

Влияние устекинумаба на внекишечные проявления у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом

Д.И. Абдулганиева, <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>, diana.abdulganieva@kazangmu.ru

Д.Д. Мухаметова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2102-0142>, muhdilyara@gmail.com

Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме

В настоящем обзоре представлены основные внекишечные проявления (ВКП) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), в частности при язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК), описано современное представление о механизмах развития, классификации, характеристике и частоте основных ВКП (суставные, кожные, офтальмологические проявления, поражение слизистых). Также подробно освещены вопросы механизма действия, показания для назначения устекинумаба, выделено место устекинумаба в терапии ВЗК, проведена оценка эффективности данного препарата в отношении терапии ВКП – обобщены результаты ретроспективного анализа данных программы клинических исследований UNITI-1, UNITI-2, IM-UNITI, проспективных когортных исследований, ретроспективных когортных исследований и регистрового исследования о влиянии устекинумаба на течение различных ВКП и исходы иммуноопосредованных заболеваний (ИОЗ) у пациентов с БК и ЯК. Устекинумаб представляет собой полностью моноклональный человеческий иммуноглобулин G1k, связывающийся с общей субъединицей p40 интерлейкина (ИЛ)-12 и ИЛ-23, которые принимают активное участие не только в развитии кишечной симптоматики, но и являются пусковыми в развитии различных ВКП. Обзор литературы показал, что устекинумаб может быть эффективен для лечения ВКП у пациентов с ЯК и БК, особенно в отношении дерматологических и ревматологических проявлений, псориаза и псориатического артрита. Поиск литературных источников был проведен с использованием баз данных MEDLINE®, EMBASE®, BIOSIS Previews®, DERWENT® и (или) другим ресурсам, включая внутренние/внешние базы данных, 15 апреля 2024 г.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, механизм развития, кожные проявления, суставные проявления, псориаз

Для цитирования: Абдулганиева ДИ, Мухаметова ДД. Влияние устекинумаба на внекишечные проявления у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом. *Медицинский совет*. 2024;18(8):135–142. <https://doi.org/10.21518/ms2024-226>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of ustekinumab on extraintestinal manifestations in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis

Diana I. Abdulganieva, <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>, diana.abdulganieva@kazangmu.ru

Dilyara D. Mukhametova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2102-0142>, muhdilyara@gmail.com

Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

This review presents the main extraintestinal manifestations (EIMs) in patients with inflammatory bowel diseases (IBD), in particular ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), describes the modern potential mechanisms, classification, characteristics and frequency of the main EIMs (rheumatological, skin, ophthalmological and orofacial manifestations). The issues of the mechanism of action, indications for prescribing ustekinumab are also covered in detail, the place of ustekinumab in the treatment of IBD is highlighted, the effectiveness of this drug in relation to the treatment of IBD is assessed – summarizes the results of a retrospective analysis of data from the UNITI-1, UNITI-2, IM-UNITI clinical trial program, prospective cohort studies, retrospective cohort studies and a registry study on the effect of ustekinumab on the course of various EIMs and the outcomes of immune-mediated diseases (IMDs) in patients with CD and UC. Ustekinumab is a fully monoclonal human immunoglobulin G1k that binds to the common p40 subunit of interleukin (IL)-12 and IL-23, which are actively involved not only in the development of intestinal symptoms, but are also triggers in the development of various EIMs. A review of the literature showed that ustekinumab may be effective for the treatment of EIMs in patients with UC and CD, especially in relation to dermatological and rheumatological manifestations, and is effective against psoriasis and psoriatic arthritis. A literature search of MEDLINE®, EMBASE®, BIOSIS Previews® and DERWENT® and/or other resources, including internal/external databases was conducted on April 15, 2024.

Keywords: inflammatory bowel diseases, pathogenesis, dermatological manifestations, rheumatological manifestations, psoriasis

For citation: Abdulganieva DI, Mukhametova DD. Effect of ustekinumab on extraintestinal manifestations in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):135–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-226>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) высока и продолжает расти в связи повышением распространенности язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), с увеличением затрат на диагностику и терапию, а также из-за высокого уровня инвалидизации [1].

Согласно современным представлениям, ЯК представляет собой хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением диффузного характера, которое ограничено слизистой оболочкой [2]. БК является хроническим, рецидивирующим заболеванием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующимся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [3]. По последним данным, распространенность ЯК в России составляет 16,6 на 100 тыс. населения, ежегодный регистрируемый прирост – 11,3%, распространенность БК – 5,6 на 100 тыс. населения, а прирост – 13,7% [4, 5].

Одной из особенностей ВЗК является их мульти-системность, что характеризуется вовлечением в иммуновоспалительный процесс не только кишечника, но и других органов и систем с развитием внекишечных проявлений (ВКП). При этом до 50% пациентов с ВЗК имеют по крайней мере один внекишечный синдром, который может влиять на частоту обострений, течение заболевания, прогноз и даже летальность [6, 7]. По литературным данным, ВКП более характерны для БК, также выше риск у женщин, курильщиков и при увеличении продолжительности заболевания [1, 8, 9]. По данным швейцарского когортного исследования, у 26% пациентов ВКП появились до постановки диагноза «ВЗК» (в среднем до 5 мес. до постановки диагноза «ВЗК»), а в 74% случаев первые симптомы ВКП начали беспокоить после выявления ВЗК. При этом по частоте ВКП распределились следующим образом: периферический артрит – 70,0%, афтозный стоматит – 21,6%, аксиальная артропатия/болезнь Бехтерева – 16,4%, увеит – 13,7%, узловатая эритема – 12,6%, первичный склерозирующий холангит – 6,6%, гангренозная пиодермия – 4,9% и псориаз – 2,7% [10].

В зависимости от механизма возникновения выделяют ВКП, связанные с активностью заболевания, не связанные с активностью заболевания, обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями (табл. 1). ВКП, связанные с активностью воспалительного процесса, появляются вместе с основными симптомами

при обострении ЯК и БК и исчезают на фоне лечения и в ремиссию болезни. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса, появляются независимо от фазы основного заболевания и часто определяют негативный прогноз болезни [2, 3].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВНЕКИШЕЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Среди возможных механизмов развития ВКП выделяют два основных: распространение иммунного ответа из кишечника и независимые воспалительные реакции.

Распространение иммунного ответа из кишечника на сегодняшний день пытаются объяснить следующими механизмами:

1. Эктопическая экспрессия ЖКТ-специфичных хемокинов и молекул адгезии. Известно, что экспрессия сосудистого адресина MAdCAM-1 обычно ограничена тканями кишечника, благодаря специфическим сигналам хемокинов не позволяют ЖКТ-специфичным Т-клеткам, выделяющим интегрин $\alpha 4\beta 7$, избирательно перемещаться в слизистую оболочку кишечника. Дополнительный тропизм к тонкой кишке обеспечивается хемокином CCL25, привлекающим лимфоциты, экспрессирующие его рецептор CCR9. Эктопическая экспрессия данных хемокинов и молекул адгезии может способствовать перемещению воспалительных Т-клеток, приводя к появлению ВКП, что особенно ярко было показано при первичном склерозирующем холангите, ассоциированном с ВЗК. Эктопическая экспрессия как MAdCAM-1, так и CCL25 была выявлена в сосудистом эндотелии портального тракта. Данное предположение об эктопической экспрессии ЖКТ-специфичных адресинов за пределами кишечника являлось бы логичным механизмом возникновения ВКП, но данные показаны только по печени. Однако было выявлено, что совместная экспрессия интегрин $\alpha 4\beta 7$ с кожным лейкоцитарным антигеном, некоторыми Т-клетками пациентов с ВЗК может указывать что эффекторные клетки, имеющие кишечное происхождение, могут обладать тропизмом к коже и ЖКТ.

2. Перекрестная реакция с микробными антигенами, например молекулярная мимикрия между кишечными бактериями и аутоантигеном, представлена молекулами главного комплекса гистосовместимости МСН. Данный механизм был выявлен на экспериментальных моделях развития аутоиммунного увеита. Так, у мышей Т-клетки сетчатки, вызывающие увеит, вступали в перекрестную реакцию с бактериальным антигеном кишки.

● **Таблица 1.** Основные внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника [2, 3]

● **Table 1.** The main extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases [2, 3]

Аутоиммунные проявления, связанные с активностью заболевания	Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью заболевания	Проявления, обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями
• Артропатии (артралгии, артриты) • Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) • Поражение слизистых (афтозный стоматит) • Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит) • Поражение печени (аутоиммунный гепатит)	• Первичный склерозирующий холангит • Анкилозирующий спондилит (сакроилеит) • Остеопороз, остеомалация • Псориаз, псориатический артрит	• Холелитиаз • Стеатоз печени, стеатогепатит • Тромбоз периферических вен, тромбоз легочной артерии • Амилоидоз

3. Транслокация микробного антигена из кишечника в различные ткани, например через портальную вену в печень.

4. Циркулирующие антитела, которые могут связывать эпитопы, общие для толстой кишки человека и других тканей организма, такие как глаза, суставы, кожа и эпителий желчных протоков.

5. Перемещение Т-клеток в результате взаимодействия с неспецифическими молекулами адгезии, что может возникнуть при небольшом воспалении, травме или механическом воздействии. Например, $\alpha 4\beta 7$ -независимое связывание лейкоцитов с синовиальной мембраной с помощью молекул адгезии приводит к суставным проявлениям [11].

Независимая воспалительная реакция как механизм ВКП может возникнуть в результате следующих причин:

1. Сдвиг воспаления, вызванный генетическими, экологическими или микробными факторами или системным увеличением количества ключевых медиаторов воспаления. Например, цитокины, связанные с ВЗК, такие как IL-23, в больших количествах вырабатывается при БК и ЯК, могут активировать иммунные клетки, находящиеся в синовиальной мембране, и вызывать спондилоартриты.

2. Системные изменения функции врожденного иммунитета, например воздействие на нейтрофилы воспалительных цитокинов или других медиаторов, могут усилить их ответ на последующую активацию, что получило название «нейтрофильный прайминг».

3. Микробиота кишечника вызывает отдаленное воспаление через микробные продукты, такие как липополисахариды, через изменения проницаемости кишечника и др. Уже давно установлена связь между кишечными инфекциями, такими как *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia* и *Shigella*, и развитием реактивного артрита, что указывает на существование потенциальных патогенных путей между микробиотой кишечника и внекишечным воспалением. Также выявлена взаимосвязь некоторых ВКП с дисбиозом кишечника: у пациентов со спондилоартритом наблюдается снижение микробного разнообразия в фекальном кишечнике и повышенная численность *Ruminococcus gnavus* и рода *Dialister*, которые положительно коррелируют с активностью заболевания.

4. Происходят изменения в кроветворении, вызванные воспалением кишечника, микробными продуктами, воспалительными цитокинами, повышением проницаемости кишечника и др. [11, 12].

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ВНЕКИШЕЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Суставные проявления. Поражение суставов при ВЗК является наиболее частыми ВКП с распространенностью 6–46% [1, 6]. Суставной синдром может возникнуть до и после диагностики ВЗК, при этом могут вовлекаться как осевые, так и периферические суставы. Систематический обзор, посвященный распространенности спондилоартритов (СПА) при ВЗК, показал, что периферический артрит был наиболее частым проявлением [13%; 95% ДИ: 12–15%], за которым следует сакроилеит [10%; 95% ДИ: 8–12%] и анкилозирующий спондилит [3%; 95% ДИ: 2–4%].

Связь между ВЗК и СПА указывает на общий воспалительный путь. Полногеномные исследования ассоциаций выявили общие локусы, связанные с риском развития как СПА, так и ВЗК, включая сигналы ассоциации в пути генов *IL-12/23*. Сакроилеит и анкилозирующий спондилит связаны с генами *NOD2/CARD15* и *IL23R*. Наиболее сильные генетические ассоциации существуют между анкилозирующим спондилитом и ВЗК. Следует отметить, что 25–78% пациентов с ВЗК и анкилозирующим спондилитом имеют HLA-положительный результат [6, 13].

Кожные проявления. Примерно у 15–20% пациентов с ВЗК развиваются кожные проявления. Наиболее частым из них является узловатая эритема (УЭ) с распространенностью до 15%; ассоциирована с активностью заболевания. Согласно работам S. Vavricka et al., наличие УЭ не было ассоциировано с активностью течения БК, она выявлялась у 6,8% пациентов в ремиссии и практически в 3 раза реже (2,4%) у пациентов в обострении; в свою очередь, при ЯК поражения кожи диагностировались в 2,5 раза чаще у пациентов с активным воспалительным процессом (4,7%) [10]. Второй по частоте является гангренозная пиодермия, которая чаще встречается у женщин, негроидной расы и людей с семейным анамнезом ЯК [6]. Встречается гангренозная пиодермия немного чаще при БК: с частотой от 5 до 15% при БК и от 2 до 10% – при ЯК.

Распространенность псориаза у пациентов с БК и ЯК составляет 3,6 и 2,8% соответственно. Распространенность БК и ЯК у пациентов с псориазом составляет 0,7 и 0,5% соответственно, что является значительно высоким риском по сравнению с популяцией и отражает двустороннюю связь между псориазом и ВЗК [6].

По механизму действия кожные проявления бывают четырех типов [6]:

1) Реактивные: имеют общие иммунопатогенные механизмы, но различные гистопатологические особенности (УЭ, гангренозная пиодермия, синдром Свита, поражения полости рта).

2) Специфические: гистопатологические особенности аналогичны основному заболеванию кишечника, но проявляются за пределами ЖКТ (метастатическая БК).

3) Сопутствующие: воспалительные или аутоиммунные нарушения, чаще наблюдаемые при ВЗК, но не имеющие общих гистологических или патогенетических связей. Однако факторы риска могут быть общими (гнойный гидраденит, псориаз, атопический дерматит, витилиго, очаговая алопеция, лейкоцитокластический васкулит, системная красная волчанка, узелковый полиартрит, приобретенный буллезный эпидермолиз).

4) Осложнения: лекарственно-индуцированные состояния, связанные с вовлечением кожного покрова (например, связанные с антагонистами фактора некроза опухоли α , тиапуринами, сульфасалазином, метотрексатом, ведолизумабом).

Афтозный стоматит является наиболее частым реактивным проявлением ВЗК в ротовой полости, который встречается у 20% взрослых и 47% детей. Также к проявлениям поражения ротовой полости относят пародонтит, вегетативный пиостоматит, образование камней на слизистой оболочке и орофациальный гранулематоз [6].

Офтальмологические проявления, связанные с ВЗК, встречаются относительно часто, занимают по частоте третье место после поражения суставов и кожи. Наиболее частым глазным проявлением у пациентов с ВЗК является передний увеит. Менее частыми проявлениями являются эписклерит, конъюнктивит, склерит, неврит зрительного нерва, ишемическая нейропатия зрительного нерва и др. [6, 14].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ УСТЕКИНУМАБА

Устекинумаб представляет собой полностью моноклональный человеческий иммуноглобулин G1k, связывающийся с общей субъединицей p40 ИЛ-12 и ИЛ-23. Блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая связывание p40 с рецептором ИЛ-12R-β1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. ИЛ-12 и ИЛ-23 являются гетеродимерными цитокинами, которые секретируются активированными антигенпрезентирующими клетками, в частности макрофагами и дендритными клетками. ИЛ-12 активирует NK-клетки, стимулирует дифференциацию CD4+ T-клеток до T-хелперов 1 (Th1), а также усиливает выработку интерферона гамма. ИЛ-23 стимулирует образование T-хелперов 17 (Th17) и увеличивает секрецию ИЛ-17A, ИЛ-21 и ИЛ-22¹.

Показаниями для устекинумаба, согласно инструкции, является бляшечный псориаз; активный псориатический артрит у взрослых пациентов в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при отсутствии адекватного ответа на предыдущую стандартную терапию; активный ювенильный псориатический артрит у детей от 5 лет и старше в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом; активная БК средней или тяжелой степени у взрослых пациентов с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной терапии или терапии ингибиторами ФНО, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии; активный ЯК умеренной и тяжелой степени у взрослых пациентов с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии².

МЕСТО УСТЕКИНУМАБА В ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Целью применения устекинумаба при ЯК и БК является индукция и поддержание ремиссии заболевания, преодоление стероидорезистентности, стероидозависимости, непереносимости ГКС, неэффективности/непереносимости иммуносупрессоров в качестве первой и второй линии биологической терапии [2, 3]. Устекинумаб и адалимумаб продемонстрировали сопоставимую эффективность в качестве первой линии терапии, но в группе адалимумаба частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений была почти вдвое больше, чем в группе устекинумаб [2].

Для устекинумаба как при БК, так и при ЯК индукционная доза вводится внутривенно в первый день с расчетом дозы по массе тела пациента на момент введения, далее через 8 нед. – первое поддерживающее подкожное введение в дозе 90 мг и далее терапия в дозе 90 мг подкожно каждые 8 или 12 нед. (в зависимости от характера течения заболевания) [2, 3]. Пациентам при потере ответа на устекинумаб в стандартном режиме введения каждые 12 нед. рекомендуется оптимизация терапии в виде сокращения интервалов между введениями до 8 нед. или смена на препарат другого класса (анти-ФНО, ведолизумаб, упадацитиниб) [2, 3].

У всех пациентов с перианальным поражением БК в случае отсутствия показаний к хирургическому лечению или после него рекомендовано назначение иммуносупрессоров и/или ГИБП, в т. ч. устекинумаба в виде индукционного курса с последующим длительным поддерживающим лечением. При этом следует отметить, что у пациентов с БК, перенесших хирургическое лечение, применение биологической терапии (препараты анти-ФНО, ведолизумаба или устекинумаба) в анамнезе не ассоциировано с увеличением послеоперационных септических осложнений [3]. Пациентам с ЯК с хроническим резистентным к терапии резервуаритом при неэффективности первой линии терапии и резервных лекарственных средств рекомендуется назначение блокаторов ФНО-α, ведолизумаба или устекинумаба для индукции и поддержания ремиссии [2].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УСТЕКИНУМАБА В ОТНОШЕНИИ ВНЕКИШЕЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ КРОНА

N. Narula et al. в 2021 г. провели ретроспективный анализ данных программы рандомизированных клинических исследований UNITI для оценки эффективности устекинумаба в отношении ВКП у пациентов с БК [15]. Для оценки активности БК использовали индекс активности болезни Крона (ИАБК) на исходном уровне, на неделе 6 после индукционной терапии и на неделе 52 после поддерживающей терапии. Наличие ВКП оценивали на основании наличия или отсутствия проявлений, соответствующих отдельным компонентам ИАБК. Первичной конечной точкой служила разница в общей частоте разрешения ВКП на неделе 6 у пациентов, получавших устекинумаб, и пациентов, получавших плацебо. Вторичные конечные точки включали разницу в общей частоте разрешения ВКП на неделе 52 у пациентов, получавших устекинумаб, и пациентов, получавших плацебо, частоту разрешения отдельных ВКП и частоту развития ВКП *de novo* на неделе 6 и неделе 52.

У 504 из 941 (53,6%) пациентов, получавших устекинумаб, наблюдались ВКП на исходном уровне. У этих 504 пациентов было зарегистрировано 527 ВКП, при этом у 339 (36,0%) пациентов было зарегистрировано по 1 ВКП, у 62 (6,6%) пациентов – по 2 ВКП, у 20 (2,1%) пациентов – по 3 ВКП, у 1 (0,1%) пациента – 4 ВКП.

Из 527 ВКП, зарегистрированных на исходном уровне в исследовании UNITI-1 и UNITI-2, 186 ВКП разрешились к неделе 6 ($P < 0,0001$). Из 147 ВКП, зарегистрированных

¹ Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Стелара® (МНН: устекинумаб), ЛСР-005728.

² Там же.

на исходном уровне в исследовании IM-UNITI, 106 ВКП разрешились на неделе 52 ($P < 0,0001$) [15].

A. Aboubakr et al. в 2021 г. оценили эффективность устекинумаба в отношении ВКП у пациентов с БК в реальной клинической практики (Real World Evidence (RWE)) [16].

Данные были собраны у пациентов с активными ВКП или предшествующими ВКП на момент проведения индукционной терапии устекинумабом. ВКП подразделяли на ревматологические (например, периферический или аксиальный артрит/артралгия), кожные (например, УЭ, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит) или глазные (например, увеит).

Первичной конечной точкой была частота полного разрешения активных ВКП. Вторичные конечные точки включали частоту улучшения активных ВКП, частоту рецидивов неактивных ВКП и наличие зависимости между развитием ВКП и эндоскопическим/клиническим ответом.

Данные по разрешению ВКП представлены в *табл. 2* [16].

Работы T. de-Risi Pugliese et al. 2019 г. оценивали эффективность терапии устекинумабом при БК-ассоциированных нейтрофильных дерматозах и показали, что на неделе 16 устекинумаб обеспечивал ремиссию в 6 из 7 случаев (86%) с достижением полного ответа в 4 из 7 случаев (57%) и частичного ответа в 2 из 7 случаев (29%) [17].

A. Tursi A. et al. в 2021 г. проанализировали данные пациентов с БК, рефрактерной к биологической терапии, которые получали устекинумаб по поводу ВКП БК [18]. В этот анализ были включены все пациенты, прошедшие хотя бы один курс индукционной терапии устекинумабом. У 24 пациентов были обнаружены ВКП: у 17 пациентов были заболевания суставов (у 9 – анкилозирующий спондилит, у 3 – ревматоидный артрит, у 5 – серонегативный артрит), у 4 пациентов – УЭ, у 1 пациента – увеит, у 1 пациента – склерозирующий холангит и у 1 пациента – гнойный гидраденит. Средняя продолжительность периода наблюдения составляла 6 мес.

У трех пациентов с анкилозирующим спондилитом и у всех пациентов с серонегативным артритом в начале лечения устекинумабом была зарегистрирована артралгия. Через 6 мес. наблюдения сообщений об артралгии не поступало. Из 3 пациентов с анкилозирующим спондилитом у 1 пациента в стадии ремиссии на момент начала терапии устекинумабом через 3 мес. лечения развивалась

артралгия *de novo*. У одного пациента со склерозирующим холангитом в стадии ремиссии на момент начала терапии устекинумабом в период последующего наблюдения не отмечалось рецидива холангита. Пациенты с УЭ, увеитом и гнойным гидраденитом имели активное заболевание на момент начала лечения устекинумабом и достигли ремиссии в течении наблюдения [18].

C. Liefverinckx et al. в 2019 г. оценили эффективность устекинумаба у пациентов с БК и сопутствующим анкилозирующим спондилитом [19]. В ретроспективный анализ 14 медицинских центров были включены данные 174 пациентов, начавших лечение устекинумабом. Из всей когорты у 17 (11,2%) пациентов был исходно диагностирован сопутствующий анкилозирующий спондилит; у 12 (70,6%) пациентов терапия устекинумабом не влияла на выраженность симптомов, оцениваемых по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). У пациентов с артралгией на момент начала применения устекинумаба ($n = 46$) отмечалось постепенное разрешение симптомов (оценка по ВАШ = 0): у 29 (63%) пациентов симптомы разрешились к неделе 8, у 21 (45,6%) пациента – к неделе 16 и у 8 (17,4%) пациентов – к неделе 52. Разрешение артралгии было статистически значимо связано с клиническим ответом на неделях 8, 16 и 52 соответственно ($P = 0,03, 0,03, 0,04$).

У пациентов с персистирующей артралгией за время наблюдения не отмечалось снижения интенсивности боли по результатам оценки по ВАШ. Артралгия *de novo* развивалась у 16 из 89 (17,9%) пациентов к неделе 8, у 17 из 89 (19,1%) пациентов – к неделе 16 и у 12 из 89 (13,5%) пациентов – к неделе 52. Один пациент из всей когорты досрочно прекратил терапию устекинумабом из-за выраженной миалгии/артралгии [19].

F.S. Macaluso et al. в 2020 г. оценили эффективность устекинумаба в отношении СпА, связанного с БК, из сицилийской базы данных пациентов с ВЗК (SN-IBD) [20]. Из 131 пациента, получавшего устекинумаб, у 30 (22,9%) пациентов был активный СпА на исходном уровне (у 3 пациентов – поражение осевого скелета, у 18 пациентов – периферические поражения, у 9 пациентов – поражение осевого скелета и периферические поражения). Все пациенты до начала применения устекинумаба получали по крайней мере один

● **Таблица 2.** Разрешение внекишечных проявлений на фоне устекинумаба [16]

● **Table 2.** Resolution of extraintestinal manifestations achieved with ustekinumab [16]

Исходы	Все ВКП, N = 73	Ревматологические, n = 48 (65,8%)	Дерматологические, n = 18 (24,6%)	Глазные, n = 7 (9,6%)
Активные ВКП, n (%)	50 (68,5)	38 (79,2)	10 (55,6)	2 (28,6)
Улучшение	18 (36)	16 (42,1)	2 (20)	0
Разрешение	16 (32)	9 (23,7)	6 (60)	1 (50)
Без изменений	14 (28)	11 (28,9)	2 (20)	1 (50)
Ухудшение	2 (4)	2 (5,3)	0	0
Неактивные ВКП, n (%)	23 (31,5)	10 (21,3)	8 (44,4)	5 (71,4)
Рецидив	5 (21,7)	3 (30)	1 (12,5)	1 (20)
Без изменений	18 (78,2)	7 (70)	7 (87,5)	4 (80)

ВКП – внекишечные проявления.

генно-инженерный биологический препарат, который оказался неэффективен. Первичной конечной точкой являлся ответ на лечение со стороны суставов, определяемый как исчезновение объективных признаков артрита (припухлость и (или) ригидность суставов), и разрешение болевого синдрома по результатам оценки на неделе 8 и неделе 24.

Через 8 нед. у 10 (33,3%) пациентов наблюдался ответ на лечение со стороны суставов, из них у 7 (38,9%) пациентов – с периферическими поражениями и у 3 (33,3%) пациентов – с сочетанием аксиального и периферического поражения. Через 24 нед. у 13 (43,3%) пациентов была динамика со стороны суставов: увеличилось количество ответивших пациентов с периферическим артритом до 10 (55,5 %) и у 3 (33,3%) пациентов – с сочетанием аксиального и периферического поражения. В число этих 13 пациентов вошли 9 пациентов с первоначальным ответом на неделе 8 и 5 пациентов (с периферическими поражениями), которые первоначально не ответили на терапию к неделе 8. У одного пациента была зарегистрирована потеря ответа на лечение через 24 нед. после первоначального улучшения через 8 нед.

Два (6,7%) пациента досрочно прекратили лечение к неделе 24 из-за отсутствия эффективности терапии. Было зарегистрировано 3 нежелательных явления (НЯ), включая неспецифические нарушения зрения, после однократного введения устекинумаба, которые разрешились после отмены терапии, необъяснимую поверхностную лимфаденопатию, которая разрешилась без прекращения терапии, и необъяснимую потерю веса, которая привела к отмене терапии устекинумабом [20].

D. Lai et al. в 2021 г. провели проспективное исследование для оценки выбора и эффективности биологической терапии у пациентов с ВЗК-ассоциированным СпА, получавших устекинумаб, анти-ФНО, ведолизумаб или тофацитиниб [21] у 1 048 пациентов с ВЗК (444 пациента – с ЯК, 604 пациента – с БК). Двадцать семь пациентов (8 пациентов с ЯК, 19 пациентов с БК) имели симптомы периферического СпА и начали получать биологическую терапию. После индукционной терапии оценивали частоту снижения активности по индексу BASDAI на 20, 50 и 70%. Среди пациентов со СпА у 1,7% наблюдались аксиальные поражения, у 18,1% – периферические поражения. Пациенты с БК, получавшие устекинумаб, достигли значимого снижения оценки по индексу Харви – Брэдшоу (HBI) (оценка по индексу HBI = 10,4 балла в сравнении с 7,5 балла, $P = 0,049$), изменений оценки по индексу BASDAI не отмечалось (4,7 балла в сравнении с 4,8 балла, $P = 0,92$). Доля пациентов, достигших ответа BASDAI 20/50/70, была ниже среди пациентов, получавших устекинумаб, чем среди пациентов, получавших анти-ФНО-препараты (36,4% в сравнении с 80,0%, $P = 0,044$; 18,2% в сравнении с 60,0%, $P = 0,049$, 9,1% в сравнении с 50,0%, $P = 0,038$) [21].

Результаты ранее проведенных исследований – ретроспективные анализы медицинских карт оценки клинического течения БК и ВКП у пациентов – показали высокую эффективность устекинумаба [22–24], регистровые исследования подтвердили долгосрочную эффективность (в т. ч. влияние на ВКП) и безопасность устекинумаба у пациентов с БК [25], особенно в случае рефрактерной БК [26].

ПСОРИАЗ

D. Pugliese et al. в 2019 г. провели анализ данных пациентов с ВЗК, получавших устекинумаб, по поводу псориаза или ПсА как сопутствующих заболеваний из 12 медицинских центров, которые входят в итальянскую группу по изучению ВЗК (IG-IBD) [27]. В общей сложности 70 пациентов с ВЗК (64 – с БК и 6 – с ЯК) получали устекинумаб по поводу активного псориаза или ПсА.

Ремиссию псориаза определяли по изменению оценки по индексу распространенности и тяжести псориаза (PASI): необходимо было уменьшение PASI как минимум на 75% от исходного уровня. Ремиссию ПсА определяли по достижению минимальной активности заболевания.

Клиническая ремиссия наблюдалась у 37 из 45 (82,2%) пациентов с псориазом и у 15 из 25 (60%) пациентов с ПсА. Существенных различий в частоте достижения клинической ремиссии между пациентами с обычным псориазом и формами заболевания, индуцированными анти-ФНО-препаратами, не отмечалось. Через 7,4 мес. (медиана продолжительности наблюдения) 12 пациентов досрочно прекратили терапию устекинумабом из-за отсутствия ответа со стороны поражений кожи и суставов ($n = 6$), отсутствия ответа со стороны ВЗК ($n = 4$) и из-за НЯ ($n = 2$).

У 9 пациентов было зарегистрировано 10 НЯ; двое из этих пациентов досрочно прекратили применение устекинумаба из-за развития кишечной непроходимости и усугубления артралгии [27].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УСТЕКИНУМАБА ПРИ ВНЕКИШЕЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ НА ФОНЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

M. Chaparro et al. в 2023 г. оценили влияние устекинумаба на ВКП у пациентов с ЯК в рамках ретроспективного многоцентрового исследования (ULISES) [28]. В исследование были включены пациенты с ЯК, получившие первую дозу устекинумаба не менее чем за 16 нед. до включения в исследование.

Из 376 включенных в исследование пациентов у 122 (32%) ранее были зарегистрированы ВКП и (или) другие иммуноопосредованные заболевания (ИОЗ), у 80 (21%) присутствовало по крайней мере одно неактивное ВКП и (или) ИОЗ, а у 65 (17%) присутствовали активные ВКП и (или) ИОЗ на момент начала лечения устекинумабом. Среди пациентов с неактивными ВКП и (или) ИОЗ на момент начала лечения у 5 пациентов наблюдалось ухудшение этих состояний: у одного пациента с периферической артропатией, у двух пациентов – с аксиальной спондилоартропатией, у одного пациента – с ревматоидным артритом и у одного пациента – с увеитом. В общей сложности у 15 пациентов после начала применения устекинумаба развились ВКП и (или) ИОЗ, включая периферическую артропатию ($n = 6$, 1,6%), УЭ ($n = 2$, 0,5%), ПСХ ($n = 1$, 0,3%), васкулит ($n = 1$, 0,3%) и другие состояния ($n = 6$, 1,6%).

Исходы у пациентов с активными ВКП и (или) ИОЗ представлены в *табл. 3* [28].

● **Таблица 3.** Исходы активных внекишечных проявлений и (или) иммуноопосредованных заболеваний после начала применения устекинумаба [28]

● **Table 3.** Outcomes of active extraintestinal manifestations and/or immune-mediated diseases after initiation of ustekinumab therapy [28]

ВКП или ИОЗ	n (%)	Исходы, n (%)			
		Ремиссия	Улучшение	Без изменений	Ухудшение
Периферическая артропатия	36 (9)	8 (23)	11 (31)	16 (46)	0
Псориатический артрит	2 (0,5)	0	1 (50)	1 (50)	0
Ревматоидный артрит	4 (1)	0	0	2 (50)	2 (50)
Первичный склерозирующий холангит	3 (0,8)	0	0	2 (67)	1 (33)
Узловатая эритема	5 (1,33)	3 (60)	0	2 (40)	0
Аксиальный спондилоартрит	8 (2)	3 (38)	1 (12)	1 (12)	3 (38)
Псориаз	11 (3)	7 (64)	1 (9)	3 (27)	0
Другое	10 (2,6)	2 (20)	4 (40)	4 (40)	0

ВКП – внекишечное проявление; ИОЗ – иммуноопосредованное заболевание.

Недавний обзор L. Guillo et al. 2021 г., посвященный изучению эффективности устекинумаба для терапии ВКП у пациентов с ВЗК, показал свою высокую эффективность при ревматологических проявлениях, особенно при артралгиях и псориатическом артрите и кожных ВКП, таких как псориаз, гангренозная пиодермия и узловатая эритема [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ВКП являются частыми проявлениями ЯК и БК, которые усложняют лечение ВЗК, требуют междисциплинарного подхода при ведении данных больных.

Устекинумаб представляет собой полностью моноклональный человеческий иммуноглобулин G1k, связывающийся с общей субъединицей p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, которые принимают активное участие не только в развитии кишечной симптоматики, но и являются пусковыми в развитии различных ВКП. В заключение можно сказать, что устекинумаб может быть эффективен и может быть рассмотрен как препарат выбора для лечения ВКП у пациентов с ВЗК, особенно в отношении дерматологических и ревматологических проявлений.

Поступила / Received 29.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.05.2024
Принята в печать / Accepted 16.05.2024



Список литературы / References

1. Маев ИВ, Бакулин ИГ, Скалинская МИ, Сказываева ЕВ. Воспалительные заболевания кишечника: трансформация представлений. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1064–1074. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.12.202507>.
Maev IV, Bakulin IG, Skalinskaya MI, Skazyvaeva EV. Inflammatory bowel diseases: Transformation of representations. A review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(12):1064–1074. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.12.202507>.
2. Шельгин ЮА, Ивашкин ВТ, Белоусова ЕА, Решетов ИВ, Маев ИВ, Ачкасов СИ и др. Язвенный колит (К51), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(1):10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
Shelygin YA, Ivashkin VT, Belousova EA, Reshetov IV, Maev IV, Achkasov SI et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologiya*. 2023;22(1):10–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
3. Шельгин ЮА, Ивашкин ВТ, Ачкасов СИ, Решетов ИВ, Маев ИВ, Белоусова ЕА и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (К50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>.
Shelygin YA, Ivashkin VT, Achkasov SI, Reshetov IV, Maev IV, Belousova EA et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologiya*. 2023;22(3):10–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>.
4. Белоусова ЕА, Шельгин ЮА, Ачкасов СИ, Хатков ИЕ, Бакулин ИГ, Скалинская МИ и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального регистра. *Колопроктология*. 2023;1(83):65–82. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>.
Belousova EA, Shelygin YuA, Achkasov SI, Khatkov IE, Bakulin IG, Skalinskaya MI et al. Clinical and demographic features and treatment approaches for inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis) in the Russia. The primary results of the analysis of the National Register. *Koloproktologiya*. 2023;22(1):65–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>.
5. Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Барановский АЮ, Валуysких ЕЮ и др. 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 EA, Abdulganieva DI, Alexeeva OP, Alexeenko SA, Baranovsky AYU, Valuyskikh EYu 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>.
6. Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K, Katsanos K, Allocca M et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2024;18(1):1–37. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad108>.
7. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118–1132. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.042>.
8. Ferreira SDC, Oliveira BBMD, Morsolotto AM, Martinelli CADL, Troncon LEDA. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Clinical aspects and pathogenesis. *J Gastroenterol Dig Dis*. 2018;3(1):4–11. Available at: <https://www.alliedacademies.org/articles/extraintestinal-manifestations-of-inflammatory-bowel-disease-clinical-aspects-and-pathogenesis-9942.html>.
9. Adam H, Alqassas M, Saadah OI, Mosli M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in Middle Eastern Patients. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(4):298–303. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.200330.001>.

10. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1794–1800. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000429>.
11. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis*. 2019;13(5):541–554. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy191>.
12. Kim JM, Cheon JH. Pathogenesis and clinical perspectives of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *Intest Res*. 2020;18(3):249–264. <https://doi.org/10.5217/ir.2019.00128>.
13. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR-γt+ CD3+CD4-CD8 – enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1069–1076. <https://doi.org/10.1038/nm.2817>.
14. Walldorf J, Twarz M, Schober C, Michl P, Hammer T. High frequency of secondary, but not primary ocular manifestations of inflammatory bowel disease in patients treated at a tertiary care center. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(12):1502–1506. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001248>.
15. Narula N, Aruljothy A, Wong ECL, Homenauth R, Alshahrani AA, Marshall JK, 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>.
16. Aboubakr A, Battat R, Galati JS, Ahmed W, Scherl EJ, Longman RS, Lukin DJ. Su460 Effectiveness of ustekinumab for management of extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2021;160(6):701. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(21\)02382-9](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(21)02382-9).
17. de Risi-Pugliese T, Seksik P, Bouaziz JD, Chasset F, Moguelet P, Gornet J-M et al. Ustekinumab treatment for neutrophilic dermatoses associated with Crohn's disease: a multicenter-retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;80(3):781–784. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.065>.
18. Tursi A, Mocci G, Maconi G. Effect of ustekinumab on extraintestinal diseases in refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(8):1399–1400. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab028>.
19. Liefferinckx C, Verstockt B, Gils A, Noman M, Van Kemseke C, Macken E et al. Long-term clinical effectiveness of ustekinumab in patients with Crohn's disease who failed biologic therapies: a national cohort study. *J Crohn's Colitis*. 2019;13(11):1401–1409. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz080>.
20. Macaluso FS, Fries W, Viola A, Costantino G, Muscianisi M, Cappello M et al. Effectiveness of ustekinumab on Crohn's disease associated spondyloarthritis: real-world data from the Sicilian network for inflammatory bowel diseases (SN-IBD). *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(11):1381–1384. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1830057>.
21. Lai D, Funez-dePagnier G, Duenas-Bianchi L, Battat R, Ahmed W, Schwartzman M et al. 615 IBD-associated spondyloarthritis defines a more severe phenotype refractory to ustekinumab. *Gastroenterology*. 2021;160(6):122–123. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(21\)01047-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(21)01047-7).
22. Singh A, Khan F, Lopez R, Shen Bo. Ustekinumab for moderate to severe Crohn's disease and its extraintestinal manifestations. *Amer J Gastroenterol*. 2017;112(1):1482. <https://doi.org/10.14309/00000434-201710001-02733>.
23. Vizuet J, Randall C, Martinez N. Can ustekinumab relieve the symptoms of IBD-associated arthropathy? *Amer J Gastroenterol*. 2019;1(1):482–483. <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000592876.05700.5e>.
24. Galan C, Truysens M, Peeters H, Gismero FM, Elorza A, Torres P et al. Safety of vedolizumab and ustekinumab in elderly IBD patients: a real-life multicenter cohort study. *United European Gastroenterology J*. 2021;9(1):554–555.
25. Straatmijer T, Biemans VBC, Hoentjen F, de Boer NKH, Bodelier AGL, Dijkstra G et al. Ustekinumab for Crohn's disease: two-year results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) registry, a nationwide prospective observational cohort study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(11):1920–1930. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab081>.
26. Bennett A, Carlini LE, Duley C, Garrett A, Annis K, Wagnon J et al. A single center experience with long-term ustekinumab use and reinduction in patients with refractory Crohn disease. *Crohn's Colitis 360*. 2020;2(1):otaa013. <https://doi.org/10.1093/crocol/otaa013>.
27. Pugliese D, Daperno M, Fiorino G, Savarino E, Mosso E, Biancone L et al. Real-life effectiveness of ustekinumab in inflammatory bowel disease patients with concomitant psoriasis or psoriatic arthritis: An IG-IBD study. *Digest Liver Dis*. 2019;51(7):972–977. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.03.007>.
28. Chaparro M, Hermida S, Acosta D, Fernández-Clotet A, Barreiro-de Acosta M, Martínez AH et al. Impact of ustekinumab on extraintestinal manifestations and immunomediated diseases in a cohort of patients with ulcerative colitis in real life: the Ulises study. *J Crohns Colitis*. 2018;1(1):208–210.
29. Guillo L, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1236–1243. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa060>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.И. Абдулганиева

Концепция и дизайн исследования – Д.И. Абдулганиева

Написание текста – Д.Д. Мухаметова

Сбор и обработка материала – Д.Д. Мухаметова

Обзор литературы – Д.И. Абдулганиева, Д.Д. Мухаметова

Анализ материала – Д.И. Абдулганиева, Д.Д. Мухаметова

Редактирование – Д.И. Абдулганиева

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Абдулганиева

Contribution of authors:

Concept of the article – Diana I. Abdulganieva

Study concept and design – Diana I. Abdulganieva

Text development – Dilyara D. Mukhametova

Collection and processing of material – Dilyara D. Mukhametova

Literature review – Diana I. Abdulganieva, Dilyara D. Mukhametova

Material analysis – Diana I. Abdulganieva, Dilyara D. Mukhametova

Editing – Diana I. Abdulganieva

Approval of the final version of the article – Diana I. Abdulganieva

Информация об авторах:

Абдулганиева Диана Ильдаровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; diana.abdulganieva@kazangmu.ru

Мухаметова Дилара Дамировна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; muhdilyara@gmail.com

Information about the authors:

Diana I. Abdulganieva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; diana.abdulganieva@kazangmu.ru

Dilyara D. Mukhametova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; muhdilyara@gmail.com