

Реальная клиническая практика лечения осложненной болезни Крона устекинумабом. Описание клинического случая

П.А. Макаrchук[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8053-8764>, pashka_m79@mail.ru

Е.Ю. Ломакина, <https://orcid.org/0000-0002-7703-8328>, Kate-den@yandex.ru

Е.А. Белоусова, <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>, eabelous@yandex.ru

С.Э. Дуброва, <https://orcid.org/0000-0001-8809-1629>, Dubrova.sofya@gmail.com

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

Болезнь Крона (БК) является тяжелым иммуноопосредованным заболеванием с сегментарным трансмуральным воспалением желудочно-кишечного тракта преимущественно в подвздошной и толстой кишке и развитием тяжелых кишечных осложнений. Болезнь имеет прогрессирующее течение, требующее агрессивной терапии или хирургического лечения. Лечение БК остается пока одной из нерешенных и наиболее острых проблем гастроэнтерологии. Базисными средствами для лечения БК в течение многих лет остаются глюкокортикостероиды (ГКС), однако отмечается постоянное увеличение доли больных со стероидорезистентными и стероидозависимыми формами заболевания. При неэффективности базисной терапии и рефрактерности к ГКС схемы терапии БК предусматривают применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) разных классов: ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО-α), ингибитора интегрина α4β7 (ведолизумаб), ингибитора интерлейкинов 12/23 (ИЛ 12/23) (устекинумаб). Любой из указанных препаратов может быть использован у бионаивных пациентов с БК в качестве первой линии терапии, однако на все ГИБП со временем отмечается вторичная потеря ответа. При потере ответа на ГИБП в первой линии терапии возникает вопрос о правильном выборе препарата второй и последующих линий, поскольку во второй линии ГИБП могут демонстрировать более низкую эффективность. Расширение арсенала ГИБП и данные реальной клинической практики позволяют сделать более правильный выбор следующего лекарственного препарата. Одним из ГИБП, имеющим высокую эффективность в первой линии терапии БК и сохраняющим эффективность в последующих линиях терапии, является устекинумаб – лекарственное средство на основе человеческих моноклональных антител к ИЛ 12/23. В работе представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность устекинумаба при осложненном течении БК у молодой пациентки с негативным прогнозом заболевания при потере ответа на три иФНО-α.

Ключевые слова: болезнь Крона, устекинумаб, ингибиторы фактора некроза опухолей, реальная клиническая практика, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Макаrchук П.А., Ломакина Е.Ю., Белоусова Е.А., Дуброва С.Э. Реальная клиническая практика лечения осложненной болезни Крона устекинумабом. Демонстрация клинического случая. *Медицинский совет*. 2022;16(7):116–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-116-122>.

Конфликт интересов: Макаrchук П.А., Ломакина Е.Ю., Дуброва С.Э. заявляют об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Белоусова проводит консультативную работу и читает лекции для компаний «Янссен», «Такеда», «Пфайзер», «ЮСБ», «Эбви».

Real clinical practice of complicated Crohn's disease treatment with ustekinumab: clinical case presentation

Pavel A. Makarchuk[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8053-8764>, pashka_m79@mail.ru

Ekaterina Yu. Lomakina, <https://orcid.org/0000-0002-7703-8328>, Kate-den@yandex.ru

Elena A. Belousova, <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>, eabelous@yandex.ru

Sofya E. Dubrova, <https://orcid.org/0000-0001-8809-1629>, Dubrova.sofya@gmail.com

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

Abstract

Crohn's disease (CD) is a severe immune-mediated disease with segmental transmural inflammation and ulcers in gastrointestinal tract most often in terminal ileum and colon. The disease is often associated with severe complications such as fistulas and strictures that require aggressive treatment or surgery. CD treatment remains the unresolved and one of the most serious problems in gastroenterology. Glucocorticosteroids (GCS) are the essential treatment options for many years but

unfortunately the frequency of steroid resistance and steroid dependence are constantly increasing. In the cases of steroid refractory CD treatment options include biologics of different classes: tumour necrosis factor alfa - inhibitors (iTNF- α), α 4 β 7 integrin inhibitor (vedolizumab), IL-12/23 inhibitor (ustekinumab). Any of these drugs can be used in bio-naïve CD patients, however secondary loss of response was noted for all biologics over time.

In the cases of the first line treatment failure the problem of correct choice of the second and subsequent lines of biologics appears, since some biologics may show lower efficacy in the second line of treatment. Real clinical practice will allow us to make a more correct choice of next biologic. Ustekinumab, a human interleukin -12/23 monoclonal antibody is one of biologics that is highly effective in the first-line CD therapy and remains effective in the subsequent lines of treatment. We present a clinical case of complicated CD in young female with negative disease prognosis and loss of response to three iTNF- α . In this case the high efficacy of ustekinumab after multiple iTNF- α failure was demonstrated

Keywords: Crohn's disease, ustekinumab, TNF- α inhibitors, real clinical practice, biologics

For citation: Makarchuk P.A., Lomakina E.Yu., Belousova E.A., Dubrova S.E. Real clinical practice of complicated Crohn's disease treatment with ustekinumab: clinical case presentation. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(7):116–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-116-122>.

Конфликт интересов: Makarchuk P.A., Lomakina E.Yu., Dubrova S.E. declare that there is no conflict of interest. E.A. Belousova holds consultative sessions and gives lectures for the following companies: Jansen, Takeda, Pfizer, USB, Abbvie.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона является тяжелым иммуноопосредованным заболеванием с сегментарным трансмуральным поражением желудочно-кишечного тракта, преимущественно подвздошной и толстой кишки, и развитием тяжелых кишечных осложнений [1–3]. Заболевание имеет прогрессирующее течение, требующее агрессивной терапии или хирургического лечения. Во всех странах отмечается рост заболеваемости БК, при этом большую часть среди заболевших (до 80%) составляют пациенты молодого трудоспособного возраста, пик дебюта заболевания приходится на возраст 20–40 лет, что определяет социальную значимость болезни [4]. Лечение БК остается пока одной из нерешенных и наиболее острых проблем гастроэнтерологии. Базисными средствами для лечения БК в течение многих лет остаются ГКС, однако отмечено постоянное увеличение доли больных со стероидорезистентными и стероидозависимыми формами заболевания, что, в свою очередь, затрудняет подбор терапии БК [3]. Также следует отметить, что ГКС не рекомендуются для повторных курсов лечения и не могут быть использованы для поддерживающей терапии БК [3, 5]. При неэффективности базисной терапии, развитии стероидозависимости или стероидорезистентности схемы лечения БК предусматривают применение ГИБП разных классов: ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО- α), ингибитора интегрин α 4 β 7 (ведолизумаб), ингибитора интерлейкинов 12/23 (ИЛ 12/23) (устекинумаб). Любой из указанных препаратов может быть использован в качестве первой линии биологической терапии, т. е. у бионаивных пациентов с БК [3, 5–7]. Однако на все ГИБП со временем отмечается вторичная потеря ответа, что ставит вопрос о корректном выборе препаратов второй и последующих линий терапии, поскольку во второй линии ГИБП могут демонстрировать более низкую эффективность [8, 9]. Расширение арсенала ГИБП и данные реальной клинической практики позволяют сделать более правильный выбор следующего лекарственного препарата. Одним

из ГИБП, имеющим высокую эффективность в первой линии терапии БК и сохраняющим эффективность в последующих линиях лечения, является устекинумаб – препарат на основе моноклональных антител к ИЛ 12/23.

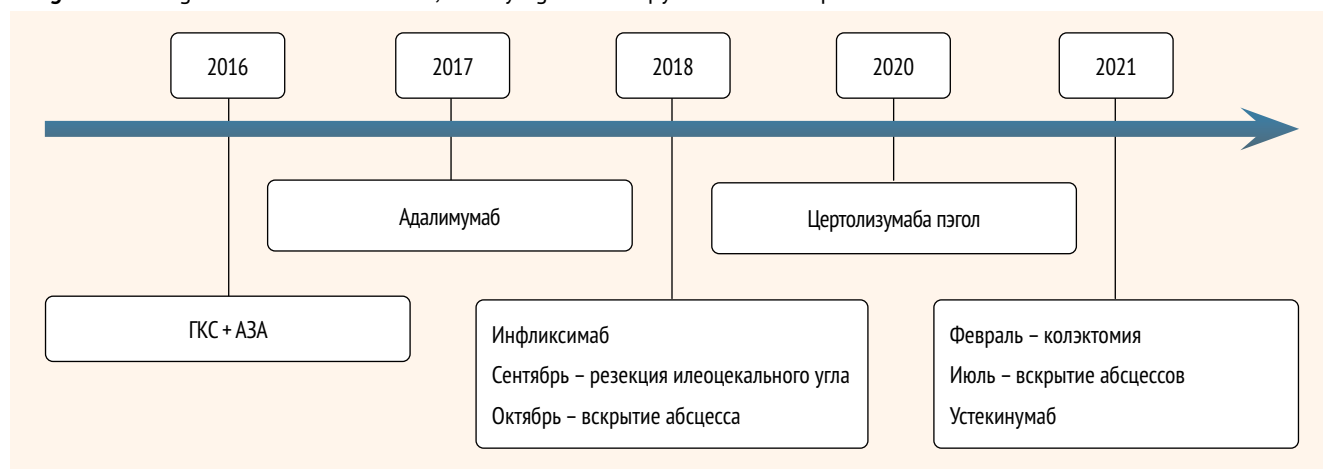
Цель исследования – продемонстрировать эффективность устекинумаба при тяжелом осложненном течении БК на примере реального клинического случая и обосновать возможности его применения после потери ответа на иФНО- α .

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Т., 2002 г. р. (19 лет), страдает БК в форме илеоколита с 13 лет. Наблюдалась в разных педиатрических клиниках г. Москвы. Проводилось лечение повторными курсами системных ГКС, в 2016 г. применялась комбинация ГКС с азатиоприном (АЗА). В связи с неэффективностью лечения в 2017 г. был назначен адалимумаб по стандартной схеме с клиническим эффектом. Однако клиническое улучшение было кратковременным и БК продолжала прогрессировать. В 2018 г. на фоне достигнутой клинической стабилизации появились симптомы динамической кишечной непроходимости, формирование свищей, абсцесса передней брюшной стенки. В сентябре 2018 г. была выполнена лапароскопическая илеоцекальная резекция с наложением илеоасцендоанастомоза бок в бок. В октябре 2018 г. было проведено вскрытие и дренирование абсцесса передней брюшной стенки. Пациентка получала антибактериальную терапию и ГКС. В связи с прогрессированием воспалительного процесса и потерей ответа на адалимумаб больная после операции была переведена на противорецидивную терапию инфликсимабом, который продолжала получать с умеренным клиническим эффектом до 2020 г. Обследование в этот период не проводилось (рис. 1).

В июне 2020 г. в возрасте 18 лет впервые поступила в отделение гастроэнтерологии Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) с клинической

● **Рисунок 1.** Динамика заболевания, изменение терапии пациентки Т.
 ● **Figure 1.** Changes in the disease course, modifying the therapy of the female patient T.



картиной тяжелого обострения БК: жидкий стул до 10 раз в сутки, боль в нижних отделах живота перед дефекацией, повышение температуры тела до 37,5–38,0 °С, потеря массы тела на 3 кг за месяц (рост 157 см, вес 38 кг, ИМТ 15,4) общая слабость. Данные илеоколоноскопии показали БК с преимущественным поражением зоны анастомоза и толстой кишки в фазе язв-трещин. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости с внутривенным и пероральным контрастированием было отмечено утолщение стенок кишки до 5–6 мм в зоне анастомоза и прилежащих отделах толстой кишки, накопление контраста всеми слоями кишечной стенки, обнаружены участки гиперваскуляризации и липоматоза. Сужения просвета кишки и объемных образований в брюшной полости не выявлено. По данным лабораторных исследований была обнаружена гипохромная анемия средней степени тяжести (гемоглобин – 82 г/л, сывороточное железо – 3,6 мкмоль/л, ферритин – 19 мкг/л) и признаки выраженной эндотоксемии: повышение С-реактивного белка (СРБ) до 47,6 г/л (9–10 норм), фибриногена – до 5,7 г/л, умеренный тромбоцитоз (табл.). Был поставлен диагноз: активная БК в форме илеоколита, свищевая форма, тяжелое течение, осложненное формированием свищей и абсцесса брюшной стенки (операция – илеоцекальная резекция с наложением илеоасцендоанастомоза бок в бок, дренирование абсцесса в 2018 г.), рецидив в зоне анастомоза. Гормонозависимость, потеря ответа на иФНО-α (адалимумаб, инфликсимаб). Хроническая анемия смешанного генеза (железодефицитная + анемия хронических заболеваний). Синдром эндотоксемии.

Поскольку была констатирована потеря ответа на инфликсимаб, обсуждался вопрос о переходе на ГИБП другого механизма действия – устекинумаб. К сожалению, быстрое назначение устекинумаба реализовать не удалось. В связи с высокой системной и эндоскопической активностью воспалительного процесса и необходимостью быстрого реагирования пациентке была назначена терапия метилпреднизолоном в дозе 36 мг (из расчета 1 мг/кг по преднизолону) с постепенным снижением дозы до полной отмены и цертолизумаба пэголом

по стандартной схеме. Самочувствие больной улучшилось в течение 3–4 дней, пациентка была выписана в связи с пандемией COVID-19 и карантином в отделении. Было рекомендовано динамическое наблюдение в МОНИКИ.

После кратковременного клинического улучшения была повторно госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение МОНИКИ в феврале 2021 г. с жалобами на жидкий стул каждые 3–4 ч, периодически подъемы температуры до 38,0 иногда примесь алой крови, общую слабость, головокружение.

При илеоколоноскопии выявлены линейные язвенные дефекты в сигмовидной и прямой кишке и высокая активность воспаления, язвы-трещины в зоне анастомоза и прилежащей части ободочной кишки с сужением просвета.

Учитывая сохранение активности в зоне анастомоза, появление нового очага воспаления в сигмовидной и прямой кишке, отсутствие эффекта от трехкратной смены иФНО-α начиная с 2018 г. (адалимумаб – инфликсимаб – цертолизумаба пэгол), была выполнена колэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки и илеостомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии. В качестве противорецидивной терапии был рекомендован устекинумаб по стандартной схеме, однако получение препарата по системе ДЛО затянулось.

В течение 3,5 мес. больная чувствовала себя удовлетворительно, жалоб не предъявляла. В июне 2021 г. (через 3,5 мес. после операции) была госпитализирована в хирургический стационар по месту жительства с абдоминальной болью и повышением температуры. По данным УЗИ был выявлен абсцесс малого таза. Экстренно было выполнено дренирование и проведен курс антибактериальной терапии. Больная повторно была направлена в МОНИКИ в июле 2021 г.

МСКТ органов брюшной полости и малого таза в МОНИКИ (рис. 2А, Б) показало дополнительные отграниченные жидкостные структуры (абсцессы) в левой подвздошной области и в полости малого таза. В левой подвздошной области определялась дополнительная полость размерами 107 x 54 x 48 мм, граничащая с пере-

- **Таблица.** Динамика лабораторных показателей пациентки Т.
 ● **Table.** Changes in clinical and laboratory findings of the female patient T.

Показатели	2017 г.	2018 г.	2020 г. МОНИКИ	Февраль 2021 г.	Июль 2021 г.	Декабрь 2021 г.	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	101	53	82,7	89	78	129	117–160
Тромбоциты, 10^9 /л	375	460	503	401	521	250	150–400
Лейкоциты, 10^9 /л	7,4	12,8	12,1	13,2	22,9	7,5	4,5–11
СОЭ, мм/ч	28	34	34	42–15	76	8	2–15
СРБ, г/л	12	38	47,45	41–9,93	294	4,7	0,01–4,99
Железо, мкмоль/л	9,8	5,2	3,9	1,9	2,2	11,5	6,6–28,3
Фибриноген, г/л	4,2	5,1	5,74	3,93	6,05	4,35	2,8–4,7
Фекальный кальпротектин, мкг/г	162	678	310	367	704	38	<50

СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

дней брюшной стенкой, петлями кишечника, маткой, которая распространялась кверху и достигала уровня илеостомы (заднее-левого ее контура), ниже илеостомы отмечался широкий свищевой ход в мягкие ткани передней брюшной стенки, достигающий кожи. Аналогичная структура была выявлена в дугласовом пространстве вдоль левого контура матки, кверху от мочевого пузыря, размерами до 83 x 63 x 63 мм. Более мелкое (до 26 x 17 мм) образование обнаружено вдоль верхне-левого контура матки. Не исключалась связь вышеописанных структур между собой.

Таким образом, несмотря на радикальное хирургическое вмешательство, было отмечено прогрессирование БК. Было выполнено вскрытие, санация, дренирование абсцессов брюшной полости и малого таза, резекция участка тонкой кишки со свищом, реилеостомия. Была инициирована терапия устекинумабом.

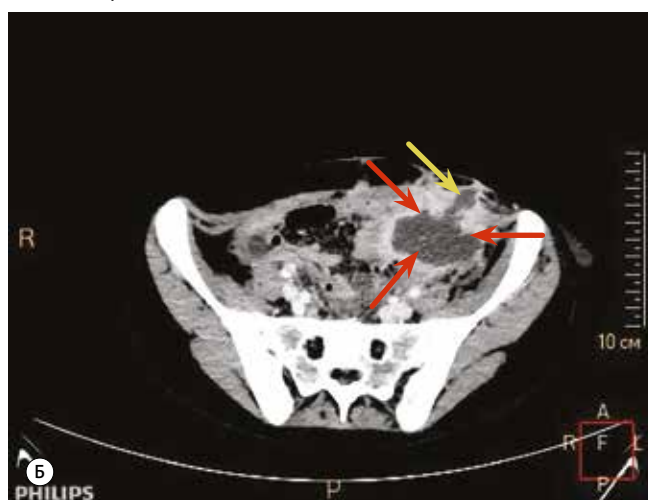
При МРТ органов брюшной полости и малого таза через 1 мес. (август 2021 г.) после операции и назначения устекинумаба между маткой и левым яичником был выяв-

лен жидкостный коллектор размером 35 мм. Между правым яичником и петлями кишки была выявлена маленькая жидкостная структура размерами 14 x 6 мм (рис. 3А). Никаких жалоб в это время больная не предъявляла. Лечение устекинумабом было продолжено в поддерживающем режиме: 90 мг 1 раз в 8 нед.

При контрольной МРТ в ноябре 2021 г., через 4,5 мес. после назначения устекинумаба, была отмечена положительная динамика: слева между маткой и яичником выявлено уменьшение жидкостного коллектора до 10 x 5 мм, справа между яичником и петлями кишки жидкостный коллектор не визуализировался (рис. 3Б).

По данным УЗИ тонкой кишки и дуплексного сканирования с цветным картированием признаков рецидива БК выше илеостомы не выявлено. При илеоскопии через стому дефектов слизистой оболочки не выявлено. Была обнаружена небольшая гиперемия слизистой оболочки. Жалоб больная не предъявляла. Лабораторные показатели в пределах нормы (табл.). Пациентка прибавила в весе. Стома функционировала нормально.

- **Рисунок 2.** МСКТ органов брюшной полости (А) и органов малого таза (Б) пациентки Т.
 ● **Figure 2.** MSCT of the female patient T.: A – abdominal CT scan, B – lesser pelvic CT scan



Красные стрелки – полостные образования, желтая стрелка – свищевой ход

- **Рисунок 3.** МРТ малого таза больной Т. от 18.08.2021 г. (А), от 30.11.2021 г. (Б)
 ● **Figure 3.** Lesser pelvis MRI scan of the female patient T. dated August 18, 2021 (A), dated November 30, 2021 (B)



ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данного клинического наблюдения была демонстрация недостаточной эффективности переключения ГИБП в рамках одного класса иФНО- α при потере ответа на первый препарат (адалимумаб) при тяжелом осложненном течении БК и необходимость своевременного переключения на ГИБП с другим механизмом действия в подобной клинической ситуации. Была показана эффективность устекинумаба даже в качестве препарата 4-й линии после неудачного лечения тремя иФНО- α (инфликсимабом, адалимумабом, цертолизумаба пэглом) у пациентки с тяжелой свищевой БК после множественных операций.

Следует отметить, что заболевание началось в детском возрасте, а в педиатрической практике зарегистрированы только 2 препарата класса иФНО- α (адалимумаб, инфликсимаб), цертолизумаба пэгол и другие ГИБП (ведолизумаб и устекинумаб) для лечения БК у детей не зарегистрированы, поэтому смена адалимумаба на инфликсимаб была вынужденной. Если бы речь шла о взрослом пациенте, то после первой неудачи с адалимумабом и тяжелом осложненном течении БК, с нашей точки зрения, следовало бы сразу перейти на лечение устекинумабом. Определенной ошибкой в ведении пациентки было назначение третьего препарата того же класса (цертолизумаба пэгол) уже в возрасте 18 лет при наличии свищей и абсцессов, прогрессирующих на фоне лечения инфликсимабом, однако эта мера также была вынужденной. Вопрос о назначении устекинумаба обсуждался, но получить препарат быстро не удалось по «немедицинским причинам» и в связи с пандемией. Необходимо отметить, что у пациентки заранее можно было прогнозировать осложненное течение БК, т. к. у нее изначально было несколько факторов негативного прогноза: детский возраст начала болезни, необходимость назначения ГКС в дебюте заболевания, пенетрирующий фенотип БК [3]. В подобном случае устекинумаб является единственным альтернативным вариантом лечения. У взрослого пациен-

та наличие дополнительных факторов плохого прогноза определило бы быстрый переход на устекинумаб после потери ответа на первый иФНО- α . К недостаткам ведения пациентки в данном случае следует отнести позднее начало лечения устекинумабом (по немедицинским причинам, не зависящим от рекомендации врачей).

Эффективность и безопасность устекинумаба при БК показана в различных клинических исследованиях. Так, в исследованиях UNITI-1 и UNITI-2 при применении поддерживающей терапии устекинумабом в дозе 90 мг каждые 8 или 12 нед. достигалась ремиссия, которая сохранялась к 44 нед. исследования у 66,7 и 56,4% пациентов соответственно по сравнению с 45,6% в группе плацебо [10–12]. В настоящее время нет четких критериев для выбора оптимальной последовательности ГИБП в первой и последующих линиях терапии БК. Согласно Российским рекомендациям по лечению БК все биологические препараты примерно одинаковы по эффективности, поэтому они с одинаковым успехом могут быть назначены в качестве терапии первой линии [3]. Аналогичное мнение изложено в европейских, британских и американских гайдлайнах: все имеющиеся в настоящее время ГИБП обладают, по-видимому, сопоставимой эффективностью в лечении воспалительной БК и имеют сходный профиль нежелательных явлений, поэтому выбор препарата зависит от его доступности, способа введения, предпочтений пациента и стоимости [5–7]. Британское общество гастроэнтерологов при выборе ГИБП рекомендует ориентироваться на способ введения, возможность мониторинга концентрации препарата при парентеральном введении, скорость ответа на индукционную терапию, потенциальную иммуногенность и потребность в комбинации с тиапуринами, безопасность, стабильность эффекта (долгосрочность терапии без потери ответа), стоимость терапии [6]. Исследование устекинумаба в рамках протокола IM-UNITI продемонстрировало достижение и сохранение ремиссии в течение трех лет у 43 и 38% пациентов средне-тяжелой и тяжелой БК, как бионаивных, так и не ответивших на терапию иФНО- α в поддерживающем

режиме каждые 8 или 12 нед. соответственно [12, 13]. Реальная практика подтвердила долгосрочную эффективность устекинумаба, что показал анализ национально-го испанского регистра ENEIDA (Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Definantes Genéticos y Ambientales) у пациентов с БК, получающих устекинумаб [14]. В этом исследовании 57 и 64% пациентов достигли ремиссии на 26-й и 52-й нед. соответственно. У больных, достигших ремиссии, нормализовался уровень фекального кальпротектина. Интересно отметить, что первичная неэффективность устекинумаба, изученная в исследовании Finuste, составила всего 9,7% [15].

Прямое сравнительное исследование устекинумаба и адалимумаба SEAVUE продемонстрировало сопоставимую эффективность препаратов по достижении конечных точек (клинической, эндоскопической, бесстероидной ремиссии) [16, 17]. При этом устекинумаб демонстрирует более высокий показатель «выживаемости терапии» по сравнению с адалимумабом [16]. Эти результаты подтверждают возможность использования устекинумаба в первой линии биологической терапии при БК, что возможно было бы целесообразно в случае, аналогичном нашему, но у взрослого пациента с факторами негативно-го прогноза.

Канадское исследование показало долгосрочное (как минимум, в течение одного года с последующим наблюдением до 3 лет) поддержание клинического, эндоскопического, радиологического ответа на фоне терапии устекинумабом у пациентов с БК. При этом стриктурирующий фенотип БК был ассоциирован с большим риском потери

ответа. При свищевом фенотипе риски потери ответа не были повышены [18].

Закономерно возникает вопрос о возможности назначения пациентке не устекинумаба, а ведолизумаба после потери ответа на иФНО-альфа (ингибитор интегрин-а4β7). Мы полагаем, что это было бы нецелесообразно. Безусловно, ведолизумаб может быть использован у больных БК в первой линии ГИБП [3, 5–7, 19], однако его эффективность во второй линии после потери ответа на иФНО-α (тем более, после трех иФНО-α) значимо ниже, чем у бионаивных пациентов [19]. В Израиле реальная практика показала, что у пациентов БК с неэффективностью иФНО, устекинумаб позволяет достичь более высоких показателей бесстероидной ремиссии и выживаемости терапии по сравнению с ведолизумабом [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай свидетельствует о возможности успешного применения устекинумаба в качестве препарата второй и последующих линий биологической терапии при потере ответа на другие ГИБП. На настоящий момент место каждого конкретного ГИБП в линейке терапии БК точно не определено, что связано с ограниченными знаниями о патогенезе заболевания и с недостатком прямых сравнительных исследований препаратов с разным механизмом действия.

Поступила / Received 04.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 18.04.2022
Принята в печать / Accepted 19.04.2022

Список литературы / References

- Huber S. (ed.) *New insights into inflammatory bowel disease*. InTech; 2016. 264 p. Available at: <https://www.intechopen.com/books/5204>.
- M'Koma A.E. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2013;6:33–47. <https://doi.org/10.4137/CGast.S12731>.
- Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Багненко С.Ф., Бакулин И.Г., Барышева О.Ю. и др. *Болезнь Крона: клинические рекомендации*. М.; 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1.
- Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Achkasov S.I., Bagnenko S.F., Bakulin I.G., Barysheva O.Yu. et al. *Crohn's disease: clinical guidelines*. Moscow; 2022. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1.
- Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Валуysikh E.Y. et al. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445–463. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>.
- Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alexeenko S.A., Baranovsky A.Y., Valuyssikh E.Y. et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–463. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>.
- Torres J., Bonovas S., Doherty G., Kucharzik T., Gisbert J.P., Raine P. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>.
- Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T., Hendy P.A., Smith P.J., Limdi J.K. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1–s106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>.
- Feuerstein J.D., Ho E.Y., Schmidt E., Singh H., Falck-Ytter Y., Sultan S. et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2496–2508. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.022>.
- Ben-Horin S., Chowers Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(9):987–995. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21366636/>.
- Халиф И.Л., Шапина М.В. Биологическая (антицитокиновая) терапия при болезни Крона: эффективность и потеря ответа. *Доказательная гастроэнтерология*. 2013;2(3):17–23. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21103196>.
- Khalif I.L., Shapina M.V. Biological (anti-cytokine) therapy of Crohn's disease: the effectiveness and the loss of response. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2013;2(3):17–23. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21103196>.
- Sandborn W.J., Rutgeerts P., Gasink C., Jacobstein D., Zou B., Johans J. et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(1):65–77. <https://doi.org/10.1111/apt.14794>.
- Rutgeerts P., Gasink C., Chan D., Lang Y., Pollack P., Colombel J.-F. et al. Efficacy of ustekinumab for inducing endoscopic healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1045–1058. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.035>.
- 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. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz110>.
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602773>.
- Iborra M., Beltrán B., Fernández-Clotet A., Iglesias-Flores E., Navarro P., Rivero M. et al. Real-world long-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(6):1017–1030. <https://doi.org/10.1111/apt.15958>.
- Af Björkstén C.-G., Ilus T., Hallinen T., Soini E., Eberl A., Hakala K. et al. Objectively assessed disease activity and drug persistence during ustekinumab treatment in a nationwide real-world Crohn's disease cohort.

- European J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(12):1507–1513. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001831>.
16. Irving P.M., Sands B.E., Hoops T., Izanec J.L., Gao L.L., Gasink C. et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in moderate-to-severe Crohn's disease: the SEAVUE study. *J Chron's Colits.* 2021;15(1 Suppl.):21–23. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab075.001>.
 17. Allez M., Lewis J.D., Hanauer S.B., Danese S., Irving P.M., Gasink C. et al. Impact of moderate-to-severe endoscopic disease criteria on endoscopic response, endoscopic remission, and deep remission in patients receiving ustekinumab or adalimumab in the SEAVUE study. *J Chron's Colits.* 2022;16(Suppl_1):i3792–i380. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab232.504>.
 18. Ma C., Fedorak R.N., Kaplan G.G., Dieleman L.A., Devlin S.M., Stern N. et al. Long-term Maintenance of Clinical, Endoscopic, and Radiographic Response to Ustekinumab in Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Real-world Experience from a Multicenter Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(5):833–839. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001074>.
 19. Dulai P.S., Singh S., Jiang X., Peerani F., Narula N., Chaudrey K. et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(8):1147–1155. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.236>.
 20. Shitrit A.B.-G., Ben-Ya'acov A., Siterman M., Waterman M., Hirsh A., Schwartz D. et al. Safety and effectiveness of ustekinumab for induction of remission in patients with Crohn's disease: A multicenter Israeli study. *United European Gastroenterology J.* 2020;8(4):418–424. <https://doi.org/10.1177/2050640620902956>.

Информация об авторах:

Макачук Павел Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; pashka_m79@mail.ru

Ломакина Екатерина Юрьевна, научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, 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, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; eabelous@yandex.ru

Дуброва Софья Эриковна, к.м.н., врач отделения лучевой диагностики, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; Dubrova.sofya@gmail.com

Information about the authors:

Pavel A. Makarchuk, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Gastroenterology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; pashka_m79@mail.ru

Ekaterina Yu. Lomakina, Researcher, Department of Gastroenterology and Hepatology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Kate-den@yandex.ru

Elena A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Gastroenterology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; eabelous@yandex.ru

Sofya E. Dubrova, Cand. Sci. (Med.), Radiologist of the X-ray Department, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Dubrova.sofya@gmail.com