



Новые возможности терапии болезни Крона

З.А. Мамиева, Е.А. Полуэктова*, О.С. Шифрин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: представить данные об эффективности и безопасности применения устекинумаба у пациентов с болезнью Крона.

Основные положения. Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG1k к p40 субъединице ИЛ-12 и ИЛ-23. Блокируя взаимодействие субъединицы p40 с цепью IL-12R β 1 на поверхности Т-лимфоцитов и NK-клеток, препарат прерывает каскад гуморальных и клеточных реакций, приводящий к трансмуральному воспалению кишечной стенки. В ряде плацебо-контролируемых исследований продемонстрирована эффективность устекинумаба в индукции и поддержании ремиссии у пациентов с болезнью Крона, не ответивших на стандартную терапию (глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры) и терапию антагонистами ФНО- α . Кроме того, была показана эффективность устекинумаба в поддержании клинического ответа и клинической ремиссии в течение двух лет терапии. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности и низкой иммуногенностью.

Заключение: в представленных исследованиях продемонстрировано, что устекинумаб является эффективным и безопасным препаратом для индукции и поддержания клинической ремиссии у пациентов с болезнью Крона.

Ключевые слова: болезнь Крона, устекинумаб, интерлейкины

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке ООО «Джонсон & Джонсон», Россия.

Для цитирования: Мамиева З.А., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Новые возможности терапии болезни Крона. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5):13–20. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-13-20>

New Possibilities for the Treatment of Crohn's Disease

Zarina A. Mamieva, Elena A. Poluektova*, Oleg S. Shifrin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. To review data on the efficiency and safety of using Ustekinumab in patients with Crohn's disease.

Key findings. Ustekinumab is a fully human monoclonal antibody of the IgG1k class to the p40 subunit of IL-12 and IL-23. The drug interrupts the cascade of humoral and cellular reactions leading to transmural inflammation of the intestinal wall by blocking the interaction of the p40 subunit with the IL-12R β 1 chain on the surface of T-lymphocytes and NK cells. A number of placebo-controlled studies have demonstrated the effectiveness of Ustekinumab in the induction and the maintenance of remission in those patients with Crohn's disease who showed no response to conventional therapy (glucocorticosteroids and immunosuppressants) and therapy with TNF- α antagonists. In addition, the efficiency of Ustekinumab in maintaining a clinical response and clinical remission over two years of therapy has been shown. The drug has a favourable safety profile and a low immunogenicity.

Conclusion. The reviewed studies show Ustekinumab to be an effective and safe drug for the induction and the maintenance of clinical remission in patients with Crohn's disease.

Keywords: Crohn's disease, Ustekinumab, interleukins

Conflict of interest: this article was published with the support of Johnson & Johnson LLC, Russia.

For citation: Mamieva Z.A., Poluektova E.A., Shifrin O.S. New Possibilities for the Treatment of Crohn's Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(5):13–20. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-13-20>

Болезнь Крона — хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неизвестной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. Целями терапии при данном заболевании являются индукция ремиссии, ее поддержание без постоянного приема глюкокортикостероидов и профилактика осложнений [1].

В лечении болезни Крона традиционно применяются глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, препараты 5-аминосалициловой кислоты. Глюкокортикостероиды, несмотря на свою эффективность в индукции ремиссии, не могут применяться в качестве поддерживающей терапии, так как их прием связан с высоким риском развития нежелательных явлений. Кроме того, примерно у 28 % пациентов развивается гормональная зависимость [2]. При приеме иммуносупрессоров возрастает риск развития лимфом, немеланомного рака кожи, опухолей мочеполовой системы и супрессии костного мозга [3–5]. Внедрение в клиническую практику антагонистов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) позволило достигнуть значительного прогресса в лечении воспалительных заболеваний кишечника, однако примерно у трети пациентов отмечается первичное отсутствие ответа на терапию и приблизительно у 20 % пациентов в год наблюдается потеря ответа [6]. Таким образом, важной задачей является поиск альтернативных средств для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с данным заболеванием.

Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG1k к р40 субъединице интерлейкина 12 (ИЛ-12) и интерлейкина 23 (ИЛ-23). В 2016 году препарат был одобрен Управлением по контролю качества пи-

щевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения пациентов с болезнью Крона средней/тяжелой степени, у которых стандартная терапия или терапия антагонистами ФНО- α оказалась неэффективной либо отмечалась ее непереносимость [7].

Механизм действия устекинумаба

В качестве патогенетической основы болезни Крона рассматривается сочетание нескольких факторов: генетическая предрасположенность, воздействие кишечной микробиоты и факторов окружающей среды, что приводит к нарушению иннатного и адаптивного иммунитета [8].

Активированные бактериальными антигенами макрофаги и дендритные клетки продуцируют различные цитокины, в том числе ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-1 β и трансформирующий фактор роста β (ТФР- β). ИЛ-12 играет решающую роль в дифференцировке наивных Т-лимфоцитов в Т-хелперы первого типа (Th1), продуцирующие провоспалительные цитокины ФНО- α , ИЛ-2 и ИФН- γ [9, 10], и представляет собой гетеродимерную молекулу, состоящую из субъединиц р40 и р35 [11]. Рецептор ИЛ-12 экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK-клетки) и также состоит из двух субъединиц IL-12R β 1 и IL-12R β 2 [12].

ИЛ-23 активирует экспрессию ИЛ-17, ИЛ-17A, ИЛ-17F и ИЛ-22 особой разновидностью Т-хелперов — Th17. Данные клетки участвуют в защите организма хозяина от внеклеточных патогенов, но в то же время за счет своей провоспалительной активности способствуют поддержанию хронического воспаления [13]. Кроме того, ИЛ-23 подавляет дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в регуляторные Т-клетки, таким образом способствуя усилению воспалительной реакции [14].

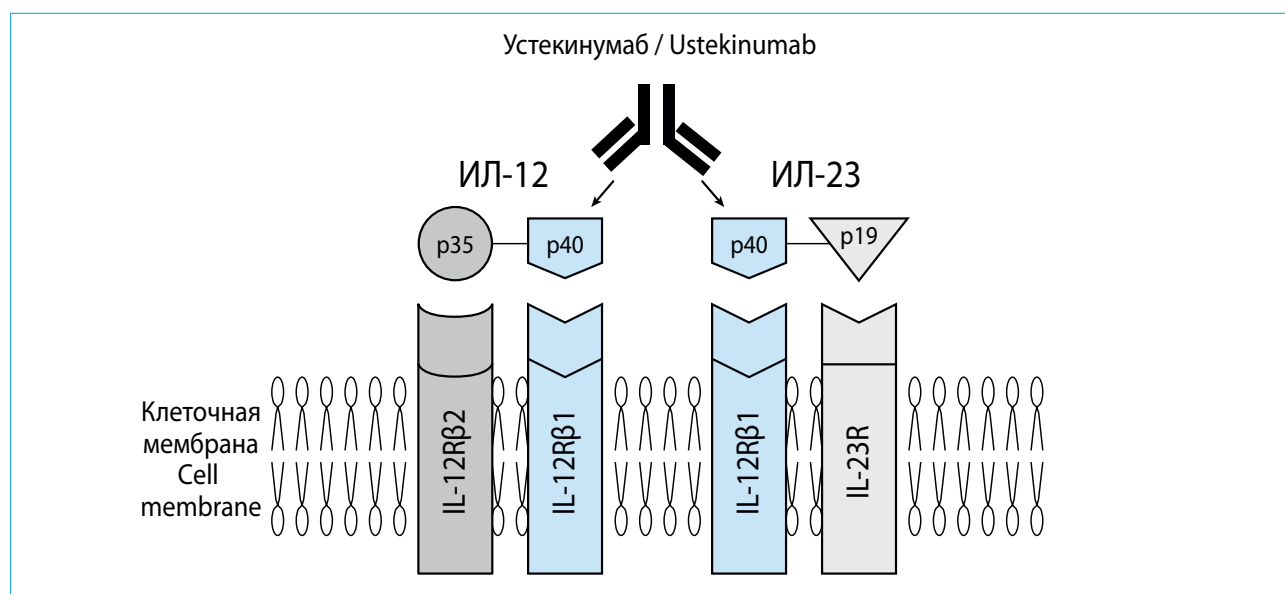


Рис. 1. Структура рецепторов ИЛ-12 и ИЛ-23

Fig. 1. IL-12 and IL-23 receptor structure

ИЛ-23 образован двумя ковалентно связанными белковыми субъединицами p40 и p19 [11]. Рецепторное взаимодействие данного цитокина осуществляется двумя структурами: субъединицу p40 распознает ИЛ-12R β 1 цепь ИЛ-12, а субъединицу p19 — особый рецептор ИЛ-23R [15]. Таким образом, субъединица p40 является для данных цитокинов общей, и именно она является мишенью для действия устекинумаба (рис. 1).

Устекинумаб — полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG1k к p40 субъединице ИЛ-12 и ИЛ-23. Блокируя взаимодействие субъединицы p40 с цепью ИЛ-12R β 1 на поверхности Т-лимфоцитов и NK-клеток, устекинумаб прерывает каскад гуморальных и клеточных реакций, приводящий к трансмуральному воспалению кишечной стенки.

Клиническая эффективность устекинумаба

Эффективность данного препарата при болезни Крона была подтверждена в многоцентровых, двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

UNITI-1

UNITI-1 — многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в ходе которого изучалась эффективность и безопасность применения устекинумаба в качестве индукционной терапии у пациентов с болезнью Крона, не ответивших на терапию антагонистами ФНО- α (первичное и вторичное отсутствие ответа) либо продемонстрировавших серьезные нежелательные явления во время лечения [16].

В исследование были включены пациенты с индексом активности болезни Крона (ИАБК) от 220 до 450, уровнем С-реактивного белка (СРБ) >3 мг/л, уровнем фекального кальпротектина >250 мг/кг и наличием язвенных дефектов в подвздошной и/или ободочной кишке. Все пациенты ($N = 741$) были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на три группы: пациенты первой группы получали 130 мг устекинумаба внутривенно; второй группы — ~6 мг/кг устекинумаба внутривенно в зависимости от массы тела (260 мг при массе тела < 55 кг, 390 мг при массе тела от 55 до 85 кг, 520 мг при массе тела > 85 кг); третьей группы — плацебо. Период наблюдения составил 8 недель.

Первичной конечной точкой в данном исследовании было достижение клинического ответа (снижение ИАБК на 100 баллов и более от исходного или ИАБК < 150) к 6-й неделе терапии. Ключевыми вторичными конечными точками являлись достижение клинического ответа и клинической ремиссии (ИАБК < 150) на 8-й неделе, а также снижение ИАБК на 70 баллов и более по сравнению с исходным значением на 6-й неделе лечения. Первичная конечная точка была достигнута у 34,3 % ($p = 0,002$) пациентов в первой группе,

получавших устекинумаб в дозе 130 мг, и у 33,7 % больных ($p = 0,003$) во второй группе, получавших препарат в дозе 6 мг/кг, по сравнению с 21,5 % пациентов в группе плацебо (рис. 2). Кроме того, в группах больных, получавших устекинумаб, частота достижения ключевых вторичных конечных точек также была достоверно выше ($p < 0,005$) (рис. 2, 3).

UNITI-2

UNITI-2 — многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, целью которого было изучение эффективности и безопасности применения устекинумаба в качестве индукционной терапии у пациентов с болезнью Крона, не ответивших на терапию глюкокортикостероидами и/или иммуносупрессорами либо имевших серьезные нежелательные явления при их применении [16].

Дизайн исследований UNITI-2 и UNITI-1 был идентичным, единственное отличие заключалось в исследуемой популяции. На 6-й неделе лечения клинический ответ был достигнут у 51,7 % ($p < 0,001$) пациентов в первой группе, получавших 130 мг устекинумаба, и у 55,5 % ($p < 0,001$) во второй группе, получавшей устекинумаб в дозе 6 мг/кг, по сравнению с 28,7 % в группе плацебо (рис. 2). Частота достижения ключевых вторичных конечных точек (клиническая ремиссия и клинический ответ на 8-й неделе) в группах, получавших устекинумаб, была также достоверно выше, чем в группе плацебо (рис. 2, 3).

IM-UNITI

В исследовании IM-UNITI изучалась эффективность и безопасность применения устекинумаба в качестве поддерживающей терапии у пациентов, ответивших на индукционный курс устекинумабом в ходе исследований UNITI-1 и UNITI-2 [16]. Пациенты ($N = 397$) были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в три группы: больные первой группы получали 90 мг устекинумаба подкожно каждые 8 недель; второй группы — 90 мг устекинумаба подкожно каждые 12 недель; третьей группы — плацебо. Период наблюдения составил 44 недели.

В качестве первичной конечной точки рассматривалось достижение клинической ремиссии (ИАБК < 150) к 44-й неделе терапии теми пациентами, у которых по итогам исследований UNITI-1 и UNITI-2 был достигнут клинический ответ.

Вторичными ключевыми конечными точками на 44-й неделе являлись сохранение клинического ответа (снижение ИАБК на 100 баллов от данного показателя в начале индукционного курса), поддержание ремиссии у пациентов, уже достигших клинической ремиссии на момент включения в исследование IM-UNITI, поддержание ремиссии без применения глюкокортикостероидов, а также ремиссия в подгруппе пациентов, не ответивших на терапию антагонистами ФНО- α либо имевших

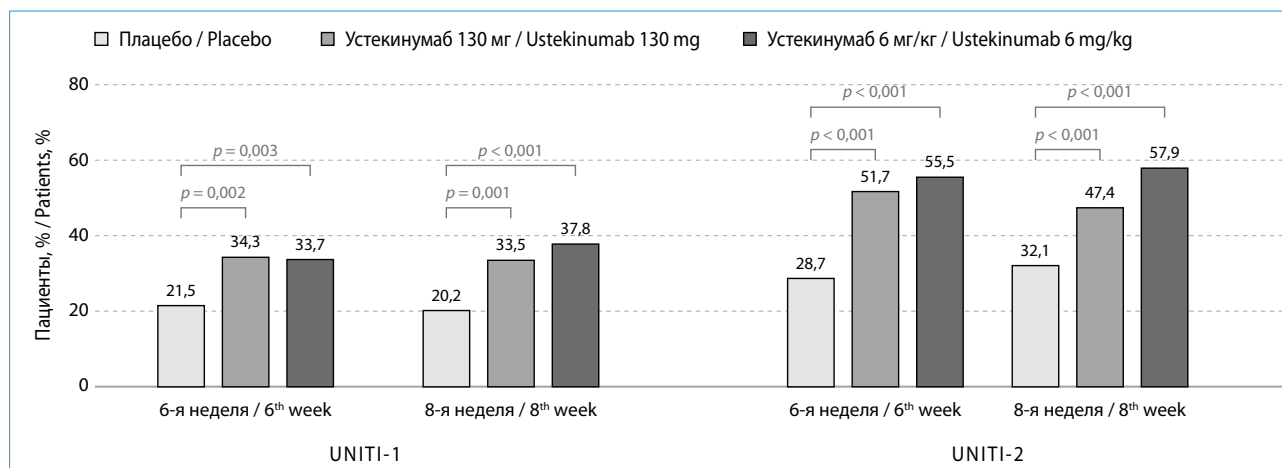


Рис. 2. Частота достижения клинического ответа на 6-й и 8-й неделях у пациентов, включенных в исследования UNITI-1 и UNITI-2. По Feagan и соавт. [16]

Fig. 2. Clinical response frequency at the 6th and 8th weeks in patients included in UNITI-1 and UNITI-2 studies. According to Feagan et al. [16]

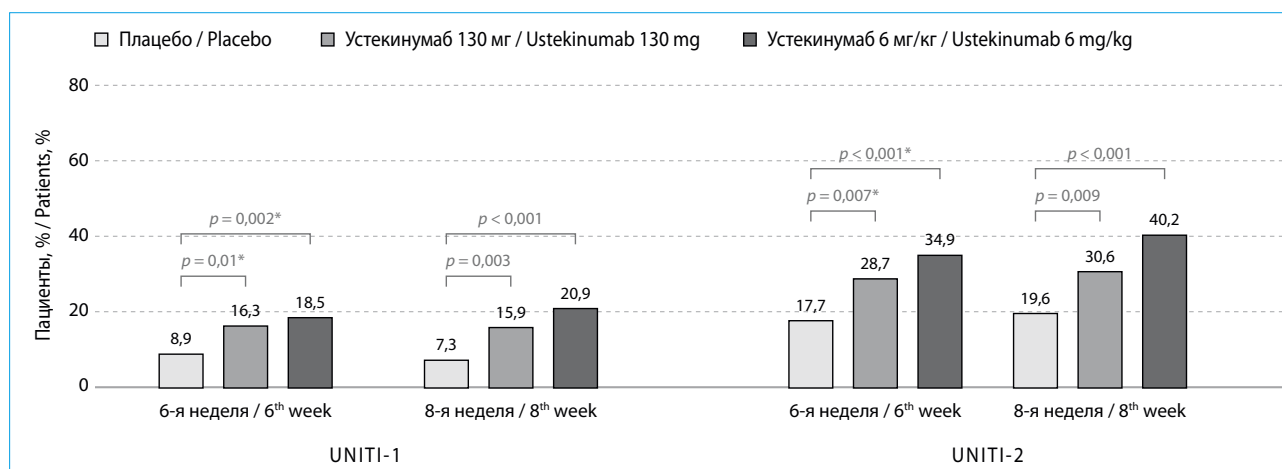


Рис. 3. Частота достижения клинической ремиссии на 6-й и 8-й неделях у пациентов, включенных в исследования UNITI-1 и UNITI-2. По Feagan и соавт. [16]

Примечание: * значения $p < 0,05$ в данном случае номинально значимы, так как для представленных конечных точек не проводится контроль ошибки первого рода.

Fig. 3. Clinical remission frequency at the 6th and 8th weeks in patients included in UNITI-1 and UNITI-2 studies. According to Feagan et al. [16]

Note: * in this case, $p < 0.05$ are nominally significant since the control of type II error is not being undertaken for the represented end points.

серьезные нежелательные явления при их применении (популяция исследования UNITI-1).

В группах пациентов, получавших устекинумаб в дозе 90 мг каждые 8 и 12 недель, частота достижения первичной конечной точки была значительно выше, чем в группе плацебо (рис. 4). При анализе подгрупп (популяции исследований UNITI-1 и UNITI-2) статистически значимых различий в отношении достижения ремиссии на 44-й неделе исследования между подгруппой пациентов исследования UNITI-1 и группой плацебо выявлено не было (рис. 5). В группах, получавших устекинумаб каж-

дые 8 и 12 недель, доля пациентов, у которых сохранялся клинический ответ на 44-й неделе, была выше, чем в группе плацебо ($p = 0,02$ и $p = 0,03$ соответственно). Частота ремиссии без применения глюкокортикостероидов в группе, получавшей устекинумаб каждые 8 недель, была также достоверно выше, чем в группе плацебо ($p = 0,004$).

Кроме того, средний уровень С-реактивного белка у пациентов, получавших устекинумаб, практически не менялся в течение 44 недель, в то время как в группе плацебо данный показатель возрастал. В группах, получавших устекинумаб, доля

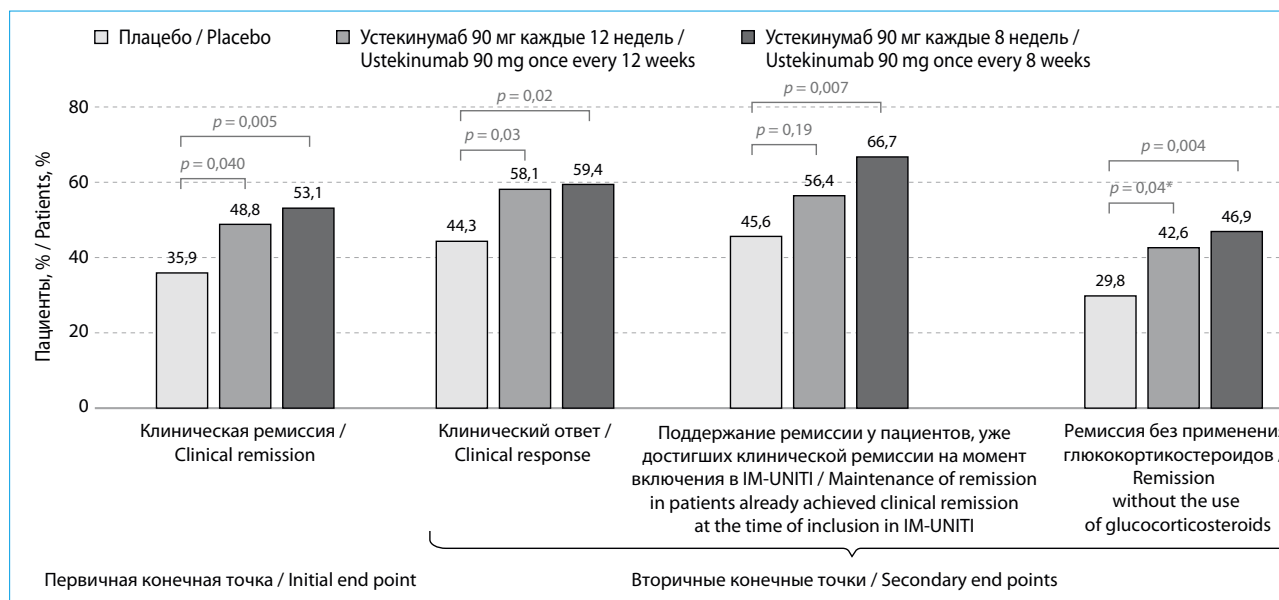


Рис. 4. Первичная и вторичные конечные точки исследования IM-UNITI на 44-й неделе. По Feagan и соавт. [16]

Примечание: * значения $p < 0,05$ в данном случае номинально значимы в связи с иерархической процедурой проверки.

Fig. 4. Primary and secondary end points of IM-UNITI study at the 44th week. According to Feagan et al. [16]

Note: * in this case, $p < 0.05$ are nominally significant with regard to hierarchical testing procedure.

пациентов, у которых уровень фекального кальпротектина оставался в пределах 250 мг/кг и ниже, также была выше, чем в группе плацебо ($p < 0,05$).

W. Sandborn и соавт. проанализировали данные колоноскопии у пациентов, включенных в исследования UNITI-1, UNITI-2 и IM-UNITI [17]. В группах больных, получавших устекинумаб, на 8-й неделе исследования наблюдалось более значимое снижение показателей простого эндоскопического индекса активности болезни Крона (SES-CD) по сравнению с группой плацебо (средние значения $-2,8$ и $-0,7$ соответственно; $p = 0,01$). Кроме того, в группах, получавших устекинумаб, снижение показателя SES-CD на 3 балла и более от исходного наблюдалось у 47,7 % пациентов по сравнению с 29,9 % в группе плацебо ($p < 0,01$).

Пациенты, завершившие исследование IM-UNITI и сохранившие ответ на терапию устекинумабом, были включены в открытое долгосрочное расширенное исследование (IM-UNITI long-term extension) [18]. В исследовании показана эффективность устекинумаба в поддержании клинического ответа и клинической ремиссии в течение двух лет терапии: клинический ответ на 92-й неделе наблюдался у 83,3 % пациентов, получавших препарат каждые 12 недель, и у 80,5 % больных, которым препарат назначался каждые 8 недель. Частота клинической ремиссии в группах пациентов, получавших препарат каждые 12 и каждые 8 недель, составила 72,6 и 74,4 %, соответственно.

Устекинумаб в клинической практике

Эффективность устекинумаба для достижения как клинической, так и эндоскопической ремиссии

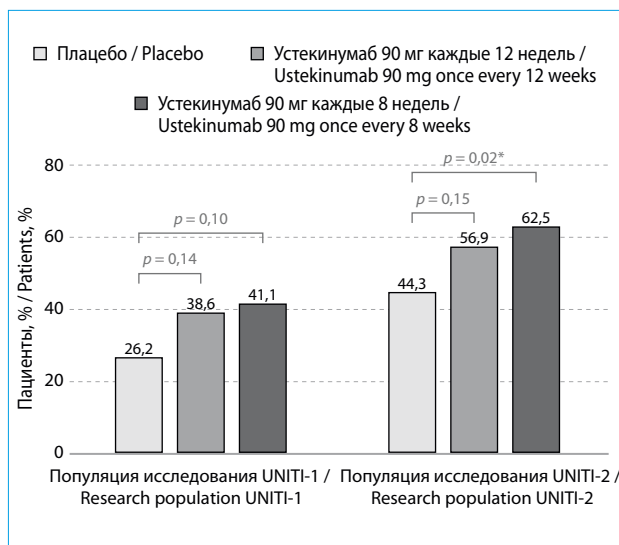


Рис. 5. Частота клинической ремиссии на 44-й неделе среди пациентов, не ответивших на терапию антагонистами ФНО- α (популяция исследования UNITI-1) и пациентов, не ответивших на стандартную терапию (популяция исследования UNITI-2)

Примечание: * значения $p < 0,05$ в данном случае номинально значимы в связи с иерархической процедурой проверки.

Fig. 5. Clinical remission frequency at the 44th week in patients not responding to the therapy with TNF- α antagonists (UNITI population) and patients not responding to the conventional therapy (UNITI-2 population)

Note: * in this case, $p < 0.05$ are nominally significant with regard to hierarchical testing procedure.

болезни Крона была продемонстрирована также в ходе ряда наблюдательных исследований, интерпретацию которых, однако, затрудняет ряд методологических недостатков: разные режимы дозирования, отсутствие четких критериев для определения эндоскопической и радиологической ремиссии/ответа, небольшое количество пациентов. Тем не менее в каждом из выполненных исследований также продемонстрирована достаточно высокая эффективность данного препарата.

Так, была подтверждена эффективность препарата (медиана вводимой дозы 3,5 мг/кг) у 167 пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Крона, 95,2 % из которых были резистентны к терапии антагонистами ФНО- α . Через 12 месяцев клинический ответ (снижение индекса Харви–Брэдшоу на 3 балла и более) был достигнут у 59,5 %, а клиническая ремиссия (индекс Харви–Брэдшоу ≤ 4) — у 27,9 % пациентов. Эндоскопический или радиологический ответ наблюдался у 54,5 % пациентов через 6 месяцев и у 55,8 % через 12 месяцев терапии устекинумабом [19].

В ретроспективном исследовании К.А. Harris и соавт. были проанализированы данные 45 пациентов с рефрактерным течением болезни Крона [20]. Результаты терапии устекинумабом в дозе 90 мг подкожно на 0, 4 и 12-й неделях исследования были следующими: клинический ответ (снижение индекса Харви–Брэдшоу на 3 балла и более) отмечался у 46 %, клиническая ремиссия (индекс Харви–Брэдшоу ≤ 3) у 35 % пациентов. Эндоскопический ответ наблюдался у 76 %, эндоскопическая ремиссия — у 24 % пациентов.

Таким образом, на основании представленных данных эффективность устекинумаба для достижения и поддержания клинической и эндоскопической ремиссии болезни Крона можно считать доказанной.

Безопасность и иммуногенность

При анализе профиля безопасности в исследованиях III фазы выявлено, что частота нежелательных явлений, в том числе серьезных, в группах, получавших устекинумаб, и в группе плацебо была сопоставима (табл. 1) [16].

К наиболее часто встречающимся нежелательным явлениям можно отнести артралгии, головную боль, тошноту и развитие назофарингита. У одного пациента исследования UNITI-1, получавшего устекинумаб в дозе 6 мг/кг, была диагностирована множественная миелома. Базально-клеточный рак развился у пациента исследования UNITI-2, получавшего плацебо. У двух пациентов из основной (рандомизированной) популяции исследования IM-UNITI развился базальноклеточный рак: один из пациентов получал плацебо, другой — устекинумаб в дозе 90 мг каждые 8 недель. Среди пациентов, не вошедших в основную популяцию, было зарегистрировано шесть случаев немеланомного рака кожи: базальноклеточный рак у пациента, получавшего устекинумаб в дозе 90 мг каждые 8 недель; два плоскоклеточных рака у одного пациента, которому было введено 90 мг препарата подкожно при включении в исследование (терапия была отменена до получения следующей дозы); два базальноклеточных рака и плоскоклеточный рак у одного пациента, получавшего плацебо. Следует отметить, что среди пяти пациентов исследования IM-UNITI с немеланомным раком кожи трое получали сопутствующую терапию иммуносупрессорами. Кроме того, была диагностирована метастатическая аденокарцинома тонкой кишки у пациента, получавшего устекинумаб каждые 12 недель.

За время наблюдения были отмечены следующие оппортунистические инфекции: листериозный менингит у пациента, получавшего устекинумаб

Таблица 1. Частота нежелательных явлений исследованиях III фазы, %

Table 1. Adverse event frequency in the III phase studies, %

	UNITI-1			UNITI-2			IM-UNITI		
	плацебо pla- cebo	уст 130 мг ust 130 mg	уст 6 мг/кг ust 6 mcg/kg	плацебо pla- cebo	уст 130 мг ust 130 mg	уст 6 мг/кг ust 6 mcg/kg	плацебо pla- cebo	уст 90 мг каждые 12 недель ust 90 mg every 12 weeks	уст 90 мг каждые 8 недель ust 90 mg every 8 weeks
НЯ AE	64,9	64,6	65,9	54,3	50,0	55,6	83,5	80,3	81,7
Серьезные НЯ Severe AE	6,1	4,9	7,2	5,8	4,7	2,9	15,0	12,1	9,9
Инфекции Infections	23,7	23,2	25,7	23,1	14,6	21,7	49,6	46,2	48,1
Серьезные инфекции Serious infections	1,2	1,2	2,8	1,4	1,4	0,5	2,3	5,3	2,3
Инфузионные реакции Infusion reactions	2,0	4,5	3,6	2,9	2,4	1,4	0,8	2,3	6,9

в дозе 6 мг/кг и преднизолон в дозе 30 мг/сут, и два случая кандидоза пищевода. Был зарегистрирован один случай туберкулеза легких, развившегося через 10 месяцев после однократного внутривенного введения 130 мг устекинумаба, у пациента, получавшего в дальнейшем плацебо. Не было отмечено случаев смерти в течение 1 года терапии.

S.Ghosh и соавт. объединили и проанализировали данные 12 регистрационных исследований применения устекинумаба у пациентов с псориазом, псориатическим артритом и болезнью Крона [21]. В анализ было включено 5884 пациента, получавших устекинумаб (4521 пациенто-лет). Частота возникновения инфекций в течение 1 года у больных, получавших устекинумаб, была ниже (125,4/100 пациенто-лет, 95 % ДИ 122,2–128,7), чем в группе плацебо (129,4/100 пациенто-лет, 95 % ДИ 120,9–138,3). Кроме того, отмечалась более низкая, чем в группе плацебо, частота сердечно-сосудистых осложнений, злокачественных новообразований и смертей ($\leq 0,5/100$ пациенто-лет).

В исследованиях UNITI-1 и UNITI-2 показана низкая иммуногенность препарата: антитела к устекинумабу были обнаружены всего у двух пациентов (0,2 %), получавших препарат в дозе 130 мг внутривенно. В исследовании IM-UNITI на 44-й неделе терапии антитела к препарату были выявлены у 27 из 1154 пациентов (2,3 %) [16].

Заключение

Согласно результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, устекинумаб

эффективен для индукции и поддержания клинической ремиссии у пациентов с болезнью Крона. В долгосрочном расширенном исследовании продемонстрировано сохранение клинического ответа и клинической ремиссии в течение двух лет терапии. В представленных исследованиях была показана эффективность препарата как у больных, не получавших ранее биологическую терапию, так и у пациентов, резистентных к лечению антагонистами ФНО- α .

Учитывая возрастание количества пациентов с отсутствием ответа, потерей ответа и непереносимостью антагонистов ФНО- α , устекинумаб может стать для них прекрасной альтернативой.

Препарат имеет благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность. Частота нежелательных явлений в группах, получавших устекинумаб, и в группе плацебо сопоставима. Принимая во внимание долгосрочные показатели эффективности, благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность, можно рассматривать устекинумаб в качестве препарата выбора у бионаивных пациентов с повышенным риском возникновения инфекций, в том числе оппортунистических, значимыми коморбидными состояниями (сердечная недостаточность, сахарный диабет, демиелинизирующие заболевания) и с внекишечными проявлениями болезни Крона [22, 23].

Таким образом, представленные в литературе данные свидетельствуют о том, что устекинумаб является перспективным препаратом для индукции и поддержания клинической ремиссии у пациентов с болезнью Крона.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология 2017;2(60):7–29. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of Crohn's disease. Coloproctology 2017;2(60): 7–29 (In Rus.).]
2. *Faubion W.A., Loftus E.V., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Sandborn W.J.* The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology. 2001;121:255–60.
3. *Peyrin-Biroulet L., Khosrotehrani K., Carrat F. et al.* Increased risk for non-melanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011;141:1621–8.e1.
4. *Beaugerie L., Brousse N., Bouvier A.M. et al.* Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet. 2009;374:1617–25.
5. *Bourrier A., Carrat F., Colombel J.F. et al.* Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Aliment. Pharmacol. Ther. 2016;43:252–61.
6. *Qiu Y., Chen B.L., Mao R. et al.* Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF α dose intensification in Crohn's disease. J. Gastroenterol. 2017;52(5):535–54.
7. STELARA® (ustekinumab) Product Monograph. Janssen (<http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/STELARA-pi.pdf>).
8. *Torres J., Mehandru S., Colombel, J.-F., Peyrin-Biroulet L.* Crohn's disease. Lancet. 2017;389(10080):1741–55.
9. *Verstockt B., Van Assche G., Vermeire S., Ferrante M.* Biological therapy targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel disease. Expert Opin. Biol. Ther. 2017;17(1):31–47.
10. *Blanco P., Palucka A.K., Pascual V., Banchereau J.* Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. Cytokine Growth Factor Rev. 2008;19(1):41–52.
11. *Oppmann B., Lesley R., Blom B. et al.* Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. Immunity. 2000;13(5):715–25.
12. *Presky D.H., Yang H., Minetti L.J. et al.* A functional interleukin 12 receptor complex is composed of two beta-type cytokine receptor subunits. Proc Natl. Acad. Sci. USA. 1996;93(24):14002–7.
13. *Sarra M., Pallone F., Macdonald T.T., Monteleone G.* IL-23/IL-17 axis in IBD. Inflamm. Bowel Dis. 2010;16(10):1808–13.
14. *Izcue A., Hue S., Buonocore S. et al.* Interleukin-23 restrains regulatory T cell activity to drive T cell-dependent colitis. Immunity. 2008;28(4):559–70.
15. *Parham C., Chirica M., Timans J. et al.* A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. J. Immunol. 2002;168(11):5699–708.

16. *Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C. et al.* Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:1946–60.
17. *Sandborn W., Gasink C., Chan D. et al.* PD-012 endoscopic healing in the ustekinumab phase 3 UNITI/IMUNITI Crohn's disease program and relationship of clinical outcomes to baseline ulceration status. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017;23:S9.
18. *Sandborn W.J., Rutgeerts P., Gasink C. et al.* Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018;48:65–77.
19. *Ma C., Fedorak R.N., Kaplan G.G. et al.* Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017;45:1232–43.
20. *Harris K.A., Horst S., Gadani A. et al.* Patients with refractory Crohn's disease successfully treated with ustekinumab. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016;22:397–401.
21. *Ghosh S., Gensler L.S., Yang Z. et al.* Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase II/III Clinical Development Programs. *Drug. Saf.* 2019;42:751–68.
22. *Danese S., Bonovas S., Peyrin-Biroulet L.* Positioning ustekinumab in Crohn's disease: from clinical evidence to clinical practice. *J Crohns Colitis.* 2017, 11(10): 1258–1266. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx079.
23. *Armuzzi A., Ardizzone S., Biancone L., Castiglione F., Danese S., Gionchetti P., Orlando A., Rizzello F., Scribano M.L., Vecchi M., Daperno M.* Ustekinumab in the management of Crohn's disease: Expert opinion. *Dig Liver Dis.* 2018;50(7):653–660. doi: 10.1016/j.dld.2018.02.017.

Сведения об авторах

Мамиева Зарина Ахсарбековна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: mamievazarina@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1. ORCID: <https://0000-0002-5673-7920>

Полуэктова Елена Александровна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: polouektova@rambler.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1. ORCID: <https://0000-0003-1312-120X>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: oleg_shifrin@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1. ORCID: <https://0000-0001-8148-2862>

Information about the authors

Zarina A. Mamieva — Postgraduate Student, Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: mamievazarina@mail.ru; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://0000-0002-5673-7920>

Elena A. Poluektova* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: polouektova@rambler.ru; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://0000-0003-1312-120X>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: oleg_shifrin@mail.ru; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://0000-0001-8148-2862>

Поступила: 01.10.2019 Принята после доработки: 10.10.2019 Опубликовано: 30.10.2019
Submitted: 01.10.2019 Revised: 10.10.2019 Published: 30.10.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author