

Эффективность и безопасность терапии устекинумабом у пациентов с болезнью Крона. Реальная клиническая практика

О.В. Князев^{1,2✉}, oleg7@bk.ru, А.В. Каграманова^{1,3}, А.А. Лишинская¹, И.А. Ли¹, Е.А. Сабельникова^{1,4}, А.Н. Демченко¹, Б.А. Нанаева², Е.Ю. Жулина^{1,3}, Н.В. Камзаракова¹, М.В. Чеботарева^{1,3}, Н.А. Фадеева^{1,3}, К.А. Никольская^{1,3}

¹ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

² Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салаяма Адия, д. 2

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

Резюме

Введение. Результаты регистрационных клинических исследований (КИ) и реальная клиническая практика не всегда коррелируют. Задача практических врачей найти оптимальные подходы к терапии болезни Крона, исходя из анализа КИ и данных реальной практики.

Цель. Сделать ретроспективную оценку эффективности и переносимости терапии УСТ у пациентов с БК средней и тяжелой степени в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Для оценки эффективности и безопасности УСТ включили в исследование 88 пациентов с БК. Среди пациентов мужчин – 48,9%, женщин – 51,1%, средний возраст составил 36,4 ± 4,8 года, длительность заболевания – 7,8 ± 2,1 года. 67,1% пациентов со средней степенью тяжести БК в форме илеоколита (82,9%), имеющих стенозирующую (26,1%) и пенетрирующую формы заболевания (50,0%). 95,4% пациентов – предшествующую иммуносупрессивную терапию.

Результаты. После индукционного введения УСТ клинический ответ и клиническая ремиссия в течение 8 нед. зафиксированы у 86 (97,7%) больных БК. Через 26 нед. клиническая ремиссия достигнута у 58 (65,9%), клинический ответ сохранялся у 28 (31,8%) пациентов с БК и у всех пациентов, ответивших на терапию УСТ. ИАБК снизился с 445,8 ± 50,4 до 134,6 ± 21,4 балла. Клинически значимое эндоскопическое улучшение – у 25 (40,3%) из 62 пациентов, эндоскопический ответ – у 14 (22,6%) пациентов, эндоскопическая ремиссия – у 18 (29,0%). Через 26 нед. ИЭАБК снизился с 7,8 ± 1,8 до 2,9 ± 1,2 баллов, через 52 нед. – с 445,8 ± 50,4 до 141,6 ± 28,2. Бесстероидная ремиссия у больных БК составила 68,2%. «Выживаемость» терапии УСТ составила 97,7 % через 1 год, 95,5% – через 2 года.

Выводы. Наблюдение продемонстрировало высокую эффективность препарата в индукционной и поддерживающей терапии в когорте больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами БК, резистентными к базисным и генно-инженерным биологическим препаратам.

Ключевые слова: болезнь Крона, биологическая терапия, воспалительные заболевания кишечника, реальная клиническая практика, устекинумаб

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Лишинская А.А., Ли И.А., Сабельникова Е.А., Демченко А.Н., Нанаева Б.А., Фадеева Н.А., Никольская К.А., Жулина Е.Ю., Камзаракова Н.В., Чеботарева М.В. Эффективность и безопасность терапии устекинумабом у пациентов с болезнью Крона. Реальная клиническая практика. *Медицинский совет.* 2022;16(15):105–116. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-105-116>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of ustekinumab therapy in patients with Crohn's disease. Real clinical practice

Oleg V. Knyazev^{1,2✉}, oleg7@bk.ru, Anna V. Kagramanova^{1,3}, Albina A. Lischinskaya¹, Irina A. Li¹, Elena A. Sabelnikova^{1,4}, Alexandra N. Demchenko¹, Bella A. Nanaeva², Elena Yu. Zhulina^{1,3}, Natalia V. Kamzarakova¹, Margarita V. Chebotareva^{1,3}, Nina A. Fadeeva^{1,3}, Karine A. Nikolskaya^{1,3}

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

² Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

³ Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

⁴ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. The results of registrational clinical trials (CTs) and real clinical practice do not always correlate. The task of practitioners is to find optimal approaches to the therapy of Crohn's disease, based on the analysis of clinical trials and real-world data.

Aim. To make a retrospective assessment of the efficacy and tolerability of UST therapy in patients with moderate to severe CD in real clinical practice.

Materials and methods. A total of 88 patients with CD were included in the study to evaluate the efficacy and safety of UST. Among the patients, men accounted for 48.9%, women – 51.1%, the average age was 36.4 ± 4.8 years, the disease duration was 7.8 ± 2.1 years. 67.1% of patients with moderate CD in the form of ileocolitis (82.9%) had a stenosing (26.1%) and penetrating (50.0%) form of the disease. 95.4% of patients received prior immunosuppressive therapy.

Results. After inductive therapy with UST, clinical response and clinical remission within 8 weeks were recorded in 86 (97.7%) patients with CD. After 26 weeks, 58 (65.9%) patients achieved clinical remission, 28 (31.8%) patients with CD and all patients who responded to UST therapy maintained clinical response. Crohn's Disease Activity Index (CDAI) decreased from 445.8 ± 50.4 to 134.6 ± 21.4 points. Clinically significant endoscopic improvement was reported in 25 (40.3%) of 62 patients, endoscopic response in 14 (22.6%) patients, endoscopic remission in 18 (29.0%). After 26 weeks, CDAI decreased from 7.8 ± 1.8 to 2.9 ± 1.2 points, after 52 weeks it decreased from 445.8 ± 50.4 to 141.6 ± 28.2 . Steroid-free remission in CD patients accounted for 68.2%. 1-year survival of UST therapy was 97.7%, 2-year survival was 95.5%.

Conclusions. The observation demonstrated the high efficacy of the drug in induction and maintenance therapy in the cohort of patients with severe to moderate CD resistant to disease-modifying and genetically engineered biological drugs.

Keywords: Crohn's disease, biological therapy, inflammatory bowel disease, real clinical practice, ustecinumab

For citation: Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lischinskaya A.A., Li I.A., Sabelnikova E.A., Demchenko A.N., Nanaeva B.A., Zhulina E.Yu., Kamzarakova N.V., Chebotareva M.V., Fadeeva N.A., Nikolskaya K.A. Efficacy and safety of ustecinumab therapy in patients with Crohn's disease. Real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(15):105–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-105-116>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1].

Болезнь Крона (БК) является прогрессирующим заболеванием, требующим регулярного контроля воспалительной активности и междисциплинарного подхода с привлечением врачей многих специальностей (гастроэнтерологов, колопроктологов, ревматологов, пульмонологов, фтизиатров и пр.). Заболевание в настоящее время не излечивается полностью ни после медикаментозного, ни после хирургического лечения. Это обстоятельство требует глубоких знаний дифференциальной диагностики, тщательного подхода к выбору терапии, а также мониторингу эффективности проводимых лечебных мероприятий.

Признание того, что хроническое и «нелеченое» воспаление (даже если оно протекает бессимптомно) в итоге приводит к неблагоприятным исходам заболевания, изменило подходы к терапии и мониторингу заболевания: в настоящее время признается, что раннее вмешательство и тщательный мониторинг могут предотвратить осложнения БК [2].

Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно повлияло на длительность ремиссии, частоту рецидивов и развитие осложнений БК. Внедрение их в лечебную практику позволило эффективнее преодолевать гормонорезистентность и гормоноза-

висимость БК, снизить риск развития рецидива, уменьшить частоту оперативных вмешательств, а также повысить качество жизни больных [3].

Всем пациентам с БК необходимо определять программную терапию на основании наличия предикторов агрессивного течения БК, протяженности и локализации воспаления в ЖКТ, тяжести текущей атаки, активности воспалительного процесса, наличия внекишечных проявлений и кишечных осложнений (стриктура, абсцесс, инфильтрат), длительности анамнеза, эффективности и безопасности ранее проводившейся иммуносупрессивной терапии, а также риска развития осложнений БК.

В настоящее время цели терапии соответствуют стратегии «лечение до достижения цели» («Treat to target») [4], включающей индукцию ремиссии и ее поддержание без ГКС, заживление слизистой оболочки кишки, профилактику осложнений, предупреждение операции. Дополнительными критериями эффективности проводимой терапии БК является трансмуральное заживление стенки кишки, гистологическая и иммунобиологическая ремиссия [4]. Актуальным вопросом терапии БК также является своевременное назначение хирургического лечения при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений.

Существует потребность в разработке новых видов лекарственных препаратов для лечения больных БК, которые позволили бы добиться быстрой индукции клинической ремиссии, снизить риск иммуногенности и иных побочных эффектов и иметь наименьшее число побочных эффектов [5].

В 2019 г. в России для препарата устекинумаб зарегистрировано новое показание – БК среднетяжелой и тяжелой степени. Препарат устекинумаб (УСТ) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой специфичностью к субъединице p40 ИЛ-12 и ИЛ-23. Блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая связывание p40 с рецептором ИЛ-12R- β 1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток.

Наличие актуальных клинических рекомендаций и зарубежных «гайдлайнов» во многом могут обосновать правильность выбора терапии, но не всегда могут полностью объяснить все возникшие вопросы, возникающие в процессе лечения больных ВЗК. Позиции доказательной медицины основываются на данных клинических исследований, имеющих достаточно репрезентативную выборку и проведенных с учетом всех требований GCP [6].

Однако клинические исследования, даже выполненные по самым высоким стандартам, далеко не всегда коррелируют с реальностью клинической практики. Дело в том, что пациент, участвующий в клиническом исследовании, во многом может рассматриваться как некий «идеальный» пациент, соответствующий достаточно внушительному списку критериев включения и, соответственно, благополучно избежавший не менее обширного списка исключений. Не случайно подбор необходимой когорты пациентов порой затягивается на годы, даже с учетом статуса международных мультицентровых исследований.

В полной мере данное утверждение касается и такого перспективного в терапии БК препарата, как устекинумаб. Однако в данном случае следует сделать акцент на то, что исследования устекинумаба охватывают значительно разнообразные группы больных. В обзоре F. D'Amico et al [7], предоставлен анализ исследований, проведенных с целью оценки эффективности применения различных дозировок и путей введения устекинумаба у различных категорий пациентов с болезнью Крона. В частности, рассмотрены как различные возрастные группы, так и подкожный и внутривенный пути введения, а также 4-, 8- и 12-недельный режимы введения. Отдельно рассмотрены возможности применения устекинумаба у беременных [8], педиатрических пациентов [9], у лиц, перенесших хирургическое вмешательство по поводу болезни Крона [10–12], а также лиц, имеющих внекишечные проявления заболевания [13]. В качестве критериев эффективности выступали как клинические проявления, так и эндоскопические и лабораторные показатели. Задачей обзора является анализ данных с целью подбора оптимального режима и дозы препарата у пациентов с БК средней и тяжелой формой течения, как принимавших ранее препараты биологической терапии, так и не принимавших их.

Важное значение имеет и переносимость терапии. В данном аспекте устекинумаб продемонстрировал преимущества перед другими биологическими препаратами. Устекинумаб представляет собой препарат, имеющий достаточно быстрый механизм действия, низкую иммуно-

генность и высокий профиль безопасности, что позволяет применять его в случае клинической активности заболевания для обеспечения быстрого терапевтического эффекта, а также в группах высокого риска, таких как лица пожилого возраста с множественными сопутствующими заболеваниями [14].

При сравнении эффективности устекинумаба с другими препаратами биологической терапии была продемонстрирована его большая эффективность. В частности, T. Townsend et al. [11] продемонстрировали, что устекинумаб в сравнении с ведализумабом обеспечивает более высокую долю ремиссии без приема стероидов у пациентов, рефрактерных к терапии ингибиторов ФНО- α .

Сопоставимый терапевтический эффект и профиль безопасности были продемонстрированы при сравнении устекинумаба и адалимумаба у пациентов, ранее не получавших терапию биологическими препаратами [11]. Наличие столь широкой доказательной базы с учетом всех вышеперечисленных групп пациентов, безусловно, служит важным подспорьем клиницисту, однако даже оно не может в полной мере ответить на все вопросы реальной практики гастроэнтеролога. Даже проведя очень большое количество клинических исследований, на что ни один из производителей не пойдет ни по экономическим, ни по временным параметрам, нет возможности предусмотреть все нюансы, возникающие при встрече с реальными пациентами, каждый из которых имеет уникальную историю течения заболевания, ответ на ранее проводимую терапию, коморбидность и массу других факторов, предусмотреть и учесть которые не представляется возможным в ходе проведения исследований.

Задачей данной статьи является попытка сопоставления данных клинических исследований с реальными случаями, встречающимися в практике гастроэнтеролога.

Настоящая работа представляет собой опыт применения препарата в ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы» у больных с тяжелой и среднетяжелой БК.

Целью настоящего исследования явилась ретроспективная оценка эффективности и переносимости терапии УСТ у пациентов с БК средней и тяжелой степени в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование является проспективным открытым. Для оценки эффективности и безопасности УСТ мы включили в исследование пациентов с БК, получавших лечение УСТ в отделении лечения ВЗК Московского клинического научно-практического центра имени А.С. Логинова ДЗМ не менее 6 мес. от начала терапии. Сбор соответствующих данных осуществляли с января 2020 по июль 2022 г.

Диагноз «БК» устанавливали на основании клинических, эндоскопических, рентгенологических и гистологических методов исследования. Исключали активный и латентный туберкулез.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с БК (n = 88)

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients with CB (n = 88)

Показатели	Значение
Пол (м/ж), n (%)	43 (48,9) / 45 (51,1)
Возраст, годы (M ± m)*	36,4 ± 4,8
Возраст на момент постановки диагноза, (M ± m)*	24,3 ± 8,6
Длительность заболевания, (M ± m)*	7,8 ± 2,1
Статус курильщика, n (%)	
Некурящие пациенты	55 (62,5)
Активные курильщики	14 (15,9)
Курильщики в прошлом	19 (21,6)
Оценка по индексу активности болезни Крона (ИАБК) на момент начала лечения, n (%)	0 (0,0)
150–300 баллов	
301–450 баллов	59 (67,1)
>450 баллов	29 (32,9)
Протяженность поражения, n (%)	10 (11,4)
Подвздошная кишка (L ₁)	
Толстая кишка (L ₂)	3 (3,4)
Илеоколит (L ₃)	73 (82,9)
Верхние отделы ЖКТ (L ₄)	2 (2,3)
Форма БК	
Люминальная (B ₁)	21 (23,9)
Стенозирующая без явлений кишечной непроходимости (B ₂)	23 (26,1)
Пенетрирующая (B ₃)	44 (50,0)
Наличие перианальных поражений, n (%)	
Наличие перианальных осложнений в анамнезе (ремиссия)	17 (19,3)
Перианальное поражение в стадии обострения	4 (4,5)
Предыдущие оперативные вмешательства	
Резекции	15 (17,0)
Перианальные вмешательства	3 (3,4)
Комбинированные вмешательства	2 (2,3)
Внекишечные проявления, n (%)	48 (52,3)
Всего	
Скелетно-мышечные поражения	32 (36,4)
Поражение кожи и слизистых	14 (15,9)
Другое	2 (2,3)

*Средняя ± стандартная ошибка.

В отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы» 88 больных с активной болезнью Крона получили препарат УСТ, которые наблюдались в отделении в период с января 2020 по июль 2022 г.

Были проанализированы следующие характеристики пациентов: пол, возраст пациента, возраст на момент постановки диагноза, длительность заболевания, тяжесть и протяженность БК, наличие кишечных осложнений, наличие и локализация внекишечных проявлений на момент начала терапии УСТ, наличие перианальных поражений и хирургических вмешательств (табл. 1), предшествующее лечение: терапия препаратами 5-АСК, иммуносупрессорами (ИС), глюкокортикостероидами (ГКС), биологическими препаратами, также их количество в анамнезе (табл. 2).

Большинство пациентов, включенных в исследование, имели длительный анамнез БК (более 5 лет) – 78,4%, 67,1% пациентов имели среднетяжелое и 32,9% – тяжелое

● **Таблица 2.** Характеристика терапии у пациентов с БК (n = 88) до включения в исследование

● **Table 2.** Characteristics of therapy in patients with CD (n = 88) prior to study enrolment

Показатели	Значение
5-АСК, n (%)	36 (40,9)
Иммуномодуляторы, n (%)	79 (89,8)
Кортикостероиды, n (%)	84 (95,4)
Стероидозависимость, n (%)	15 (17,0)
Стероидорезистентность, n (%)	4 (4,5)
Бионаивные, n (%)	11 (12,5)
ГИБП, n (%), в т. ч. Инфликсимаб Адалимуаб Цертолизумаб пэгол Ведолизумаб	77 (87,5) 48 (54,5) 27 (30,7) 14 (15,9) 8 (9,1)
Количество ГИБП в анамнезе, n (%)	
1	29 (32,9)
2	33 (37,5)
≥3	15 (17,1)
Применение в качестве противорецидивной терапии послеоперационной БК	20 (22,7)
Средняя продолжительность предшествующего лечения ГИБП (нед.)	62,4 (12–128)
Причина отмены предшествующей терапии ГИБП	
Первичная неэффективность	12 (13,6)
Вторичная неэффективность (потеря ответа)	61 (69,3)
Нежелательные явления	4 (4,5)

течение заболевания, у 82,9% заболевание носило форму илеоколита, у 48 (52,3%) пациентов имелись внекишечные проявления.

У подавляющего большинства пациентов показанием для назначения УСТ служили вторичная неэффективность или потеря ответа к генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП) – у 77 (87,5%) пациентов, 11 (12,5%) пациентов – бионаивные.

До начала исследования подавляющее большинство больных получали иммуносупрессоры (89,8%) и глюкокортикостероиды (95,4%), а также часть пациентов получали месалазины с высвобождением в дистальных отделах тонкой кишки с этилцеллюлозным покрытием (40,9%). В анамнезе ГИБП получали 77 (100%) пациентов. Три и более препаратов (анти-ФНО- α , антиинтегрин) получали 15 (17,1%) пациентов, два препарата – 33 (37,5%) пациента, у 29 (32,9%) пациентов УСТ был препаратом 2-й линии. У 11 (12,5%) пациентов не было предше-

щей терапией ГИБП, т. е. пациенты были бионаивные. В качестве предшествующей терапии чаще назначался инфликсимаб (ИФЛ) и адалимумаб (АДА), 48 (54,5%) и 27 (30,7%) пациентов получали эти препараты. Цертолизумаба пэгол (ЦЗП) и ведолизумаб (ВДМБ) использовали у 14 (15,9%) пациентов и у 8 (9,1%) пациентов с БК соответственно.

Эффективность оценивали по ответу на терапию в течение 1-й нед., поддержанию клинического ответа (8, 16, 26 и 52-я нед.), динамике эндоскопических показателей к 12-й и 52-й нед. терапии, длительному поддержанию ремиссии, заживлению свищей, по ответу на лечение в зависимости от сопутствующей и предшествующей терапии, бесстероидной ремиссии. Полный ответ на терапию включал исчезновение клинических симптомов заболевания, снижение индекса активности БК (ИАБК) менее 150 баллов и лабораторных показателей воспалительного процесса (СОЭ, СРБ). Частичный

● **Таблица 3.** Схема вычисления индекса активности болезни Крона (ИАБК) (по Бесту)

● **Table 3.** Pattern of calculation of Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (according to Best)

Критерии	Система подсчета	Коэффициент	Сумма баллов
Частота жидкого или кашицеобразного стула	Учитывается сумма дефекаций за 7 дней	X 2	=
Боли в животе: 0 – отсутствуют 1 – слабые 3 – сильные	Учитывается сумма баллов за 7 дней	x 5	=
Общее самочувствие: 0 – хорошее 1 – относительно удовлетворительное 2 – плохое 3 – очень плохое 4 – невыносимое	Учитывается сумма баллов за 7 дней	x 7	=
Другие симптомы (внекишечные или кишечные осложнения) • артрит или артралгия • ирит или увеит • узловатая эритема • гангренозная пиодермия • афтозный стоматит • анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) • другие свищи	Каждый из существующих пунктов умножается на коэффициент	x 20	=
Лихорадка $\geq 37,5$ °C	Учитывается сумма эпизодов лихорадки за 7 дней	X 20	=
Применение симптоматических антидиарейных препаратов		x 30	=
Резистентность мышечной стенки живота (или пальпируемый инфильтрат): 0 – отсутствует 1 – сомнительная 2 – отчетливая	Оценка производится однократно в момент осмотра	x 10	=
Гематокрит: 47 минус показатель больного (для мужчин) 42 минус показатель больного (для женщин)	Учитывается разница между нормальным уровнем и показателем больного (с учетом знака «+» или «-»)	x 6	=
Масса тела в кг	«1» минус масса тела, кг/нормальная масса тела, кг (избыточная масса тела вычитается, недостаточная – прибавляется)	x 100	=
Итого			Общее число баллов

<150 баллов – неактивная болезнь Крона (клиническая ремиссия), 150–300 баллов – легкая атака, 301–450 баллов – среднетяжелая атака, >450 – тяжелая атака.

ответ характеризовался существенным уменьшением клинических симптомов и лабораторных показателей воспаления, снижением ИАБК не менее 100 баллов от исходного (табл. 3).

Эндоскопический ответ оценивался по простому индексу эндоскопической активности БК (ИЭАБК/SES-CD), который основан на оценке выраженности 4 эндоскопических признаков в баллах от 0 до 3 в 5 илео-толстокишечных сегментах (табл. 4) [15]. Подсчитывается сумма баллов в каждом из 5 обследованных сегментов кишечника (илеум, правая половина толстой кишки, поперечно-ободочная кишка, левые отделы и прямая кишка) и окончательный расчет производится по формуле: SES-CD = сумма всех баллов $\times 1,4$ $\times$ (количество пораженных участков).

Степень тяжести БК оценивали по критериям российской группы по изучению ВЗК [16].

У пациентов, ранее получавших терапию ГИБП (ИФЛ, АДА, ЦЗП, ВЕДБ), прекращение терапии связывали с тремя причинами:

Первичная неэффективность – отсутствие ответа после проведения индукционного курса.

Вторичная неэффективность – потеря ответа, наступившая после первоначального положительного эффекта, несмотря на попытки оптимизации дозы путем сокращения интервала между введениями или ее увеличения в 2 раза.

Нежелательные явления: аллергическая реакция, инфекционные осложнения или иная непереносимость на введение ГИБП.

Пациентам с болезнью Крона рекомендовано однократное, инициирующее терапию внутривенное введение препарата УСТ в дозе, рассчитанной на основании массы тела (табл. 5).

Через 8 нед. после введения инициирующей дозы препарат УСТ вводится подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для подкожного введения используется препарат УСТ в лекарственной форме раствор для подкожного введения.

Согласно инструкции по медицинскому применению, пациенты, которые теряют ответ на лечение при дозировании каждые 12 нед., могут воспользоваться увеличением частоты дозирования каждые 8 нед.

Критерии оценки лечения:

- быстрый клинический ответ (уменьшение или исчезновение клинических симптомов) в течение недели,
- ранний клинический ответ (динамика клинических симптомов и эндоскопической картины и внекишечных проявлений после индукционного курса на 8-й нед. лечения) – снижение ≥ 100 баллов от исходного ИАБК,
- клиническая ремиссия, отсутствие симптомов БК (соответствует значению ИАБК <150),
- достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении 52 нед. после начала терапии,
- эндоскопическая ремиссия – соответствие значению упрощенного эндоскопического индекса тяжести БК (SES-CD ≤ 3) через 26 и 52 нед. от начала терапии,
- бесстероидная ремиссия – отмена терапии ГКС без повторного назначения в течение 4 нед. у пациентов, исходно получающих ГКС,
- «выживаемость» терапии – период времени от начала лечения препаратом до его окончания по причине утраты терапевтического эффекта либо в связи с развитием непереносимости.

Исследование «Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов с болезнью Крона в реальной клинической практике» было согласовано с локальным этическим комитетом МКНЦ им. А.С. Логинова. Пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

● **Таблица 5.** Иницирующая доза препарата УСТ (внутривенное введение)*

● **Table 5.** Starting dose of UST (intravenous administration)*

Масса тела пациента на момент введения препарата	Доза	Количество флаконов препарата УСТ, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг
<55 кг	260 мг	2
>55 кг – ≤ 85 кг	390 мг	3
>85 кг	520 мг	4

*Рекомендованная доза (около 6 мг/кг).

● **Таблица 4.** Сокращенный индекс эндоскопической активности БК (ИЭАБК/SES-CD)

● **Table 4.** Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)

Показатель	0	1	2	3
Наличие язв	Нет	Афтоидные язвы (d 0,1–0,5 см)	Глубокие язвы (d 0,5–2 см)	Обширные крупные язвы (d > 2 см)
Протяженность поражения	Нет	<10%	10–30%	>30%
Наличие сужений	Нет	Одно, проходимо	Несколько, проходимы	Непроходимы для аппарата
Число пораженных сегментов	Нет (0)	Не менее одного пораженного сегмента (ввести число)		

Примечание. Эндоскопическая ремиссия – SES-CD ≤ 3 .
Эндоскопический ответ – снижение SES-CD на $\geq 50\%$ от исходного.
Полное заживление слизистой оболочки – отсутствие изъязвлений.

Статистическая обработка

Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 24.0. Анализ качественных параметров проводился по частотам встречаемости. Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики: среднее (Mean), стандартная ошибка среднего (Std. Error).

В качестве количественных показателей оценивали среднее и стандартное отклонение, или среднее и диапазон, или интерквартильный диапазон показателей без нормального распределения. Качественные показатели оценивались в процентах и с помощью доверительного интервала 95%. Проведены унивариантный и мультивариантный анализы предикторов ответа, при необходимости выполнялась логистическая регрессия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический ответ

Пациентам с БК, как биоинавным, так и имевшим предшествующую терапию ГИБП, был назначен УСТ в индукционной дозе 260–390 мг внутривенно капельно. Ранний ответ на терапию УСТ оценивался в течение 1-й нед. Быстрый клинический ответ на 3-й день лечения, характеризующийся урежением частоты стула, уменьшением интенсивности абдоминального болевого синдрома и улучшением общего самочувствия, был отмечен у 69 (78,4%) из 88 пациентов, включенных в исследование. Скорость достижения клинического ответа коррелирует с данными, полученными при анализе опросников пациентов, включенных в исследование UNITI-1: к концу 1-й нед. терапии статистически значимо ниже были показатели частоты стула и улучшение общего самочувствия у пациентов, получавших УСТ, по сравнению с пациентами с БК, получавшими плацебо [17].

После индукционного введения УСТ у 36 (40,9%) пациентов в течение 1-й нед. отмечено снижение ИАБК более чем на 100 баллов (улучшение общего самочувствия, уменьшение частоты стула, уменьшение интенсивности абдоминального болевого синдрома, уменьшение патологических примесей в кале), зарегистрированы нормальные или субнормальные лабораторные показатели (СОЭ, СРБ, гемоглобин, ФКП) активности воспалительного процесса.

К концу 8-й нед. терапии у 46 (52,3%) пациентов была отмечена клиническая ремиссия по ИАБК, 40 (45,4%) пациентов достигли показателей клинического ответа, у 2 (2,3%) – не выявлено положительной динамики. В связи с отсутствием ответа на проводимую терапию (сохраняющаяся диарея, абдоминальный болевой синдром, анемия, лейкоцитоз, сохраняющийся высокий уровень СРБ, СОЭ и прокальцитонина и ФКП) пациентам были назначена терапия ГКС, антибактериальная терапия, в последующем выполнено хирургическое вмешательство.

Таким образом, показатели клинического ответа и клинической ремиссии в течение 8 нед. зафиксированы у 86 (97,7%) больных БК, получивших внутривенный индукционный курс УСТ.

Клиническая ремиссия

Вторичная конечная точка – через 26 нед.

У 12 из 40 пациентов, достигших клинического ответа к 16-й нед. от момента введения УСТ, отмечено увеличение частоты стула, консистенция стула 6-го типа по Бристольской шкале. Следует отметить, что пациенты, у которых отмечено «ускользание» терапевтического ответа, имели перед назначением УСТ тяжелую форму БК в форме илеоколита и уже получали 2 или 3 ГИБП. 7 пациентов курили, что также является неблагоприятным фактором течения БК и ответа на терапию.

В связи с чем было принято решение о сокращении интервалов между повторными введениями УСТ с 12 до 8 нед. После введения УСТ не через 12, а через 8 нед. после первой подкожной инъекции УСТ в дозе 90 мг клиническая картина заболевания улучшилась у всех пациентов – частота стула нормализовалась, консистенция стула 4–5-го типа по Бристольской шкале.

Через 26 нед. клиническая ремиссия достигнута у 58 (65,9%), клинический ответ сохранялся у 28 (31,8%) пациентов с БК.

Через 26 нед. у всех пациентов, ответивших на терапию УСТ, ИАБК в группе снизился в среднем с $445,8 \pm 50,4$ до $134,6 \pm 21,4$ баллов.

Динамика основных лабораторных показателей представлена в табл. 6.

Таким образом, клинический ответ и клиническая ремиссия через 26 нед. от проведения индукционного курса УСТ сохранялись у 86 (97,7%) пациентов, как у биоинавных, так и у получивших предшествующую терапию одним или несколькими ГИБП.

Эндоскопическая ремиссия в объединенной группе пациентов

Большинство пациентов с клинической ремиссией на 26-й нед. достигли также улучшения эндоскопической картины со стороны слизистой оболочки кишки различной степени. Через 26 нед. от индукционного курса УСТ эндоскопическое исследование было проведено 62 (70,5%) пациентам.

Клинически значимое эндоскопическое улучшение (SES-CD уменьшение ≥ 3 от исходного уровня) зарегистрировано у 25 (40,3%) из 62 пациентов, которым выполнено эндоскопическое исследование. Клинически значимый эндоскопический ответ (SES-CD уменьшение $\geq 50\%$ от исходного уровня) – у 14 (22,6%) пациентов. Клинически значимая эндоскопическая ремиссия (SES-CD общая сумма баллов ≤ 2) и заживление слизистой (полное отсутствие язв) достигнуто у 18 (29,0%) и у 7 (11,3%) пациентов соответственно. Через 26 нед. ИЗАБК снизился от $7,8 \pm 1,8$ исходных баллов до $2,9 \pm 1,2$ баллов (табл. 6).

Вторичная конечная точка – через 52 нед.

Через 52 нед. от проведения индукционного курса УСТ у 13 пациентов на фоне поддерживающей терапии – одно введение в 12 нед. – в период наблюдения с 36-й по 52-ю нед. от момента введения УСТ отмечено «ускользание» эффекта терапии – ухудшение общего

● **Таблица 6.** Динамика клинико-лабораторных показателей через 26 нед. от начала терапии устекинумабом
 ● **Table 6.** Changes in clinical and laboratory findings at 26 weeks after the start of ustekinumab therapy

№ п/п	Показатели	До начала терапии	Через 26 нед. от начала терапии	Через 52 нед. от начала терапии	p
1.	ИАБК, баллы*	445,8 ± 35,4	134,6 ± 21,4	141,6 ± 28,2	p < 0,05
2.	ИЗАБК, баллы*	7,8 ± 1,8	2,9 ± 1,2	3,3 ± 1,1	p < 0,05
3.	Гемоглобин, г/л*	100,1 ± 10,7	121,3 ± 6,9	123,5 ± 7,1	p < 0,05
4.	Лейкоциты, ×10 ⁹ /л*	14,1 ± 2,4	7,4 ± 1,3	7,8 ± 1,4	p < 0,05
5.	Тромбоциты, ×10 ⁹ /л*	584,4 ± 81,1	251,0 ± 38,3	288,0 ± 40,1	p < 0,05
6.	СОЭ, мм/ч*	26,7 ± 2,9	17,5 ± 2,8	18,5 ± 3,8	p < 0,05
7.	СРБ, мг/л*	39,8 ± 4,6	6,4 ± 1,8	7,9 ± 3,8	p < 0,05
8.	Сывороточное железо, мкмоль/л*	6,3 ± 1,2	13,4 ± 2,2	12,8 ± 3,2	p < 0,05
9.	Фекальный кальпротектин, мкг/гр*	1682,8 ± 244,5	555,0 ± 41,1	435,0 ± 27,3	p < 0,05

* Средняя ± стандартная ошибка.

самочувствия, увеличение частоты стула, консистенция стула 5–6-го типа по Бристольской шкале. В связи с чем было принято решение о сокращении интервалов между повторными введениями УСТ с 12 до 8 нед., а в двух случаях – до 4 нед.

У 2 (2,3%) пациентов не было ответа на оптимизацию терапии УСТ – нарастала диарея, абдоминальная боль, анемия, лейкоцитоз, уровень СРБ, в связи с чем пациентам была назначена терапия ГКС, антибактериальная терапия. Пациенты, не ответившие на терапию УСТ, имели тяжелую форму БК, оперативные вмешательства, перианальные поражения, внекишечные проявления, получили 4 ГИБП (три анти-ФНО-α и анти-интегриновый препарат).

За 52 нед. наблюдения 23 (26,1%) пациентам потребовалась оптимизация поддерживающей терапии: 21 пациенту с БК с интервалом 8 нед. и двум пациентам с интервалом 4 нед., 2 пациента (2,3%) потеряли ответ на терапию УСТ.

Через 52 нед. у пациентов, ответивших на терапию УСТ, ИАБК в группе снизился в среднем с исходных 445,8 ± 50,4 до 141,6 ± 28,2 баллов.

Таким образом, за год наблюдения у 68 (77,3%) пациентов сохранялась клиническая и клинико-эндоскопическая ремиссия БК, у 16 (18,2%) пациентов сохранялся клинический ответ (снижение ≥ 100 баллов от исходного ИАБК, но ИАБК >150 баллов), 4 (4,5%) пациента имели первичную неэффективность или вторичную потерю ответа на терапию УСТ (рис. 1).

Через 52 нед. от момента индукционного введения УСТ эндоскопическое исследование было проведено 82 (93,2%) пациентам. У большинства пациентов с улучшением эндоскопических показателей на 26-й нед. к 52-й нед. достигли дальнейшего улучшения эндоскопической картины.

Клинически значимое эндоскопическое улучшение (SES-CD уменьшение ≥ 3 от исходного уровня) на 52-й нед. зарегистрировано у 20 (24,4%) из 82 пациентов, которым выполнено эндоскопическое исследование.

Клинически значимый эндоскопический ответ (SES-CD уменьшение ≥ 50% от исходного уровня) – у 8 (9,7%) пациентов. Клинически значимая эндоскопическая ремиссия (SES-CD общая сумма баллов ≤ 2) и заживление слизистой (полное отсутствие язв) достигнуто у 28 (34,1%) и у 12 (14,6%) пациентов соответственно. Через 52 нед. ИЗАБК снизился от 7,8 ± 1,8 исходных баллов до 3,3 ± 1,1 баллов.

При сравнении показателей улучшения эндоскопической картины среди больных, получающих УСТ с интервалом 12 и 8 нед., выявлены следующие закономерности. Клинически значимая эндоскопическая ремиссия (SES-CD общая сумма баллов ≤ 2) установлена у 16 пациентов с интервалом введения УСТ 8 нед. (n = 23) и 12 – в группе пациентов 12 нед. (n = 61) (ОШ – 9,333; 95% ДИ 3,139–

● **Рисунок 1.** Клинические результаты терапии УСТ через 52 нед.

● **Figure 1.** Clinical results of ustekinumab therapy after 52 weeks



27,751; χ^2 – 18,710; $p < 0,001$). Заживление слизистой (полное отсутствие язв) достигнуто у 7 пациентов с интервалом введения УСТ 8 нед. ($n = 23$) и у 5 в группе пациентов с интервалом введения 12 нед. ($n = 61$) (ОШ – 4,900; 95% ДИ 1,369–17,537; χ^2 – 6,746; $p < 0,05$).

Бесстероидная ремиссия

За весь период наблюдения из 88 (100%) больных БК, получавших УСТ, не ответили на терапию (первичная неэффективность и вторичная потеря ответа) 4 (4,5%) пациента. Оптимизированная терапия с интервалом 8 или 4 нед. потребовалась у 23 (26,1%) пациентов, получавших ранее анти-ФНО- α -препараты. У бионаивных пациентов оптимизация терапии не потребовалась. Все пациенты на момент инициации получали ГКС в средней терапевтической дозе 40 мг. После индукционного курса УСТ преднизолон был отменен у 62 (70,5%) пациентов, ответивших на лечение. Все пациенты в течение 12 мес. терапии достигли клинической или клинко-эндоскопической ремиссии (индекс SES-CD ≤ 3).

Повторное назначение ГКС по поводу обострения заболевания или «ускользания» ответа на УСТ потребовалось у 6 (6,8%) из 62 пациентов. Таким образом, бесстероидная ремиссия у больных БК, получающих УСТ в течение 12 мес., в реальной клинической практике составляет 68,2%.

Внекишечные проявления

Внекишечные проявления БК до начала терапии УСТ были отмечены у 48 (52,3%) из 88 пациентов. У большинства пациентов, имеющих внекишечные проявления, у 32 (36,4%) имелись скелетно-мышечные проявления (артралгии, периферические артриты, аксиальные поражения), у 14 (15,9%) пациентов имели место поражения кожи и слизистых, у двух пациентов (2,3%) – заболевание печени, аутоиммунный гепатит. На 8-й нед. терапии уменьшение симптомов суставных проявлений отмечено у 22 (68,8%) из 32 пациентов, регресс признаков поражения кожи и слизистых у 6 (42,8%) из 14 пациентов, без динамики – у 10 (20,8%) и 8 (16,7%) пациентов из 48, имевших ВКП, соответственно. Таким образом, регресс внекишечных проявлений зафиксирован у 28 (53,8%) пациентов с БК.

К 26-й нед. положительная динамика, характеризующаяся уменьшением болевого суставного синдрома и кожных проявлений, наблюдалась уже у 81,2% пациентов (39 из 48), имеющих ВКП (рис. 2).

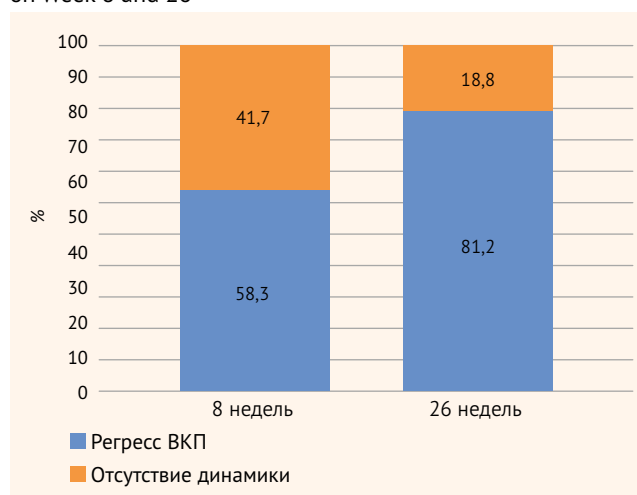
Утяжеления симптомов внекишечных проявлений любой локализации не наблюдалось ни у одного пациента.

«Выживаемость» терапии УСТ у пациентов с болезнью Крона

Через 24 мес. от начала терапии УСТ из 84 (100%) пациентов, которые достигли клинической и клинко-эндоскопической ремиссии, а также клинического ответа, у 2 (2,4%) из 84 произошел рецидив заболевания, потребовавший назначения ГКС. Эти два пациента относились к группе небинаивных больных БК, не достигших

● **Рисунок 2.** Динамика внекишечных проявлений на 8-й и 26-й нед.

● **Figure 2.** Changes in extraintestinal manifestations on Week 8 and 26



клинко-эндоскопической ремиссии через 24 нед., и которым потребовалась оптимизированная терапия УСТ. Таким образом, через 2 года терапии УСТ клиническая и клинко-эндоскопическая ремиссия БК сохранялась у 84 (95,5%) пациентов из 88, включенных в аналитическую группу.

Кумулятивный эффект «выживаемости» лечения УСТ при БК составил 97,7% – через 6 мес. и сохранялся в течение года, 95,5% – через 2 года.

Основной и единственной причиной отмены УСТ у пациентов с БК явилась потеря ответа на терапию и ни в одном случае – НЯ.

Двадцать три (27,4%) пациента из 84 получают поддерживающую терапию по оптимизированной схеме более 24 мес.

На фоне длительной поддерживающей терапии УСТ ни в одном случае не было НЯ, которые потребовали отмены препарата.

Наилучшие результаты – достижение и поддержание клинко-эндоскопической, бесстероидной ремиссии, регресс внекишечных проявлений – зарегистрированы у бионаивных пациентов, что позволяет рекомендовать УСТ в качестве препарата первой линии у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением БК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение эффективности терапии ГИБП остается серьезной проблемой в клинической практике, особенно у небинаивных пациентов. В ряде исследований показано, что оптимизация биологической терапии за счет уменьшения интервалов дозирования приводит к восстановлению ответа у пациентов, получавших антагонисты ФНО- α и ведолизумаб.

Предыдущие зарубежные исследования, в которых сообщалось об эффективности устекинумаба при БК, описывали небольшую подгруппу пациентов, которым была проведена оптимизация дозы препарата. В испанском

исследовании, в которое включены 116 пациентов, получавших УСТ при рефрактерной БК, авторы сообщили об 11 пациентах, которым была проведена оптимизация терапии, и установили, что у 8 (73%) пациентов восстановился ответ на терапию [18]. В другом исследовании из 104 пациентов с БК, получавших УСТ, 17 (16,3%) пациентов потребовалась оптимизация терапии, и ответ был восстановлен у 9 из 17 (52,9%) пациентов [18]. Однако в обеих работах сообщалось только о клиническом ответе в небольшой подгруппе пациентов, получивших оптимизированную терапию УСТ, и не было предоставлено никаких данных об инструментальных и/или лабораторных методах, используемых для количественной оценки клинического ответа.

Первое исследование, в котором сообщалось о результатах эффективности терапии у пациентов, получавших устекинумаб каждые 4 нед., опубликовано в 2021 г. [19]. В исследовании показано, что уменьшение интервалов до 4 нед. было безопасным и привело к значительному улучшению как клинических, так и биологических показателей активности заболевания.

Сопоставимый терапевтический эффект, но более высокая приверженность терапии вследствие меньшей частоты НЯ и профиль безопасности были продемонстрированы при сравнении устекинумаба и адалимумаба у пациентов, ранее не получавших терапию биологическими препаратами [14].

Данные наблюдений в условиях реальной клинической практики, опубликованные в настоящее время, не позволяют провести полноценное сравнение с нашим анализом в связи с недостаточностью анализируемых

параметров эффективности индукционного и поддерживающего курса УСТ, малым количеством пациентов, а также отсутствием нежелательных явлений в нашем аналитическом исследовании [20]. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют отнести устекинумаб к препарату выбора у пациентов со средней и тяжелой степенью БК как получавших, так и не получавших ранее препараты биологической терапии. Однако для достижения наилучшего результата следует применять персонализированный подход к каждому пациенту в подборе как дозировки, так и схемы введения препарата.

ВЫВОДЫ

Устекинумаб, как первый зарегистрированный для терапии БК и ЯК препарат в классе ингибиторов ИЛ12/23, представляет собой новую перспективную альтернативу в лечении БК. В целом препарат характеризовался хорошей переносимостью. Ни в одном случае не отмечено появлений нежелательных явлений, которые могли бы послужить причиной отмены препарата.

Наше клиническое наблюдение на группе больных БК, как и предшествующие многоцентровые исследования, проводимые в мире, показали высокую эффективность препарата в индукционной и поддерживающей терапии в когорте больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами БК, в т. ч. резистентными к базисным и генно-инженерным биологическим препаратам [21–23].

Поступила / Received 15.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2022
Принята в печать / Accepted 08.09.2022

Список литературы / References

- Хатков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., Михайлянц Г.С., Атрощенко А.О., Ручкина И.Н. *Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга*. М.: Вита-пресс; 2017. 120 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29999936&ysclid=l7sxt3mzsz917741156>.
- Khatkov I.E., Parfenov A.I., Knyazev O.V., Mikhaylants G.S., Atroschenko A.O., Ruchkina I.N. *Inflammatory bowel diseases in the practice of a therapist and surgeon*. Moscow: Vita-press; 2017. 120 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29999936&ysclid=l7sxt3mzsz917741156>.
- Torres J., Bonovas S., Doherty G., Kucharzik T., Gisbert J.P., Raine T. 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>.
- Князев О.В., Чурикова А.А. Антицитокиновая терапия и качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;(2):17–23. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatelnaya-gastroenterologiya/2014/2/162305-22602015023>.
- Knyazev O.V., Churikova A.A. Anti-cytokine therapy and the quality of life in the patients presenting with inflammatory intestinal disorders. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2014;(2):17–23. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatelnaya-gastroenterologiya/2014/2/162305-22602015023>.
- Turner D., Ricciuto A., Lewis A., D'Amico F., Dhaliwal J., Griffiths A.M. 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(5):1570–1583. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>.
- Yanai H., Hanauer S.B. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):685–698. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.103>.
- Bamias G., Cominelli F. Exploring the Early Phase of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(12):2469–2480. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.023>.
- D'Amico F., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Ustekinumab in Crohn's Disease: New Data for Positioning in Treatment Algorithms. *J Crohns Colitis*. 2022;16(2 Suppl.):ii30–ii41. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac011>.
- Mahadevan U., Long M.D., Kane S.V., Roy A., Dubinsky M.C., Sands B.E. et al. Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to biologics and thiopurines among women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2021;160(4):1131–1139. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.038>.
- Rosh J.R., Turner D., Griffiths A., Cohen S.A., Jacobstein D., Adedokun O.J. et al. Ustekinumab in paediatric patients with moderately to severely active Crohn's disease: pharmacokinetics, safety, and efficacy results from UNISTAR, a phase 1 study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(11):1931–1942. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab089>.
- Tursi A., Mocci G., Picchio M., Elisei W., Maconi G. Letter: ustekinumab for the treatment of post-surgical and refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(7):859–860. <https://doi.org/10.1111/apt.16281>.
- Townsend T., Razanskaite V., Dodd S., Storey D., Michail S., Morgan J. et al. Comparative effectiveness of ustekinumab or vedolizumab after one year in 130 patients with anti-TNF-refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1341–1352. <https://doi.org/10.1111/apt.16057>.
- Yanai H., Kagramanova A., Knyazev O., Sabino J., Haenen S., Mantzaris G.J. et al. Endoscopic Postoperative Recurrence In Crohn's Disease After Curative Ileocecal Resection With Early Prophylaxis By Anti-Tnf, Vedolizumab Or Ustekinumab: A Real-World Multicenter European Study. *J Crohns Colitis*. 2022;jjac100. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac100>.
- Narula N., Aruljothay A., Wong E.C.L., Homenauth R., Alshahrani A.A., Marshall J.K., Reinisch W. The impact of ustekinumab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease: a post hoc analysis of the UNITI studies. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(5):581–589. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12094>.

14. Sands B.E., Irving P.M., 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: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet*. 2022;399(10342):2200–2211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00688-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00688-2).
15. Daperno M., D'Haens G., Van Assche G., Baert F., Bulois P., Maunoury V. et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):505–512. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(04\)01878-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(04)01878-4).
16. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона (проект). *Колопроктология*. 2020;(2):8–38. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>.
Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A. et al. Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktologia*. 2020;(2):8–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>.
17. Khorrami S., Ginard D., Marín-Jiménez I., Chaparro M., Sierra M., Aguas M. et al. Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(7):1662–1669. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000842>.
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. Ollech J.E., Normatov I., Peleg N., Wang J., Patel S.A., Rai V. et al. Effectiveness of Ustekinumab Dose Escalation in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(1):104–110. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.035>.
20. Шапина М.В., Нанаева Б.А., Варданян А.В. Эффективность и безопасность устекинумаба при болезни Крона (обзор литературы). *Колопроктология*. 2019;18(3):119–130. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-119-130>.
Shapina M.V., Nanaeva B.A., Vardanyan A.V. Efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease (review). *Koloproktologia*. 2019;18(3):119–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-119-130>.
21. 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>.
22. 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>.
23. Rutgeerts P., Gasink C., Chan D., Lang Y., Pollack P., Colombel J.F. et al. Efficacy of ustekinumab for induction and maintenance of histological healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1045–1058. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.035>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Князев О.В., Каграманова А.В.

Концепция и дизайн исследования – Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А., Ли И.А.

Написание текста – Князев О.В., Каграманова А.В., Сабельникова Е.А., Лищинская А.А., Ли И.А.

Сбор и обработка материала – Демченко А.Н., Нанаева Б.А., Фадеева Н.А., Никольская К.А., Жулина Е.Ю., Камзаракова Н.В., Чеботарева М.В.

Обзор литературы – Нанаева Б.А., Фадеева Н.А.

Перевод на английский язык – Каграманова А.В.

Анализ материала – Никольская К.А., Жулина Е.Ю., Камзаракова Н.В., Чеботарева М.В.

Статистическая обработка – Демченко А.Н., Чеботарева М.В., Камзаракова Н.В.

Редактирование – Князев О.В., Каграманова А.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Князев О.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Oleg V. Knyazev, Anna V. Kagramanova

Study concept and design – Oleg V. Knyazev, Anna V. Kagramanova, Albina A. Lischinskaya, Irina A. Li

Text development – Oleg V. Knyazev, Anna V. Kagramanova, Elena A. Sabelnikova, Albina A. Lischinskaya, Irina A. Li

Collection and processing of material – Alexandra N. Demchenko, Bella A. Nanaeva, Nina A. Fadeeva, Karine A. Nikolskaya, Elena Yu. Zhulina,

Natalia V. Kamzarakova, Margarita V. Chebotareva

Literature review – Bella A. Nanaeva, Nina A. Fadeeva

Translation into English – Anna V. Kagramanova

Material analysis – Karine A. Nikolskaya, Elena Yu. Zhulina, Natalia V. Kamzarakova, Margarita V. Chebotareva

Statistical processing – Alexandra N. Demchenko, Margarita V. Chebotareva, Natalia V. Kamzarakova

Editing – Oleg V. Knyazev, Anna V. Kagramanova

Approval of the final version of the article – Oleg V. Knyazev

Информация об авторах:

Князев Олег Владимирович, д.м.н., заведующий отделением воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; профессор научно-образовательного отдела, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салая Адиля, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>; SPIN-код: 3268-0360; oleg7@bk.ru

Каграманова Анна Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ведущий специалист организационно-методического отдела по колопроктологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>; SPIN-код: 4086-6745; kagramanova@me.com

Лищинская Альбина Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>; SPIN-код: 9369-9674; albina@inbox.ru

Ли Ирина Алексеевна, д.м.н., врач-гастроэнтеролог отделения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-9508-7502>; SPIN-код: 6336-3049; li@mknc.ru

Сабельникова Елена Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по науке, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7519-2041>; SPIN-код: 4504-2018; e.sabelnikova@mknc.ru

Демченко Александра Николаевна, младший научный сотрудник отделения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; SPIN-код: 7199-3201; alexandradem35@gmail.com

Нанаева Белла Александровна, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2; SPIN-код: 6336-3049; nanaeva1987@mail.ru

Жулина Елена Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник отделения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ведущий специалист организационно-методического отдела по гастроэнтерологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9; SPIN-код: 4613-1925; e.zhulina@mknc.ru

Камзаракова Наталья Викторовна, младший научный сотрудник отделения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; n.kamzarakova@mknc.ru

Чеботарева Маргарита Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории функциональной диагностики заболеваний пищевода и желудка, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; статистик организационно-методического отдела по гастроэнтерологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-0175-4328>; SPIN-код: 8992-6399; m.chebotareva@mknc.ru

Фадеева Нина Александровна, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ведущий специалист организационно-методического отдела по гастроэнтерологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-0524-2514>; SPIN-код: 6047-7590; chuevana@mail.ru

Никольская Карина Аксельевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; заведующий организационно-методическим отделом по гастроэнтерологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-1477-888X>; SPIN-код: 3011-5504; k.nikolskaya@mknc.ru

Information about the authors:

Oleg V. Knyazev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Professor of the Research and Educational Department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>; oleg7@bk.ru

Anna V. Kagramanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Lead Specialist of the Organizational and Methodological Department of Coloproctology, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>; kagramanova@me.com

Albina A. Lischinskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>; lalbina@inbox.ru

Irina A. Li, Dr. Sci. (Med.), Gastroenterologist of the Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9508-7502>; li@mknc.ru

Elena A. Sabelnikova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7519-2041>; e.sabelnikova@mknc.ru

Alexandra N. Demchenko, Junior Researcher of the Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; alexandradem35@gmail.com

Bella A. Nanaeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; nanaeva1987@mail.ru

Elena Yu. Zhulina, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Lead Specialist of the Organizational and Methodological Department of Gastroenterology, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; e.zhulina@mknc.ru

Natalia V. Kamzarakova, Junior Researcher of the Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; n.kamzarakova@mknc.ru

Margarita V. Chebotareva, Junior Researcher of the Laboratory of Functional Diagnosis of Esophageal and Stomach Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Statistician of the Organizational and Methodological Department of Gastroenterology, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0175-4328>; m.chebotareva@mknc.ru

Nina A. Fadeeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Lead Specialist of the Organizational and Methodological Department of Coloproctology, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0524-2514>; chuevana@mail.ru

Karine A. Nikolskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Pancreas and Biliary Tract Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Head of the Organizational and Methodological Department of Gastroenterology, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1477-888X>; k.nikolskaya@mknc.ru