

Комбинированная терапия болезни Крона ингибитором интерлейкина 12/23 и таргетным иммуносупрессором. Клинические наблюдения

О.В. Князев^{✉1}, А.В. Каграманова^{1,2}, А.А. Лищинская¹, Е.А. Сабельникова^{1,3}, Н.В. Лазука¹, А.И. Парфенов¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В последние годы опубликовано несколько клинических исследований, обзоров и клинических наблюдений двойной биологической терапии – одновременного применения двух генно-инженерных биологических препаратов и/или таргетных иммуносупрессоров при болезни Крона (БК). В статье приведены клинические наблюдения двойной биологической терапии упадацитинибом и устекинумабом пациентов с тяжелой формой БК, которой предшествовала генно-инженерная биологическая терапия. Через 26 нед комбинированной терапии у всех пациентов достигнута клинико-эндоскопическая и иммунобиологическая ремиссия БК без развития серьезных нежелательных явлений.

Ключевые слова: болезнь Крона, упадацитиниб, устекинумаб

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А., Сабельникова Е.А., Лазука Н.В., Парфенов А.И. Комбинированная терапия болезни Крона ингибитором интерлейкина 12/23 и таргетным иммуносупрессором. Клинические наблюдения. *Consilium Medicum*. 2025;27(5):274–278. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203290

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

Combination therapy of Crohn's disease with an interleukin 12/23 inhibitor and a targeted immunosuppressant: Clinical cases

Oleg V. Knyazev^{✉1}, Anna V. Kagramanova^{1,2}, Albina A. Lishchinskaia¹, Elena A. Sabelnikova^{1,3}, Natalia V. Lazuka¹, Asfold I. Parfenov¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

³Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Several clinical studies, reviews, and clinical observations of dual biological therapy – the simultaneous use of two genetically engineered biological drugs and/or targeted immunosuppressants in Crohn's disease (CD) – have been published in recent years. The article presents clinical cases with dual biological therapy with upadacitinib and ustekinumab in patients with severe CD, which was preceded by genetically engineered biological therapy. After 26 weeks of combination therapy, all patients achieved clinical, endoscopic, and immunobiological remission of CD without serious adverse events.

Keywords: Crohn's disease, upadacitinib, ustekinumab

For citation: Knyazev OV, Kagramanova AV, Lishchinskaia AA, Sabelnikova EA, Lazuka NV, Parfenov AI. Combination therapy of Crohn's disease with an interleukin 12/23 inhibitor and a targeted immunosuppressant: Clinical cases. *Consilium Medicum*. 2025;27(5):274–278. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203290

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Князев Олег Владимирович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: o.knyazev@mknc.ru; SPIN-код: 3268-0360

Каграманова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. специалист организационно-методического отд. по колопроктологии ГБУ НИИОЗММ. SPIN-код: 4086-6745

Лищинская Альбина Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». SPIN-код: 9369-9674

Сабельникова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». SPIN-код: 5387-7552

Лазука Наталья Викторовна – мл. науч. сотр. отд-ния патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». SPIN-код: 6112-0291

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

[✉]**Oleg V. Knyazev** – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: o.knyazev@mknc.ru; ORCID: 0000-0001-7250-0977

Anna V. Kagramanova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management. ORCID: 0000-0002-3818-6205

Albina A. Lishchinskaia – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0001-7891-2702

Elena A. Sabelnikova – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0001-7519-2041

Natalia V. Lazuka – Res. Assist., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0009-0006-3851-3305

Asfold I. Parfenov – D. Sci. (Med.), Prof., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-9782-4860

Введение

Лечение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) сопряжено с высокой нагрузкой на ресурсы здравоохранения. Медикаментозное лечение включает использование базисных препаратов (месалазин, иммуномодуляторов, таких как азатиоприн или метотрексат), глюкокортикостероидов (ГКС), биологических препаратов (моноклональных антител против фактора некроза опухоли α – анти-ФНО- α , анти-интегринов и анти-интерлейкинов) и малых молекул (таргетных иммуносупрессоров – ТИС) [ингибиторов янус-киназ – JAK, модуляторов сфингозин-1-фосфатных рецепторов]. Лечение больных ВЗК направлено на достижение терапевтических целей, которые включают улучшение или нормализацию клинических, биохимических, эндоскопических показателей, а также качества жизни и трудоспособности [1].

Терапия пациентов с тяжелыми или рефрактерными формами ВЗК представляет собой сложную задачу для гастроэнтеролога. В повседневной клинической практике лечение ВЗК осуществляют одним или комбинацией двух или более лекарственных препаратов в зависимости от тяжести атаки. Эти комбинации включают не только препараты первого ряда (например, месалазин, ГКС, антибиотики и иные), но и препараты второго, третьего ряда – ИС и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Несмотря на значительные терапевтические достижения, существует значительный процент пациентов, недостаточно отвечающих на проводимую терапию, что приводит к прогрессированию заболевания, развитию осложнений, необходимости оперативного вмешательства и инвалидизации пациента.

В последние годы опубликовано несколько клинических исследований, обзоров и наблюдений, в которых одновременно применяли комбинацию двух ГИБП и/или малых молекул.

Двойная биологическая терапия (ДБТ) – это термин, который относится к одновременному назначению пациенту с ВЗК двух ГИБП или ГИБП и ТИС.

Термин «комбинированная терапия» относится к комбинации ГИБП с другими лекарственными средствами, в основном с ИС. Эти терапевтические подходы уже широко применяют при лечении пациентов с ВЗК, рефрактерных к лечению, или пациентов с тяжелыми внекишечными проявлениями (ВКП) [2, 3]. Имеются данные, которые подтверждают, что ДБТ является безопасной комбинацией терапии у пациентов с ВЗК, у которых монотерапия ГИБП оказалась неэффективной, а также у пациентов с тяжелыми ВКП [4].

В настоящее время наиболее часто используемые комбинации включают одновременное применение блокаторов ФНО- α с ведолизумабом (ВЕДБ) или одновременное применение устекинумаба (УСТ) с ВЕДБ. Комбинацию этих препаратов часто применяют с учетом удовлетворительного профиля безопасности, а также на основе максимальной эффективности в качестве монотерапии [5–8].

В первом рандомизированном исследовании, опубликованном в 2007 г., авторы изучили безопасность и эффективность комбинации натализумаба и инфликсимаба (ИФЛ) у пациентов с болезнью Крона (БК), не отвечавших на терапию ИФЛ [9]. В общей сложности 52 пациента получали комбинацию натализумаба и ИФЛ, а 27 человек – ИФЛ и плацебо. С учетом профиля безопасности не отмечено различий в частоте инфекций между двумя группами (27% против 30%). После первых 10 нед у пациентов, которые продолжали получать комбинацию ИФЛ и натализумаба, не наблюдали серьезных побочных эффектов (инфекции, рака, смерти). Клиническая эффективность оказалась выше у пациентов, которые получали ДБТ, чем в группе получавших плацебо, однако различия не были статистически значимыми. Несмотря на удовлетворительные результаты, по мнению авторов, этой комбинации следует избегать из-за побочных эффектов натализумаба, связанных с риском мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

В ретроспективном исследовании Е. Yang и соавт. (2020 г.) оценили безопасность и эффективность ДБТ у 22 пациентов с рефрактерной БК с различными комбинациями из 6 ГИБП, которые включали препараты анти-ФНО- α (ИФЛ, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пегол) в сочетании с ВЕДБ или УСТ [10]. Эндоскопическое улучшение и эндоскопическая ремиссия отмечены у 43 и 26% соответственно, а клинический ответ – у 50%. Клиническое улучшение при перианальных свищах наблюдали у пациентов с БК. Нежелательные явления (НЯ) отмечены в 13% исследований [10].

В ретроспективном исследовании, опубликованном в 2020 г., оценивали ДБТ у 16 пациентов с ВЗК (у 11 с БК и у 5 с язвенным колитом – ЯК). Семь пациентов получили ДБТ по поводу рефрактерной формы заболевания, а 9 человек – из-за трудно купируемых ВКП. Пациенты получали препараты анти-ФНО- α в комбинации с ВЕДБ или УСТ, а 2 человека – комбинированное лечение ВЕДБ и УСТ в течение 8 нед. Клиническое улучшение как кишечных проявлений, так и ВКП наблюдали у всех пациентов. Клинически незначимые побочные эффекты наблюдали у 3 человек [6].

ВЕДБ представляет собой эффективный и безопасный ГИБП при лечении пациенток с ВЗК во время беременности, пациентов пожилого возраста, людей, перенесших хирургическое вмешательство, а также больных со злокачественными новообразованиями в анамнезе. Благодаря преимуществам препарата, главным образом из-за безопасности, ВЕДБ в настоящее время является основным биологическим агентом для применения ДБТ с другим ГИБП или ТИС [11, 12]. Комбинация ВЕДБ с УСТ представляется наиболее перспективной на основании данных ретроспективных исследований, описаний клинических наблюдений и должна стать основной областью будущих исследований, поскольку может быть эффективной у пациентов не только с БК, но и с ЯК.

Упадацитиниб (УПАДА) – селективный ингибитор JAK II поколения, блокирующий JAK 1-го типа. Десять пациентов с БК, рефрактерных к стандартной терапии, получали комбинацию УПАДА и УСТ, за которыми наблюдали в течение 10 мес. Предшествующая терапия осуществлялась 4 ГИБП. Показаниями к применению ДБТ являлись активная БК (n=6), активные ВКП (n=2), а также активная БК с ВКП (n=2). У 5 из 6 пациентов с активной БК достигнута клиническая ремиссия, у 2 человек с тяжелым артритом отмечено значительное клиническое улучшение. Побочные эффекты проявлялись респираторными симптомами и тошнотой. Вероятно, ДБТ с УПАДА и УСТ может быть эффективной и безопасной при рефрактерной БК, а также у пациентов с ВКП [13].

Клинической ситуацией, при которой возникает необходимость проведения комбинированной биологической терапии, является наличие ВКП, которые присутствуют примерно у 20–45% пациентов после постановки диагноза. Некоторые ВКП не зависят от активности ВЗК и требуют независимого лечения. Известно, что у пациентов с ВЗК активируется несколько патогенетических путей воспалительной активности, вследствие чего монотерапия может оказаться недостаточной для лечения всех пациентов [13]. В связи с этим существует множество сценариев, в которых двойную терапию используют как для индукции, так и для поддержания лечения. Данная стратегия включает комбинацию двух или более методов лечения с различными терапевтическими мишенями с целью достижения оптимального контроля над заболеванием.

Комбинированная терапия ГИБП представляет собой подход, при котором одновременно или последовательно используют два или более биологических препарата для лечения различных заболеваний, чаще всего аутоиммунных и иммуновоспалительных, таких как ревматоидный артрит, псориаз, БК, ЯК, системная красная волчанка, ан-

килозирующий спондилит и др. Целью комбинированной терапии являются повышение терапевтического эффекта за счет воздействия на разные патогенетические механизмы заболевания, снижение резистентности к монотерапии, улучшение контроля над заболеванием и повышение качества жизни пациентов. Преимущества комбинированной терапии заключаются в более быстром достижении ремиссии, уменьшении доз препаратов, снижении побочных эффектов и возможности преодоления резистентности к одному препарату. Однако существуют определенные риски и ограничения, связанные с повышенным риском инфекций из-за двойной иммуносупрессии и необходимости более тщательного мониторинга безопасности и эффективности. Перед началом комбинированной терапии необходимо оценить риски и преимущества для каждого пациента, осуществить регулярный мониторинг лабораторных показателей и клинического состояния пациента, индивидуально подобрать препараты и их дозировку.

Комбинированная терапия ГИБП является перспективным направлением в лечении сложных и резистентных форм заболеваний, однако она требует планирования и контроля.

Для назначения комбинированной терапии ГИБП и ингибитором JAK необходимы тщательный отбор и последующий мониторинг пациентов с учетом рисков развития любых НЯ, как инфекционных, так и онкологических. Требуются дальнейшие исследования для лучшего понимания эффективности комбинированной биологической терапии у пациентов с рефрактерными ВЗК и/или резистентными ВКП с целью индукции и поддержания клинико-эндоскопической ремиссии заболевания. По мере того как на фармацевтическом рынке появляется все больше ГИБП с различными мишенями воздействия, их биосимиляров, синтетических ГИС, возможности комбинированной терапии станут безграничными. Повысится ли эффективность этих препаратов при использовании в сочетании с другими биологическими препаратами и насколько изменится профиль безопасности при использовании комбинированной терапии, будет определено в будущих исследованиях. Не менее существенным и важным при назначении ДБТ и/или иммуносупрессивной терапии будет вопрос об отмене одного из биологических препаратов или селективных ИС при достижении клинико-эндоскопической и/или гистологической ремиссии заболевания.

Мы продемонстрируем клинические наблюдения ДБТ УПАДА и УСТ у пациентов с тяжелой формой БК, которые получали предшествующую терапию ГИБП.

С целью объективной оценки эффективности проводимой терапии мы использовали клинический индекс Харви-Брэдшоу (табл. 1) [14], упрощенный эндоскопический индекс тяжести БК (SES CD); табл. 2 [15].

Мы учитывали следующие характеристики пациентов: пол, возраст, возраст на момент постановки диагноза, индекс массы тела (МТ), статус курильщика, длительность заболевания, тяжесть состояния, наличие ВКП на момент начала двойной терапии, предшествующее лечение, в частности терапию ИС, ГКС, а также исходные лабораторные показатели перед началом двойной терапии. Всем пациентам проводили клинико-лабораторный контроль для оценки динамики состояния с возможностью продолжения данной терапии. С целью оценки безопасности проводимой комбинированной иммуносупрессивной терапии оценивали уровень онкомаркеров и серологических маркеров оппортунистической инфекции.

Лабораторные и инструментальные обследования проводили на современном специализированном лицензированном оборудовании, проходящем регулярную плановую поверку и находящемся в распоряжении соответствующих структурных подразделений ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова».

Таблица 1. Индекс Харви-Брэдшоу [14]

Критерий оценки	Выраженность симптома	Оценка в баллах	
Общее самочувствие накануне	Очень хорошее	0	
	Немного хуже обычного	1	
	Плохое	–	
	Очень плохое	3	
Боль в животе накануне	Ужасное	4	
	Нет	0	
	Слабая	1	
	Умеренная	2	
Боль в животе накануне	Сильная	2	
	Частота жидкого/мягкого стула в день (например, накануне)	–	1 балл за каждую дефекацию
	Пальпируемое образование в брюшной полости	Нет	0
Сомнительно		1	
Четко определяется		2	
Четко определяется, болезненно при пальпации		3	
Осложнения (указать все, что применимо)	Артралгия, увеит, узловатая эритема, афтозный стоматит, гангренозная пиодермия, анальная трещина, свищ, абсцесс и др.	1 балл за каждое осложнение	
	Примечание. Сумма баллов: ≤4 – ремиссия, 5–7 – легкое обострение, 8–16 – обострение средней тяжести, ≥16 – тяжелое обострение.		

Таблица 2. Сокращенный индекс эндоскопической активности БК (SES CD) [15]

Показатели	0	1	2	3
Наличие язв	Нет	Афтоидные язвы (d 0,1–0,5 см)	Глубокие язвы (d 0,5–2 см)	Обширные крупные язвы (d > 2 см)
Протяженность поражения, %	Нет	<10	10–30	>30
Наличие сужений	Нет	Одно, проходимо	Несколько, проходимы	Не проходимы для аппарата
Число пораженных сегментов	Нет	Не менее одного пораженного сегмента (ввести число)		
Примечание. Эндоскопическая ремиссия – SES-CD ≤ 3, эндоскопический ответ – снижение SES-CD на ≥50% от исходного, полное заживление слизистой оболочки – отсутствие изъязвлений.				

Клинические наблюдения

Пациент 1. Мужчина, 26 лет. Поступил с жалобами на жидкий стул до 6–8 раз с примесью слизи, подъем температуры до 37,2–37,4°C, снижение МТ на 5 кг за 3 мес, боли в крупных суставах летучего характера. Не курит. Дебют заболевания – в возрасте 20 лет. При обследовании в анализах крови: лейкоцитоз – до 13,3–14,6×10⁹/л, эритроциты – 3,8×10¹²/л, гемоглобин – 98 г/л, тромбоциты – 444×10⁹/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 38 мм/ч, уровень сывороточного железа – 4,9 мкм/л, общий белок – 60 г/л, альбумин – 33 г/л, С-реактивный белок (СРБ) – 26 мг/л, фекальный кальпротектин (ФКП) >1000 мкг/г, токсины А и В *Clostridioides difficile* в кале не обнаружены.

Установлен диагноз: БК в форме илеоколита, хроническое течение, тяжелой степени. Начата антицитокиновая терапия препаратом цертолизумаба пэгол. Развилась вторичная потеря ответа на этот препарат, лечение продолжено адалимумабом. Появилась вторичная потеря ответа на этот препарат, антицитокиновая терапия продолжена препаратом УСТ. Индекс Харви-Брэдшоу достигал 9 баллов, а индекс эндоскопической активности SES-CD – 7. В связи с ускользанием ответа на препарат УСТ к терапии добавлен УПАДА.

Через 26 нед от начала комбинированной терапии состояние улучшилось. Стул – 1–2 раза в сутки, преимущественно оформленный, без патологических примесей, исчезли боли в суставах. В анализах крови уровень лейкоцитов

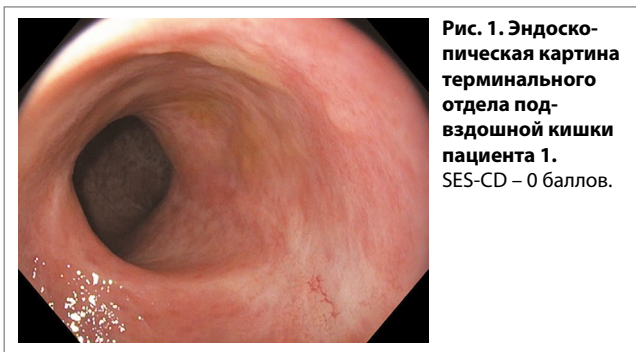


Рис. 1. Эндоскопическая картина терминального отдела подвздошной кишки пациента 1. SES-CD – 0 баллов.

составил $4,6 \times 10^9$ /л, эритроциты – $4,8 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 136 г/л, тромбоциты – 228×10^9 /л, СОЭ – 11 мм/ч, уровень сывороточного железа – 4,9 мкм/л, общий белок – 68 г/л, альбумин – 34 г/л, СРБ – 4,5 мг/л, ФКП – 240 мкг/г, токсины А и В *Cl. difficile* в кале не обнаружены.

У пациента также исследован уровень онкомаркеров и серологических маркеров оппортунистической инфекции. Маркеры цитомегаловирусной инфекции и вируса Эпштейна-Барр (иммуноглобулины G и M) не повышены. Диаскин-тест – отрицательный. Концентрации онкомаркеров СА 19–9 и РЭА не повышены. Компьютерная томография органов грудной клетки – без патологии. Выполнена контрольная колоноскопия: индекс эндоскопической активности SES-CD составил 0 баллов (рис. 1). Вирусная ДНК цитомегаловирусной инфекции, вируса Эпштейна-Барр в исследуемом биопсийном материале слизистой оболочки кишки методом полимеразной цепной реакции не обнаружены. Индекс Харви-Брэдшоу составил 2 балла.

В настоящее время пациент продолжает получать двойную иммуносупрессивную терапию на протяжении полутора лет, сохраняя клинико-эндоскопическую и иммунобиологическую ремиссию заболевания. За весь период наблюдения у него не зарегистрировано каких-либо серьезных НЯ, связанных с двойной иммуносупрессивной терапией, кроме сезонных острых респираторных вирусных инфекций.

Таким образом, двойная терапия ГИБП и ингибитором JAC может быть возможным вариантом лечения больных БК с рефрактерными формами заболеваниями для достижения «глубокой» ремиссии и купирования ВКП.

Пациенты 2, 3. Оба пациента имели схожую клиническую ситуацию по фенотипическому варианту заболевания, протяженности поражения кишечника, степени тяжести атаки БК, среднему периоду приема УСТ. Основные характеристики пациентов, течения заболевания, предшествующей терапии, лабораторные показатели представлены в табл. 3–6.

У всех 3 пациентов имелся нестриктурирующий, непенетрирующий фенотипический вариант заболевания в форме илеоколита. Согласно индексу Харви-Брэдшоу тяжесть атаки расценивали как среднетяжелую. Средний период приема УСТ составил 12 мес.

Все пациенты получали более 2 предшествующих курсов ГКС, более 2 ГИБП, а также системные ИС. При этом НЯ на фоне их приема не отмечены.

Через 26 нед от начала комбинированной терапии у всех пациентов достигнута клинико-эндоскопическая и иммунобиологическая ремиссия БК без развития НЯ.

Обсуждение

Мы представили клинические наблюдения, демонстрирующие эффективность и безопасность комбинированной терапии ингибитором интерлейкина 12/23 и ТИС у пациентов с БК. Потребность в применении комбинированных биологических препаратов и/или ТИС постоянно возрастает. Комбинированная терапия эффективна и безопасна у определенных категорий пациентов с рефрактерным течением заболевания или у больных несколькими ВКП. Использование новых комбинаций терапии ВЗК имеет целью внедре-

Таблица 3. Характеристики пациентов и течения заболевания до начала комбинированной терапии

Показатели	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Статус пациента и показатели на момент начала терапии УПАДА	«Ускользание» ответа на проводимую терапию УСТ	«Ускользание» ответа на проводимую терапию УСТ	«Ускользание» ответа на проводимую терапию УСТ
Пол	Мужской	Мужской	Женский
Возраст (лет)	26	33	42
Индекс МТ	22,45	21,80	20,08
Возраст дебюта заболевания (лет)	20	25	31
Длительность анамнеза (лет)	6	8	11
Статус курильщика	Нет	Да	Да
Локализация процесса	L3	L3	L3
Фенотипический вариант заболевания	B1	B1	B1
Наличие перианальных поражений	Нет	Да	Да
Наличие ВКП	Да	Да	Да
Индекс Харви-Брэдшоу (баллов)	12	14	11
SES-CD (баллов)	7	9	8
Длительность терапии УСТ (мес)	12	14	10

Таблица 4. Характеристика предшествующей терапии

Показатели	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Количество предшествующих курсов ГКС	3	5	4
Количество предшествующих ГИБП	3	2	2
Терапия системными ИС	Да	Да	Да
Время назначения от начала заболевания (лет)	3	2	4
Длительность монотерапии ГИБП без оптимизации / ремиссия заболевания (мес)	10	11	8
Продолжительность оптимизированной терапии (мес)	6	7	4
НЯ на фоне приема одного или нескольких препаратов	Нет	Нет	Нет
Исход заболевания на момент включения в исследование	«Ускользание» ответа	«Ускользание» ответа	«Ускользание» ответа

Таблица 5. Исходный уровень лабораторных показателей перед началом комбинированной терапии

Показатели	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Гемоглобин, г/л	101	114	94
Лейкоциты, 10^9 /л	13	11	9
Тромбоциты, 10^9 /л	444	560	390
СОЭ, мм/ч	38	32	28
СРБ, мг/л	26	38	22
Общий белок, г/л	66	60	65
Альбумин, г/л	30	31	30
Сывороточное железо, мкм/л	4,9	6,8	4,4
ФКП, мкг/г	>1000	1600	1880

ние новых, более эффективных терапевтических стратегий у пациентов с резистентными формами ЯК и БК.

Существующие исследования комбинированного применения биологических препаратов не отличаются совершенством, характерным для рандомизированных клинических исследований отдельных препаратов. Хотя лечение может быть связано с повышенным риском побочных эффектов и злокачественных новообразований, в настоящее время большинство исследований показывают, что никаких се-

Таблица 6. Клинические, лабораторные и инструментальные показатели через 26 нед от начала комбинированной терапии

Показатели	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Гемоглобин, г/л	136	128	118
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,6	7,5	6,2
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	228	320	360
СОЭ, мм/ч	11	14	8
СРБ, мг/л	4,5	3,8	2,4
Общий белок, г/л	68	65	69
Альбумин, г/л	34	36	34,5
Сывороточное железо, мкм/л	13,9	16,8	11,4
ФКП, мкг/г	240	248	156
Индекс Харви-Брэдшоу (баллов)	2	3	2
SES-CD (баллов)	0	1	0
Продолжительность комбинированной терапии (мес)	18	16	12
НЯ на фоне комбинированной терапии	Нет	Нет	Нет

рвезных НЯ в результате применения комбинированной биологической терапии не происходит. Однако еще предстоит ответить на ряд вопросов. Какие показатели могут быть предикторами необходимости проведения комбинированной терапии? В каких случаях именно комбинация, а не последовательная смена или оптимизация терапии иммуносупрессивных препаратов обеспечивает достижение и поддержание ремиссии заболевания? На основании каких показателей при проведении комбинированной терапии можно рассмотреть возможность отмены и в какие сроки одного из иммуносупрессивных препаратов? Каковы последовательность назначения комбинированной иммуносупрессивной терапии, продолжительность терапии, возможность отмены одного из ГИБП? Возможно ли редуцирование дозы ГИБП или проведение деэскалации или отмены одного из препаратов ДБТ? Какие показатели и в каких референсных значениях могут стать предикторами деэскалации или отмены одного из ГИБП?

Чтобы ответить на приведенные вопросы, предстоит в ближайшем будущем провести исследования с участием достаточного числа пациентов с резистентными формами заболеваний и/или ВКП, при которых используют все возможные комбинации биологических препаратов.

Заключение

Необходимы дальнейшие исследования для лучшего выяснения эффективности ДБТ. Предварительные результаты ранее выполненных исследований показывают, что эта форма терапии может быть эффективной у пациентов с рефрактерным течением ЯК или БК. Большинство результатов исследований показывают, что у пациентов не было серьезных побочных эффектов, связанных с комбинированной биологической терапией. По мере появления новых биологических препаратов с различными мишенями возможности двойной терапии станут расширяться. Повысится ли эффективность препаратов при совместном применении с другими биологическими препаратами и изменится ли профиль безопасности при одновременном применении с другими лекарственными препаратами, станет известно в ходе будущих исследований.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-53. DOI:10.1053/j.gastro.2020.12.031
- Haider M, Lashner B. Dual Targeted Therapy for the Management of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(8):661-6. DOI:10.1097/MCG.0000000000001583
- Ahmed W, Galati J, Kumar A, et al. Dual Biologic or Small Molecule Therapy for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):e361-39. DOI:10.1016/j.cgh.2021.03.034
- Balderramo D. Role of the combination of biologics and/or small molecules in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2022;28(47):6743-71. DOI:10.3748/wjg.v28.i47.6743
- Mas EB, Calvo XC. Selecting the Best Combined Biological Therapy for Refractory Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Clin Med*. 2022;11(4):1076. DOI:10.3390/jcm11041076
- Privitera G, Onali S, Pugliese D, et al. Dual Targeted Therapy: a possible option for the management of refractory Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(14):149. DOI:10.1093/ecco-icc/jjaa149
- Glassner K, Oglat A, Duran A, et al. The use of combination biological or small molecule therapy in inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. *J Dig Dis*. 2020;21(5):264-71. DOI:10.1111/1751-2980.12867
- Kwapisz L, Raffals LE, Bruining DH, et al. Combination Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Experience From a Tertiary Care Center. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):616-1. DOI:10.1016/j.cgh.2020.02.017
- Sands BE, Kozarek R, Spainhour J, et al. Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(1):2-11. DOI:10.1002/ibd.20014
- Yang E, Panaccione N, Whitmire N, et al. Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(11):1031-8. DOI:10.1111/apt.15719
- Honap S, Netter P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. An update on the safety of long-term vedolizumab use in inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2023;22(9):767-76. DOI:10.1080/14740338.2023.2247976
- Avedillo-Salas A, Corral-Cativiela S, Fanlo-Villacampa A, Vicente-Romero J. The Efficacy and Safety of Biologic Drugs in the Treatment of Moderate-Severe Crohn's Disease: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(11):1581. DOI:10.3390/ph16111581
- Miyatani Y, Choi D, Choi NK, Rubin DT. Dual-Targeted Therapy with Upadacitinib and Ustekinumab in Medically Complex Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2024;69(2):355-5. DOI:10.1007/s10620-023-08182-y
- Harvey Bradshaw Index for Crohn's disease calculator. Available at: <https://www.thecalculator.co/health/Harvey-Bradshaw-Index-For-Crohn%E2%80%99s-Disease-Calculator-1036.html>. Accessed: 25.04.2025.
- Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):505-12. DOI:10.1016/S0016-5107(04)01878-4



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received: 30.04.2025
Статья принята к печати /
The article approved for publication:
23.06.2025