по Циль – Нильсену. Микроскопическое описание: детрит, небольшое количество эритроцитов, сегментоядерные нейтрофилы. Заключение: картина соответствует гнойному воспалению.

Консилиум дерматологов: распространенный вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, прогрессирующая стадия. Пиодермия в стадии разрешения.

Микробная экзема в стадии разрешения. Из содержимого папул высеян *S. aureus* 10^9 . Рекомендовано: продолжить антибактериальную терапию и местное лечение.

Заключительный диагноз основной: активная болезнь Крона в форме илеоколита, стенозирующая форма, тяжелое течение. Формирующийся неполный свищ прямой кишки. Резекция терминального отдела подвздошной кишки с наложением илеоасцендоанастомоза. Внекишечные проявления: распространенный вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, прогрессирующая стадия. Суставные проявления расценены в рамках начальных стадий псориатического артрита. Неэффективность и гнойные осложнения терапии ингибиторами фактора некроза опухоли (адалимумабом).

Сопутствующий диагноз: Пиодермия в стадии разрешения. Микробная экзема в стадии разрешения.

Таким образом, у больной с многолетним осложненным течением болезни Крона и ограниченной формой вульгарного псориаза терапия адалимумабом оказалась неэффективной, о чем свидетельствуют активные воспалительные изменения, выявленные при колоноскопии и МРТ, формирование свища в прямой кишке. На фоне лечения отмечено прогрессирование и распространение псориаза и вторичной гнойной инфекции. В анамнезе операция по поводу туберкулеза легких и повторные курсы туберкулостатиков по поводу латентного туберкулеза.

Указанные изменения не позволяют проводить дальнейшую терапию ингибиторами фактора некроза опухоли. Также при потере эффективности первого ингибитора фактора некроза опухоли переключение на второй представитель данного класса считается менее эффективной стратегией в сравнении с выбором генно-инженерного биологического препарата с другим механизмом действия [23]. Сочетание иммуновоспалительных заболеваний (болезнь Крона и псориаз) не дает возможности назначить препарат селективного действия ведолизумаб. В то же время переход на ведолизумаб при неэффективности первого ингибитора фактора некроза опухоли считается менее эффективной стратегией в сравнении с переходом на устекинумаб [24]. У больной есть прямые показания для назначения препарата из класса ингибиторов интерлейкинов 12/23-устекинумаб по двум показаниям: болезнь Крона, псориаз с начальными явлениями псориатического артрита.

Больная получает устекинумаб (Стелара) в течение 1 года по схеме, рекомендованной для болезни Крона: индукция в/в и поддерживающая терапия 90 мг п/к каждые 12 нед. Динамика положительная: стул нормализовался, абдоминальная боль возникает редко, кожные проявления почти исчезли, остаются отдельные псориатические бляшки. Лечение продолжается. Планируется контрольная колоноскопия и МРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия, направленная на купирование воспалительного процесса в кишечнике, является лучшим спо-

соединением предотвращения многих внекишечных проявлений или снижения их бремени для пациента, однако течение некоторых внекишечных проявлений не зависит от активности заболевания кишечника. Приведенный клинический случай свидетельствует об оптимальной, с нашей точки зрения, схеме лечения с применением

устекинумаба. Препарат продемонстрировал эффективность при сочетанной патологии и хорошую переносимость.

Поступила / Received 02.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2020
Принята в печать / Accepted 18.09.2020

Список литературы / References

- Bernstein C.N., Blanchard J.F., Rawsthorne P., Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1116–1122. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x.
- Vavricka S.R., Schoepfer A., Scharl M., Lakatos P.L., Navarini A., Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982–1992. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
- Sørensen J.O., Nielsen O.H., Andersson M., Ainsworth M.A., Ytting H., Børdal E., Jess T. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977–2011. *Liver Int.* 2018;38(3):532–541. doi: 10.1111/liv.13548.
- Ossum A.M., Palm Ø., Lunder A.K., Cvanarova M., Banitalebi H., Negård A. et al. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis in patients with long-term inflammatory bowel disease: Results from 20 years of follow-up in the IBSEN study. *J Crohns Colitis.* 2018;12(1):96–104. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx126.
- Karremans M.C., Luime J.J., Hazes J.M.W., Weel A.E.A.M. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2017;11(5):631–642. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw199.
- Singh S., Singh H., Loftus E.V., Pardi D.S. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(3):382–393.E1. doi: 10.1016/j.cgh.2013.08.023.
- Novacek G., Weltermann A., Sobala A., Tilg H., Petritsch W., Reinisch W. et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology.* 2010;139(3):779–U114. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.026.
- Hansen M.A., Overgaard K., Riis B.J., Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ.* 1991;303(6808):961–964. doi: 10.1136/bmj.303.6808.961.
- Targownik L.E., Bernstein C.N., Leslie W.D. Risk factors and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(2):168–174. doi: 10.1097/MOG.0000000000000037.
- Bernstein C.N., Hitchon C., Bolton J.M., Sareen J., Walker J.R. et al. Increased burden of psychiatric disorders in inflammatory bowel disease; in press. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(2):360–368. doi: 10.1093/ibd/izy235.
- Graff L.A., Walker J.R., Bernstein C.N. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: A review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(7):1105–1118. doi: 10.1002/ibd.20873.
- Pedersen N., Duricova D., Elkjaer M., Gomborg M., Munkholm P., Jess T. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(7):1480–1487. doi: 10.1038/ajg.2009.760.
- Khan N., Abbas A.M., Lichtenstein G.R., Loftus E.V. Jr, Bazzano L.A. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: A nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology.* 2013;145(5):1007–1015.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.035.
- Bernstein C.N., Wajda A., Blanchard J.F. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology.* 2005;129(3):827–836. doi: 10.1053/j.gastro.2005.06.021.
- Hellström A.E., Färkkilä M., Kolho K.L. Infliximab-induced skin manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(5):563–571. doi: 10.3109/00365521.2015.1125524.
- Macaluso F.S., Orlando A., Cottone M. Anti-interleukin-12 and anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease. *Exp Opin Biol Ther.* 2019;19(2):89–98. doi: 10.1080/14712598.2019.1561850.
- Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C., Jacobstein D., Lang Y., Friedman J.R. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946–1960. doi: 10.1056/NEJMoa1602773.
- Hanauer S.B., Sandborn W.J., Feagan B.G., Gasink C., Jacobstein D., Zou B. et al. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):23–32. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz110.
- McInnes I.B., Kavanaugh A., Gottlieb A.B., Puig L., Rahman P., Ritchlin C. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PUSMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382(9894):780–789. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2.
- Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A., McInnes I.B., Puig L., Li S. et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PUSMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):990–999. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655.
- No D.J., Inkeles M.S., Amin M., Wu J.J. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(5):460–466. doi: 10.1080/09546634.2017.1398393.
- Ko Y., Paramsothy S., Leong R. P361 The effect of immunomodulators and other factors on the persistence of biological agents for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from the Australian population-based registry. *JCC.* 2020;14(Suppl. 1):S342–S343. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz203.490.
- Gomollón F., Dignass A., Annesse V., Tilg H., Assche G.V., Lindsay J.O. et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *JCC.* 2017;11(1):3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
- Rayer C., Roblin X., Laharie D., Caron B., Flamant M., Dewitte M. et al. P665 Which second-line biologic after anti-TNF failure during Crohn's disease: Ustekinumab or vedolizumab, a multicentre retrospective study. *JCC.* 2020;14(Suppl. 1):S547. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz203.793.

Информация об авторах:

Макачук Павел Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; e-mail: pashka_m79@mail.ru

Ломакина Екатерина Юрьевна, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; Kate-den@yandex.ru

Белюсова Елена Александровна, д.м.н., профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; e-mail: eabelous@yandex.ru

Information about the authors:

Pavel A. Makarchuk, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Gastroenterology and Hepatology, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky"; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: pashka_m79@mail.ru

Ekaterina Yu. Lomakina, Junior Researcher, Department of Gastroenterology and Hepatology, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky"; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: Kate-den@yandex.ru

Elena A. Belousova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Gastroenterology, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky"; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: eabelous@yandex.ru