

Применение упадацитиниба у ребенка с рефрактерным течением язвенного колита

А.С. Потапов^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>, potapov@nczd.ru

А.Е. Пушкарева², <https://orcid.org/0000-0002-0661-2556>, annpushka1243@mail.ru

А.В. Винокурова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3977-0657>, vinokurova.av@nczd.ru

М.О. Прохоренкова², <https://orcid.org/0000-0002-1198-0396>, mo.ostrovskaya@gmail.com

А.Е. Красновидова², <https://orcid.org/0000-0003-0250-343x>, krasnovidova_a_e@staff.sechenov.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Упадацитиниб – селективный ингибитор янус-киназ, относящийся к группе таргетных иммуносупрессоров или селективных иммунодепрессантов, который стал новой стратегией при иммуноопосредованных заболеваниях. Ранее в литературе встречались в основном клинические примеры и исследования на взрослых пациентах с воспалительными заболеваниями кишечника, в педиатрической практике данный опыт крайне мал. Препарат зарегистрирован на территории России для лечения язвенного колита и болезни Крона у взрослых. Применение у детей все еще остается off-label из-за отсутствия рандомизированных исследований. В представленном клиническом случае данный препарат назначался мальчику 15 лет при рефрактерном течении язвенного колита, который ранее потерял ответ на ингибитор фактора некроза опухоли. Терапия ведолизумабом и тофацитинибом также не была успешной. Учитывая предыдущий неудачный опыт, ребенку с рефрактерным течением язвенного колита был назначен упадацитиниб в дозе 45 мг 1 раз в сутки в течение 8 нед., далее предлагалось переходить на поддерживающую дозировку – 15 мг 1 раз в сутки. Без системного применения глюкокортикоидов у пациента сохранялись жалобы, клинико-лабораторные и эндоскопические изменения, но на терапии упадацитинибом мальчик смог от них отказаться. Данный пример демонстрирует положительную динамику по данным клинической, лабораторной и эндоскопической картины на фоне применения селективного ингибитора янус-киназ. Все больше клинических примеров с применением ингибиторов янус-киназ демонстрируют необходимость проведения клинических исследований в педиатрической группе пациентов с рефрактерным течением воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, ингибитор янус-киназ, таргетные иммуносупрессоры, селективные иммунодепрессанты, малые молекулы, биологическая терапия, упадацитиниб

Для цитирования: Потапов АС, Пушкарева АЕ, Винокурова АВ, Прохоренкова МО, Красновидова АЕ. Применение упадацитиниба у ребенка с рефрактерным течением язвенного колита. *Медицинский совет.* 2024;18(13):124–129. <https://doi.org/10.21518/ms2024-281>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of upadacitinib in a child with refractory ulcerative colitis

Alexander S. Potapov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>, potapov@nczd.ru

Anna E. Pushkareva², <https://orcid.org/0000-0002-0661-2556>, annpushka1243@mail.ru

Anna V. Vinokurova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3977-0657>, vinokurova.av@nczd.ru

Marina O. Prokhorenkova², <https://orcid.org/0000-0002-1198-0396>, mo.ostrovskaya@gmail.com

Anastasia E. Krasnovidova², <https://orcid.org/0000-0003-0250-343X>, krasnovidova_a_e@staff.sechenov.ru

¹ National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Upadacitinib a selective Janus kinase inhibitor that belongs to the group of targeted immunosuppressors or selective immunosuppressants, has emerged as a new strategy for immune-mediated diseases. Previously, clinical cases and studies on adult patients with inflammatory bowel disease were mostly found in the literature; in paediatric practice, this experience is very limited. Use in children is still off-label due to the lack of randomized trials. In the presented clinical case, this drug was prescribed to a 15-year-old boy for a refractory course of ulcerative colitis that had previously lost response to anti-TNF, therapy with vedolizumab and tofacitinib was also failed. Given the unsuccessful previous treatment experience, a child with refractory ulcerative colitis was prescribed upadacitinib. The drug was prescribed at a dose of 45 mg once a day for 8 weeks, then it was suggested to switch to a maintenance dose of 15 mg once a day. Without systemic glucocorticosteroid use, the patient's

complaints, clinical, laboratory, and endoscopic changes persisted, but on upadacitinib therapy the boy was able to discontinue glucocorticosteroid. This example illustrates the positive dynamics according to clinical, laboratory and endoscopic data on the background of selective inhibitor of Janus kinases. A growing number of clinical cases using Janus kinase inhibitors show the need for clinical trials in a pediatric group of patients with refractory inflammatory bowel disease.

Keywords: inflammatory bowel diseases, Janus kinase inhibitor, targeted immunosuppressants, selective immunosuppressants, small molecules, biological therapy, upadacitinib

For citation: Potapov AS, Pushkareva AE, Vinokurova AV, Prokhorenkova MO, Krasnovidova AE. Use of upadacitinib in a child with refractory ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):124–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-281>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Целью современного фармакологического лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является достижение и поддержание ремиссии, хотя она достигается не у всех пациентов [1]. В терапии язвенного колита (ЯК) применяются 5-аминосалицилаты, системные или топические стероиды, иммуносупрессивные препараты (азатиоприн, меркаптопурин и циклоспорин), а также генно-инженерные биологические препараты и малые молекулы (таргетные иммуносупрессоры или селективные иммунодепрессанты) [2]. За последние 20 лет появление препаратов моноклональных антител стало инновацией в лечении ВЗК. Было установлено, что фактор некроза опухоли (ФНО) является одним из ключевых цитокинов, инициирующих и поддерживающих воспаление кишечника при ВЗК, а ингибиторы ФНО были признаны биологическими препаратами первой линии для лечения умеренного и тяжелого ЯК. В настоящее время в клинической практике при ЯК у детей доступны два типа анти-ФНО-препаратов – инфликсимаб и адалимумаб, связывающиеся с растворимыми и мембранно-прикрепленными ФНО в иммунных клетках [3]. Эти моноклональные антитела доказали высокую эффективность в клиническом лечении ЯК путем блокирования и нейтрализации активности ФНО.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, инфликсимаб и адалимумаб считаются первой линией терапии при непрерывном или гормонозависимом течении ЯК и болезни Крона у детей. Также рекомендовано переходить на терапию адалимумабом при потере ответа на инфликсимаб у данных пациентов. Несмотря на высокую эффективность анти-ФНО-агентов, примерно у 1/3 пациентов не наблюдается улучшения клинических признаков или симптомов после индукционной фазы, что определяется как первичный неответ [4]. Кроме того, вторичная потеря ответа, определяемая как возникновение и ухудшение симптомов, может произойти во время поддерживающей терапии у пациентов с предшествующей ремиссией. Это может привести к повышению дозировок и сокращению интервалов введения или прекращению приема препарата у 1/2 пациентов из-за отсутствия эффекта от проводимого лечения [5].

При недостаточной эффективности, несмотря на оптимизацию терапии, или при развитии побочных эффектов применяются препараты второго ряда с другими механизмами действия. Ведолизумаб, гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина G1, является первым биологическим препаратом, обладающим селективным действием на кишечник. Он ингибирует интегрин $\alpha 4\beta 7$ – гликопротеин

клеточной поверхности, в разной степени экспрессируемый на циркулирующих В- и Т-лимфоцитах, тем самым препятствуя перемещению лимфоцитов из кровеносных сосудов в кишечник [6]. Ведолизумаб широко используется во взрослой практике, а в педиатрической остается off-label и применяется в основном при первичном отсутствии ответа или его потере на анти-ФНО-препараты. Данные об эффективности и безопасности ведолизумаба у детей накапливаются, и, несмотря на отсутствие регистрации препарата для применения у детей, опубликовано значительное количество работ по его применению у детей с ЯК [7].

Устекинумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против общей субъединицы p40 интерлейкина-12 и 23 [8]. Также относится к препаратам второй линии, и его применение также остается off-label при ВЗК у детей. Важно отметить, что все перечисленные препараты воздействуют на определенную мишень в патологическом процессе, но не способны полностью заблокировать путь воспаления, а также вводятся парентерально, из-за чего возрастает количество госпитализаций и снижается адаптация и социализация пациентов, особенно если речь идет о педиатрических пациентах. Также имеются данные о снижении клинической активности на каждый последующий биологический препарат.

Ингибиторы янус-киназ (JAK), которые относятся к группе таргетных иммуносупрессоров или селективных иммунодепрессантов, стали новой стратегией при иммуноопосредованных заболеваниях. Четыре представителя семейства JAK – JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа-2 – входят в состав трансмембранных цитокиновых рецепторных комплексов, которые активируются при связывании лиганда, что приводит к активации сигнальных трансдукторов – активаторов транскрипции [9, 10]. Путь JAK играет важную роль во врожденном, адаптивном иммунитете и кроветворении, участвуя в таких клеточных процессах, как рост, выживание, дифференцировка и миграция клеток [11, 12]. Исходя из этого, ингибирование JAK-пути было изучено для лечения многочисленных аутоиммунных заболеваний. В России два ингибитора JAK – тофацитиниб, упадацитиниб – уже одобрены для лечения ЯК. Преимущество малых молекул также заключается в том, что их принимают в виде таблеток, что сокращает количество госпитализаций у пациентов [13].

Упадацитиниб является селективным обратимым ингибитором JAK1 [13, 14], который играет важную роль в передаче цитокинами сигналов воспаления, в то время как JAK2 важен для созревания эритроцитов, JAK3 принимает участие в иммунном надзоре и регуляции функции

лимфоцитов. Он является более мощным ингибитором JAK1, чем JAK2 и JAK3. Ингибирование JAK1 моделирует передачу сигналов JAK зависимых цитокинов, лежащих в основе воспалительной реакции, признаков и симптомов ВЗК [15].

В марте 2022 г. FDA (U.S. Food and Drug Administration) одобрило применение пероральной формы упадацитиниба для взрослых с активной формой ЯК [16–19]. Данная терапия применима в том числе у пациентов, у которых наблюдался неадекватный ответ или непереносимость одного или нескольких блокаторов ФНО. В России препарат зарегистрирован к применению при ЯК и болезни Крона в возрасте 18 лет и старше и вошел в недавно принятые Минздравом России клинические рекомендации по язвенному колиту у взрослых, однако назначение упадацитиниба в педиатрической практике для лечения ВЗК остается off-label. Опубликовано ограниченное количество работ по применению упадацитиниба у детей и подростков с ЯК, подтверждающих эффективность препарата у этой группы пациентов [20–25].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Мальчик, 15 лет, болен с июня 2020 г. (с 13 лет), когда впервые появились жалобы на снижение аппетита, слабость, примесь крови в стуле. Обращался за медицинской помощью по месту жительства, где был установлен диагноз «анальная трещина» и назначена местная терапия без эффекта. В августе 2020 г. к жалобам добавились боль в животе, слабость и нарастала примесь крови в стуле. Был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение по месту жительства. В клиническом анализе крови отмечался умеренный лейкоцитоз ($11,41 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитоз ($536 \times 10^9/\text{л}$), а в биохимическом анализе отмечалось повышение С-реактивного белка (СРБ) до 30 мг/л. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) утолщение стенок сигмовидной и прямой кишки. По результатам проведенной эзофагогастродуоденоскопии рефлюкс-эзофагит IIA степени, полип кардиоэзофагеального перехода, поверхностный гастрит, поверхностный дуоденит. По данным колоноскопии на протяжении прямой и сигмовидной кишки просвет сужен, в просвете кровь, слизь, гной, гаустрация отсутствует, сосудистый рисунок не прослеживается. Слизистая осмотренных участков резко гиперемирована, отечная, с множественными эрозиями и язвами различной формы, покрытыми фибринозно-некротическими наложениями. Здесь же островки грануляции по типу псевдополипов. В вышележащих отделах гаустрация сохранена, обычная, сосудистый рисунок не изменен. Слизистая терминального отдела подвздошной кишки визуально не изменена. При гистологическом исследовании биопсии хронический катаральный энтерит, криптит высокой степени активности. Ребенку был установлен диагноз «ЯК, тотальный, высокой степени активности (по PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) 40 баллов)». Назначена терапия месалазином, метилпреднизолоном, эзомепразолом, метронидазолом.

В марте 2022 г. повторно обращался в отделение гастроэнтерологии по месту жительства. С учетом сохранявшейся эндоскопической активности в терапию был

добавлен азатиоприн. В апреле того же года ребенок вновь поступил с жалобами на жидкий стул до 8 раз с примесью крови, периодические боли в животе, сниженный аппетит. В клиническом и биохимическом анализе – без признаков воспалительной активности, но по результатам УЗИ ОБП сохранялось утолщение стенок сигмовидной и прямой кишки. Пациенту была проведена антибактериальная терапия и добавлены системные глюкокортикоиды (ГКС).

В июне 2022 г. впервые обратился в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) здоровья детей с жалобами на периодическую боль в животе. В лабораторных исследованиях – без воспалительной активности. Фекальный кальпротектин 372,46 мкг/г. По результатам колоноскопии очаговые изменения сосудистого рисунка (обеднение, деформация), умеренная контактная кровоточивость слизистой оболочки толстой кишки. Катаральный проктит. Терапию было решено продолжить, добавлена местная терапия месалазином. Однако улучшений не отмечалось, участился стул с примесью крови, появились подъемы температуры, преимущественно в ночное время, ребенок похудел на 5 кг. В декабре 2022 г. пациент обращался с теми же жалобами. В клиническом анализе крови наблюдалась анемия до 105 г/л, лейкоцитоз – $13,94 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз – $644 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 56 мм/ч. В биохимическом анализе крови повышение СРБ до 128,64 мг/л, снижение железа – 1,63 мкмоль/л, повышение фекального кальпротектина – более 1000 мкг/г. По данным УЗИ ОБП утолщение толстой кишки на всем протяжении. На ректосигмоскопии язвенный проктосигмоидит, левосторонний ЯК. Учитывая обострение ЯК и наличие гормонорезистентности, инициирована терапия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг по схеме 0/2/6–8 нед. и продолжена терапия азатиоприном. В межгоспитальный период состояние оставалось стабильным, однако при снижении дозы системных ГКС до 10 мг появились жалобы на жидкий стул с примесью крови, в связи с этим доза преднизолона была увеличена до 20 мг/сут, однако жалобы сохранялись. Возникли жалобы на повышение температуры тела, ночные дефекации.

В феврале 2023 г. повторно госпитализировался в НМИЦ здоровья детей. В клиническом анализе крови сохранялась анемия легкой степени, выраженный лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение СОЭ до 59 мм/ч. Повышение СРБ до 86,45 мг/л, снижено сывороточное железо. Концентрация инфликсимаба не определялась. Фекальный кальпротектин – более 1000 мкг/г. На УЗИ сохраняются УЗ-признаки колита (более выраженные изменения – в левых отделах). С учетом наличия признаков обострения ЯК в виде выраженного ухудшения клинической картины, системной активности в виде повышения показателей основных маркеров воспаления, низкой эффективности проводимой генно-инженерной терапии на основе ингибиторов ФНО- α было решено отменить инфликсимаб и назначить биологический препарат с селективным воздействием на толстый кишечник ведолизумаб 300 мг по схеме 0/2/6 и затем 1 раз в 8 нед. Терапия азатиоприном и преднизолоном с постепенным снижением также была продолжена.

В апреле 2023 г. ребенок повторно поступил в НМИЦ здоровья детей с усилением жалоб на фоне снижения

дозировки преднизолона до 24 мг. В клиническом и биохимическом анализе крови также сохранялась воспалительная активность. Фекальный кальпротектин высокий – 1800 мкг/г. Ректосигмоскопия: язвенно-геморрагический проктосигмоидит с массивным выпотом фибрина и контактной кровоточивостью слизистой оболочки. Зона воспалительного сужения – на границе сигмовидной и нисходящей кишки (рис. 1). С учетом наличия признаков обострения ЯК по данным эндоскопического исследования, низкой эффективности проводимой генно-инженерной терапии ведолизумабом было принято решение о назначении ингибитора янус-киназ тофацитиниба в дозе 10 мг 2 р/сут. Терапию ведолизумабом было решено продолжить. На момент последней госпитализации (в мае – июне 2023 г.) состояние ребенка оценивалось как тяжелая атака (65 баллов по PUCAI). Госпитализировался в отделение гастроэнтерологии с жалобами на периодическую боль в животе, подъем температуры тела до 38,9 °С, возникшие на фоне снижения дозы системных ГКС, учащенный стул до 7 раз в сутки, кашицеобразный или полуоформленный с примесью крови, сыпь на лице и боль в суставах. Сохраняется анемия легкой степени, лейкоцитоз до $19,56 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз до $689 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 57 мм/ч. В биохимическом анализе крови повышение СРБ до 40,43 мг/л. В коагулограмме повышение фибриногена до 6,56 г/л и D-димера – до 471 нг/мл. Фекальный кальпротектин без положительной динамики на фоне проводимой терапии – 1800 мкг/г. По УЗИ сохранялись признаки колита. По данным МР-энтерографии признаки панколита, сигмоидита, проктита с выраженной активностью процесса (слоистое накопление контрастного вещества, ограничение диффузии), сужение просвета пораженных отделов кишечника. С учетом наличия признаков обострения ЯК по данным клинической картины, лабораторной диагностики, гормонозависимого течения заболевания, низкой эффективности проводимой генно-инженерной терапии на основе ингибиторов ФНО- α , генно-инженерной терапии ведолизумабом, отсутствия эффекта от проводимой терапии азатиоприном, тофацитинибом был назначен упадацитиниб в дозе 45 мг/сут в течение 8 нед.

Через 3 мес. пациент планово поступил в отделение гастроэнтерологии с жалобами на периодическую боль в животе. Клиническая активность оценивалась на 15 баллов по PUCAI, стул нормализовался, в нем исчезла примесь крови. В клиническом и биохимическом анализе крови – без признаков воспалительной активности: лейкоциты $6,89 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 3 мм/ч, СРБ 1,55 мг/л, анемия купирована – гемоглобин 125 г/л. В коагулограмме нет данных о гипо- или гиперкоагуляции. Фекальный кальпротектин

218,87 мкг/г. Колоноскопия: эндоскопическая картина наиболее вероятно соответствует постязвенным изменениям при ЯК (рис. 2). Терапия упадацитинибом позволила ребенку отказаться от применения системных ГКС.

Данный клинический случай продемонстрировал успешное применение упадацитиниба у ребенка с ЯК с ранее неэффективной терапией анти-ФНО, ведолизумабом и тофацитинибом.

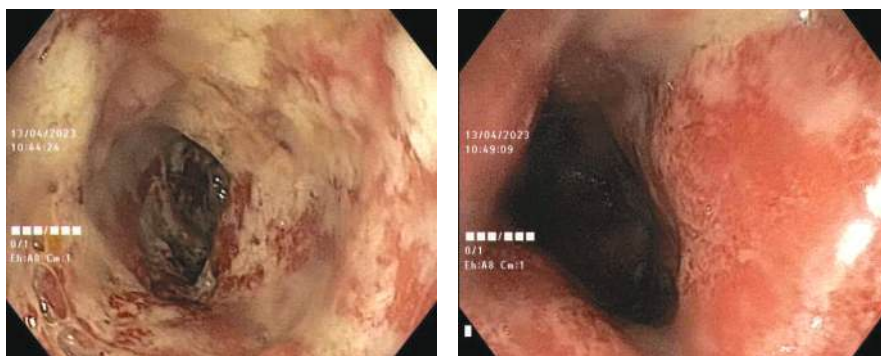
ОБСУЖДЕНИЕ

Существует ограниченное количество лекарств, одобренных FDA и EMA (European Medicines Agency) для применения в детской практике при ВЗК. На территории Российской Федерации также существует немного групп биологических препаратов и малых молекул, одобренных для применения в педиатрии при ВЗК. Пациентам с рефрактерным ВЗК иногда может потребоваться несколько курсов системных ГКС для купирования обострения, и они подвержены риску развития многочисленных побочных эффектов, связанных с длительным применением стероидов. Пациент прошел 5 курсов системных ГКС, невозможность отмены гормонов, отсутствие эффекта от 5-аминосалицилатов, терапию иммуносупрессантами и двумя биологическими препаратами. В итоге мальчик быстро ответил на упадацитиниб, смог отказаться от ГКС и до сих пор находится в стадии ремиссии.

Из-за относительно ограниченного количества исследований по применению новых биологических препаратов в детской практике по сравнению с их использованием

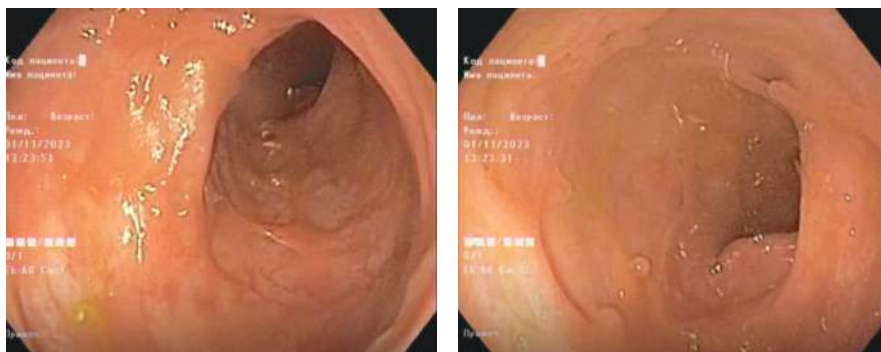
● **Рисунок 1.** Язвенно-геморрагический проктосигмоидит с массивным выпотом фибрина при язвенном колите

● **Figure 1.** Ulcerohemorrhagic proctosigmoiditis with massive fibrin deposition in ulcerative colitis



● **Рисунок 2.** Постязвенные изменения в виде псевдополипов при язвенном колите

● **Figure 2.** Pseudopolyps exhibiting the post-ulcerative changes in ulcerative colitis



у взрослых определение недостаточной концентрации и идеальных уровней в дозировании основывается на взрослых пациентах и не всегда подходит детям. Несмотря на применение инфликсимаба и хорошую переносимость лекарственного препарата, у нашего пациента сохранялась выраженная клиническая активность, наиболее характерным признаком которой была кровь в стуле. Повторная колоноскопия в это время показала продолжающееся воспаление, что подтвердило отсутствие ответа на инфликсимаб и еще больше подкрепило решение о начале терапии ведолизумабом. Инициация ведолизумабом прошла без побочных эффектов. Терапия им также не была успешной у данного пациента, что потребовало поиска альтернатив, так как от оперативного лечения родители отказались. Пациенту и его родителям была предложена терапия тофацитинибом для купирования обострения, которая также не была успешной.

Решение о начале терапии упадацитинибом было основано на его эффективности у взрослых пациентов с ЯК, у которых после лечения препаратами – ингибиторами янус-киназ улучшились показатели по шкале Мейо и эндоскопические показатели. Важно отметить, что применение ингибиторов янус-киназ при воспалительных заболеваниях у детей является off-label. Родителями было подписано информированное добровольное согласие, проведена врачебная комиссия. У пациента были результаты, схожие с теми, что описаны в исследованиях для взрослых. Быстрый ответ на лечение упадацитинибом, который еще не одобрен

в педиатрии, свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения безопасности и эффективности препарата у рефрактерных детей с ВЗК, включая пациентов с острым или тяжелым колитом. У данного пациента на терапии упадацитинибом удалось отказаться от системных стероидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение упадацитиниба позволило достигнуть клинко-лабораторной и эндоскопической ремиссии заболевания и избежать хирургического лечения у пациента с неэффективностью предшествовавших схем иммуносупрессивной и биологической терапии. Ингибиторы JAK также способны снизить потребность в длительном применении стероидов у данной категории пациентов и могут устранить необходимость в проведении колэктомии в связи с рефрактерностью заболевания. Следует отметить достижение быстрого терапевтического эффекта и таблетированную форму приема препарата, что особенно важно в педиатрической практике. Безусловно, еще недостаточно данных для широкого применения упадацитиниба при ВЗК в педиатрической практике, однако полученные результаты свидетельствуют о его высокой эффективности и требуют дальнейшего изучения.



Поступила / Received 05.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2024
Принята в печать / Accepted 01.07.2024

Список литературы / References

- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769–784. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009>.
- Cohen BL, Sachar DB. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ*. 2017;357:j2505. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2505>.
- Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):989–997. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw053>.
- Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colomel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(1):e135. <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.63>.
- Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug? *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(4):302–310. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000536>.
- Dulai PS, Mosli M, Khanna R, Levesque BG, Sandborn WJ, Feagan BG. Vedolizumab for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis. *Pharmacotherapy*. 2015;35(4):412–423. <https://doi.org/10.1002/phar.1561>.
- Hajjat TM, Mosha M, Whaley KG, Rosen MJ, Suppa C, Markowitz J et al. Vedolizumab Experience in Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Observational Study. *Crohns Colitis* 360. 2021;3(3):otab039. <https://doi.org/10.1093/crocol/otab039>.
- Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, Cua DJ. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015;21(7):719–729. <https://doi.org/10.1038/nm.3895>.
- Kim JW, Kim SY. The Era of Janus Kinase Inhibitors for Inflammatory Bowel Disease Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11322. <https://doi.org/10.3390/ijms222111322>.
- De Vries LCS, Wildenberg ME, De Jonge WJ, D'Haens GR. The Future of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):885–893. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx003>.
- Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(7):693–703. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1291342>.
- Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res*. 2013;76:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.06.007>.
- Núñez P, Quera R, Yarus AJ. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Diseases. *Drugs*. 2023;83(4):299–314. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01840-5>.
- Garrido I, Lopes S, Macedo G. Hit the Road JAK! The Role of New Oral Treatment in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(12):2010–2022. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab037>.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV Jr, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, D'Haens G et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2123–2138.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.047>.
- Irani M, Fan C, Glassner K, Abraham BP. Clinical Evaluation of Upadacitinib in the Treatment of Adults with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC): Patient Selection and Reported Outcomes. *Clin Exp Gastroenterol*. 2023;16:21–28. <https://doi.org/10.2147/CEG.S367086>.
- Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffladen J, Greenbloom S et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113–2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00581-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00581-5).
- D'Haens G, Panés J, Louis E, Lacerda A, Zhou Q, Liu J, Loftus EV Jr. Upadacitinib Was Efficacious and Well-tolerated Over 30 Months in Patients With Crohn's Disease in the CELEST Extension Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(10):2337–2346.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.030>.
- Chugh R, Braga-Neto MB, Fredrick TW, Ramos GP, Terdiman J, El-Nachef N et al. Multicentre Real-world Experience of Upadacitinib in the Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2023;17(4):504–512. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac157>.
- Miller M, Patel AS, Pasternak B. Rescue therapy with upadacitinib in medically refractory pediatric ulcerative colitis. *JPGN Rep*. 2024;5(2):197–199. <https://doi.org/10.1002/jpr.3.12067>.
- Kontaki E, Merchant A, Gaynor E, Kiparissi F. P494 Efficacy and safety of Upadacitinib in moderate to severe paediatric Crohn's disease and ulcerative colitis in a tertiary Paediatric IBD (PIBD) centre – A case series. *J Crohns Colitis*. 2024;18(1 Suppl.):i986. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad212.0624>.
- Spencer EA, Bergstein S, Dolinger M, Pittman N, Kellar A, Dunkin D, Dubinsky MC. Single-center Experience With Upadacitinib for Adolescents With Refractory Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;izad300. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad300>.
- Collen LV. Rapid Clinical Remission With Upadacitinib in a Pediatric Patient With Refractory Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(7):1175–1176. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad048>.
- Martinez-Vinson C, Lengliné H, Viala J. G-PP225 Upadacitinib: The Robert Debré Experience. *JPGN Rep*. 2024;5(1 Suppl.):S767. <https://doi.org/10.1002/jpr.3.12073>.
- Nedelkopoulou N, Sharma S. G-EPV158 Upadacitinib For Difficult-To-Treat Paediatric Ibd; A Single Centre Experience. *JPGN Rep*. 2024;5(1 Suppl.):S519. <https://doi.org/10.1002/jpr.3.12073>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.С. Потапов, А.В. Винокурова, М.О. Прохоренкова

Написание текста – А.Е. Пушкарёва, А.С. Потапов

Сбор и обработка материала – А.В. Винокурова, А.Е. Пушкарёва

Обзор литературы – А.С. Потапов, А.Е. Пушкарёва, А.Е. Красновидова

Анализ материала – А.С. Потапов, А.Е. Пушкарёва, А.В. Винокурова, М.О. Прохоренкова

Редактирование – А.С. Потапов, А.Е. Пушкарёва

Утверждение окончательного варианта статьи – А.С. Потапов, А.Е. Пушкарёва, А.В. Винокурова, М.О. Прохоренкова, А.Е. Красновидова

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander S. Potapov, Anna V. Vinokurova, Marina O. Prokhorenkova

Text development – Anna E. Pushkareva, Alexander S. Potapov

Collection and processing of material – Anna E. Pushkareva, Anna V. Vinokurova

Literature review – Alexander S. Potapov, Anna E. Pushkareva, Anastasia E. Krasnovidova

Material analysis – Alexander S. Potapov, Anna E. Pushkareva, Anna V. Vinokurova, Marina O. Prokhorenkova

Editing – Alexander S. Potapov, Anna E. Pushkareva

Approval of the final version of the article – Alexander S. Potapov, Anna E. Pushkareva, Anna V. Vinokurova, Marina O. Prokhorenkova, Anastasia E. Krasnovidova

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация о авторах:

Потапов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, начальник центра воспалительных заболеваний кишечника у детей, заведующий гастроэнтерологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; potapov@nczd.ru

Пушкарёва Анна Евгеньевна, врач-педиатр, ординатор, старший лаборант кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; annpushka1243@mail.ru

Винокурова Анна Валерьевна, врач-педиатр, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; vinokurova.av@nczd.ru

Прохоренкова Марина Олеговна, врач-педиатр, аспирант, ассистент кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; mo.ostrovskaya@gmail.com

Красновидова Анастасия Евгеньевна, врач-педиатр, аспирант, ассистент кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; krasnovidova_a_e@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Alexander S. Potapov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Inflammatory Bowel Diseases in Children, Head of the Gastroenterology Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Filatov Clinical Institute of Child Health, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; potapov@nczd.ru

Anna E. Pushkareva, Pediatrician, Resident, Senior Laboratory Assistant of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Filatov Clinical Institute of Child Health, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; annpushka1243@mail.ru

Anna V. Vinokurova, Pediatrician, Gastroenterologist of the Gastroenterology Department, Postgraduate Student, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; vinokurova.av@nczd.ru

Marina O. Prokhorenkova, Pediatrician, Postgraduate Student, Assistant of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Filatov Clinical Institute of Child Health, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; mo.ostrovskaya@gmail.com

Anastasia E. Krasnovidova, Pediatrician, Postgraduate Student, Assistant of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Filatov Clinical Institute of Child Health, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; krasnovidova_a_e@staff.sechenov.ru