



¹ Московский
клинический научно-
практический центр им.
А.С. Логинова

² Научно-
исследовательский
институт организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента
Департамента
здравоохранения города
Москвы

³ Национальный
медицинский
исследовательский центр
колопроктологии
им. А.Н. Рыжих

⁴ Московский
государственный медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

⁵ Тверской
государственный
медицинский
университет

Трудности дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника

Н.А. Фадеева, к.м.н.^{1,2}, Г.Б. Артыкова¹, А.Ю. Филимонов¹, Д.С. Филина¹,
Н.С. Видяева¹, С.М. Чудных, д.м.н., проф.^{1,4}, О.В. Князев, д.м.н., проф.^{1,2,3},
С.Г. Хомерики, д.м.н., проф.¹, К.А. Никольская, к.м.н.^{1,2}, Д.С. Бордин,
д.м.н., проф.^{1,4,5}, А.И. Парфенов, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Нина Александровна Фадеева, n.fadeeva@mknc.ru

Для цитирования: Фадеева Н.А., Артыкова Г.Б., Филимонов А.Ю. и др. Трудности дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (14): 58–64.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-14-58-64

Представлен клинический случай осложненного течения болезни Крона (БК) у пациентки пожилого возраста. В статье отражены особенности диагностики, тактики консервативного и хирургического лечения БК, а также своевременной диагностики колоректального рака у пациента с БК пожилого возраста.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, биологическая терапия, устекинумаб, ведолизумаб, колоректальный рак

Введение

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) относятся к хроническим аутоиммунным воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК), имеющим волнообразный характер течения. Длительное время ВЗК были наиболее распространены среди лиц молодого возраста, однако со временем стало возрастать число заболеваний среди пожилых людей. Согласно данным мировой литературы, около 25–35% пациентов с ВЗК старше 60 лет, из них 15% – это пациенты с впервые установленным диагнозом позднее 60 лет и 20% – пациенты с ВЗК, диагностированным в молодом возрасте, перешедшие в статус пожилых пациентов [1, 2]. Известно, что БК может поражать любой участок желудочно-кишечного тракта от ротовой полости до перианальных областей, но зачастую затрагивает терминальный отдел подвздошной кишки. Пожилые пациенты с БК имеют нетипичные проявления болезни: характерна локализация БК в толстой кишке; реже – в терминальном отделе подвздошной кишки; клинически этих больных чаще беспокоят ректальные кровотечения, реже – боли в животе, лихорадка, снижение массы тела [3].

В связи с разнообразием клиники, коморбидностью, полипрагмазией у пациентов с ВЗК пожилого возраста необходимо помнить о дифференциальном диагнозе, в первую очередь со злокачественными новообразованиями, ишемическим колитом, колитом на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, клостридиальной инфекции [4].

В течение первых 10 лет от дебюта БК у половины пациентов с БК в любом возрасте необходимо хирургическое лечение в связи с осложненным течением заболевания. Однако оперативное лечение не приводит к полному излечению от БК [5, 19].

Пожилые пациенты с ВЗК имеют более высокий риск хирургического вмешательства при постановке диагноза или вскоре после него, в то время как долгосрочная частота операций аналогична другим возрастным группам.

По данным клинических наблюдений в специализированных центрах и рандомизированных клинических исследований, спустя год после операции частота эндоскопического рецидива БК по шкале Rutgeerts достигает 75% [6].



Таким образом, пациентам с БК в зависимости от сочетания факторов риска, а также эффективности ранее проводившейся терапии показано назначение или продолжение длительной противорецидивной терапии через четыре недели после хирургического лечения [7].

Клиническое наблюдение

Больная Д., 70 лет, поступила в гастроэнтерологическое отделение Московского клинического научного центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова в июне 2021 г. Из анамнеза известно, что в феврале 2021 г. на фоне полного благополучия пациентка впервые отметила появление спастических болей в животе, а также учащение стула до трех раз в сутки. В марте 2021 г. амбулаторно по месту жительства в Клинико-диагностическом центре № 6 выполнена колоноскопия (КС) с осмотром ободочной кишки до нисходящего отдела, по данным которой выявлены дивертикулез толстой кишки, полиповидное образование сигмовидной кишки (тип 0–1p). В описании протокола эндоскопического исследования данных за воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки не было. Однако в заключении патоморфологического исследования биоптатов толстой кишки получено следующее описание: очаговая гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки с фокусами неоплазии тяжелой степени на фоне активного колита с косвенными признаками эрозии. В связи с этим больная была направлена к онкологу по месту жительства для дообследования. Выполнена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости – изменения сигмовидной кишки следует дифференцировать с крупным полипом и аденомой.

31 марта 2021 г. на фоне резкого ухудшения состояния – появления режущих болей в нижних отделах живота, учащения стула до 10 раз в сутки с примесью крови – бригадой скорой медицинской помощи больная была госпитализирована в хирургическое отделение Городской клинической больницы (ГКБ) им. В.В. Вересаева г. Москвы. По результатам проведенного обследования (компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, КС) выявлены стриктуры поперечной и нисходящей ободочной кишки, эрозивный колит. Согласно медицинской документации, в отделении хирургии проводили консервативную терапию – без эффекта, в связи с чем 3 апреля 2021 г. проведено эндоскопическое стентирование поперечной и нисходящей ободочной кишки. При морфологическом исследовании биоптатов толстой кишки выявлен хронический эрозивный колит высокой степени активности. После эндоскопического стентирования ободочной кишки больная выписана на амбулаторное лечение под наблюдением онколога, хирурга, колопроктолога по месту жительства.

13 апреля 2021 г. амбулаторно в ГКБ № 62 по результатам колоноскопии картина соответствовала яз-

венному колиту, субтотальное поражение, высокой степени активности; эндоскопическая картина подзрительна в отношении новообразования ободочной кишки на фоне язвенного колита. При морфологическом исследовании выявлен хронический колит высокой степени активности; опухолевого роста не обнаружено.

Пациентке впервые назначена местная терапия свечами с месалазином 1 г в сутки с кратковременным положительным эффектом.

Однако 17 мая 2021 г. в связи сохраняющимся болевым синдромом пациентка самостоятельно обратилась в консультативно-диагностическое отделение МКНЦ им. А.С. Логинова, где была осмотрена колопроктологом и направлена на госпитализацию в гастроэнтерологическое отделение для уточнения диагноза и коррекции терапии.

По данным лабораторных исследований, в общем анализе крови отмечено снижение уровня гемоглобина (Hb) до 117 г/л, увеличение СОЭ до 68 мм/ч, повышение С-реактивного белка до 10 мг/л; в биохимическом анализе крови – снижение уровня железа до 7,2 ммоль/л, умеренная белково-энергетическая недостаточность (гипопротеинемия до 58 г/л и гипоальбуминемия до 33 г/л). Сданы анализы крови на онкомаркеры: отмечено повышение раково-эмбрионального антигена до 9 нг/мл (норма 0–5,0 Ед/мл), СА-19-9 до 37,3 Ед/мл (норма 0–30 Ед/мл).

По данным УЗИ органов брюшной полости и кишечника выявлены признаки функционирующих стентов ободочной кишки (поперечной-ободочной, нисходящей ободочной), умеренно выраженных воспалительных изменений стенки поперечно-ободочной и нисходящей ободочной кишки.

При КТ-энтерографии с внутривенным контрастированием в области установленных стентов отмечалось выраженное утолщение стенок толстой кишки, что соответствовало воспалительным изменениям (рис. 1). При КС эндоскоп проведен в купол слепой кишки, на осмотренных участках слизистой ободочной кишки признаки сегментарного активного воспаления с эрозированием, наиболее соответствующего болезни Крона, слизистая прямой кишки и терминального отдела подвздошной кишки не изменена, состояние после стентирования непокрытыми нитиноловыми стентами поперечной и нисходящей ободочной



Рис. 1. Компьютерная томография с контрастированием: выраженное утолщение стенок ободочной кишки в области установленных стентов

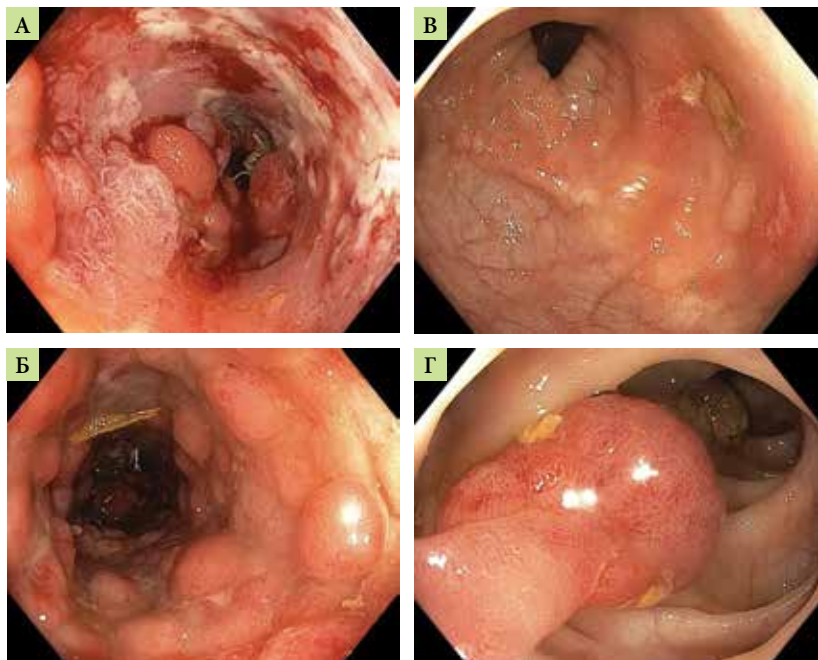


Рис. 2. Колоноскопия: А – высокая активность воспалительного процесса в области установленных стентов; Б – прорастание стентов грануляционной тканью; В – участки воспаления в ободочной кишке чередуются с участками неизменной слизистой; Г – эпителиальное образование сигмовидной кишки, тип 0-Ir с признаками аденомы

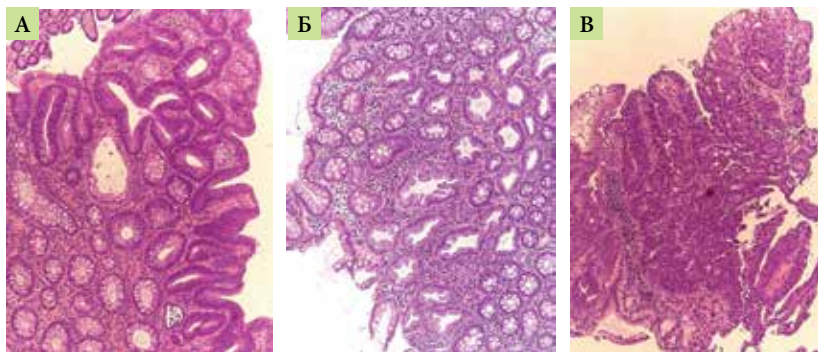


Рис. 3. А, Б – тубулярные аденомы с дисплазией низкой степени и участками выраженной воспалительной инфильтрации; В – тубулярно-ворсинчатая аденома с дисплазией высокой степени, формированием криброзных структур и признаками стромальной инвазии. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$

кишки с признаками изъязвления в области стентов, прорастание стентов грануляционной тканью с сохранением просвета кишки, эпителиальные образования слепой, восходящей и сигмовидной кишки с признаками аденом (рис. 2).

По результатам морфологического исследования биопсийного материала, взятого при КС, получены данные о хронических воспалительных изменениях стенок толстой кишки в пораженных отделах, а также диагностирована тубулярная аденома высокой степени активности с признаками стромальной инвазии, аденома с низкой степенью дисплазии. Однако дифференцировать воспалительное заболевание ки-

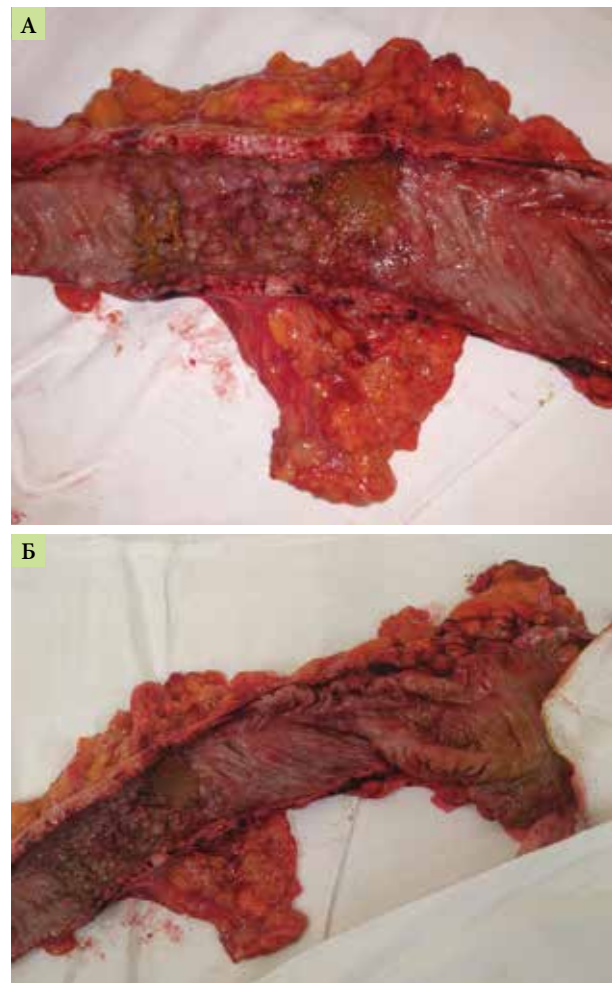


Рис. 4. А, Б – операционный материал: макропрепарат толстой кишки

шечника по данным гистологического исследования не представлялось возможным (рис. 3).

С учетом тяжелого течения заболевания, выявленной при морфологическом исследовании дисплазии проведен общеконсилиум в составе ведущих специалистов МКНЦ им. А.С. Логинова, сформулирован клинический диагноз: «Недифференцированный колит, впервые выявленный, тяжелой степени, высокой активности». Принято решение о проведении на первом этапе хирургического лечения.

23 июня 2021 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме субтотальной колэктомии с формированием концевой илеостомы. Интраоперационно: свободной жидкости в брюшной полости не выявлено. Печень, желудок, тонкая кишка гладкие, блестящие, без патологических изменений. Ободочная кишка отечная, местами дилатирована, истончена. В области нисходящей ободочной, а также поперечно-ободочной кишок визуализированы максимальные уплотненные, отечные участки, в которых пальпаторно определяются металлические стенты. Терминальный отдел подвздошной кишки без признаков воспаления или отека (рис. 4).



По данным морфологического исследования операционного материала визуализированы участки трансмурального воспаления с формированием щелевидных язв и эпителиоидно-клеточных гранулем с гигантскими многоядерными клетками. Отмечалась также гиперплазия нейронов межмышечных нервных ганглиев и встречались участки пилорической метаплазии. Комплекс этих морфологических изменений позволил верифицировать у пациентки болезнь Крона. Кроме того, в операционном материале были выявлены гистологические признаки низкодифференцированной слизистой аденокарциномы с прорастанием в мышечный слой до адвентиции (рис. 5). Таким образом, согласно результатам гистологического исследования операционного материала, впервые установлен диагноз: «Болезнь Крона в форме колита, впервые выявленная, тяжелой степени, высокой активности, осложненная формированием стриктур ободочной кишки от 04.2021». Операции: субтотальная колэктомия с формированием концевой илеостомы от 23.06.2021. Рак поперечной ободочной кишки pT2N0M0 G2.

Пациентка консультирована онкологом – полихимиотерапевтическое лечение в настоящее время не показано, рекомендовано наблюдение онколога по месту жительства.

В послеоперационном периоде была проведена терапия препаратами 5-аминосалициловой кислоты 4 г в сутки; антибактериальная терапия; коррекция водно-электролитных, метаболических нарушений; назначены препараты железа, превентивная антикоагулянтная терапия. Пациентка выписана под наблюдение онколога, гастроэнтеролога, хирурга по месту жительства. Рекомендовано контрольное обследование через 6 месяцев.

Обсуждение

Согласно мировым клиническим исследованиям, второй пик заболеваемости ВЗК приходится на пожилой возраст (60–74 года) [8].

С учетом нетипичного течения заболевания в пожилом возрасте, сопутствующих заболеваний, повышенного риска хирургических осложнений пациентам данной группы показано мультидисциплинарное ведение с участием специалистов: гастроэнтеролога, колопроктолога, нутрициолога, ревматолога, фтизиатра, кардиолога.

Все пациенты с ВЗК нуждаются в скрининге колоректального рака (КРР) [9]. Само начало ВЗК в пожилом возрасте не связано с дополнительным повышенным риском КРР, хотя время между началом ВЗК и диагнозом КРР у пожилых пациентов, по-видимому, короче. Таким образом, следует проводить скрининг КРР пациентов с ВЗК в пожилом возрасте как можно раньше. По результатам морфологического исследования биоптатов толстой кишки у пациентки Д. выявлена

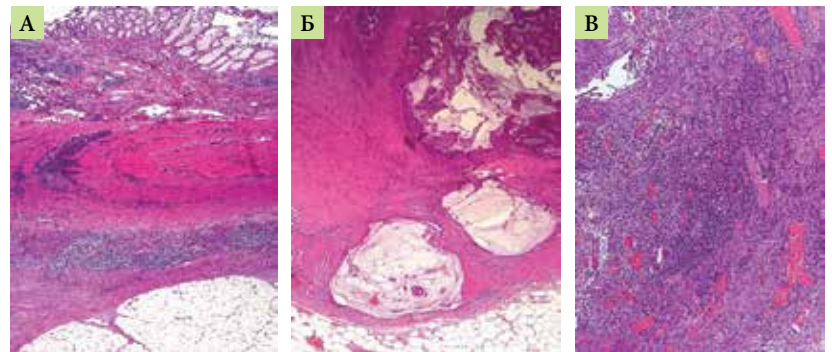


Рис. 5. Гистологическое исследование операционного материала:
А – воспалительная инфильтрация захватывает все слои кишечной стенки (трансмуральное воспаление); Б – эпителиоидно-клеточная гранулема среди клеток лимфоцитарного инфильтрата с гигантскими многоядерными клетками; В – низкодифференцированная слизистая аденокарцинома с прорастанием в подслизистый и мышечный слои до адвентиции.
 Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: А ×40, Б ×300, В ×90

дисплазия низкой и высокой степени в нескольких фрагментах, лабораторно – незначительное повышение онкомаркеров, а также имелся высокий риск хирургических осложнений (перфорация) в связи с ранее установленными стентами. Таким образом, принято решение на первом этапе о проведении хирургического лечения с последующим гистологическим исследованием операционного материала для уточнения диагноза. В ГКБ им. В.В. Вересаева при выявлении сужений в области поперечной и нисходящей ободочной кишки врачами принято решение об эндоскопической установке самораскрывающихся стентов. Однако с учетом наличия у пациентки воспалительного заболевания кишечника, согласно рекомендациям Европейской организации по изучению язвенного колита и болезни Крона (European Crohn's and Colitis Organization – ECCO), установка колоректального стента может быть произведена при злокачественных новообразованиях толстой кишки как с паллиативной целью, так и для предоперационной подготовки [12].

Согласно результатам гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, при КС дифференцировать ЯК и БК не представлялось возможным. По морфологическому исследованию операционного материала в связи с наличием участков трансмурального воспаления и формированием глубоких щелевидных язв и эпителиоидно-клеточных гранулем с гигантскими многоядерными клетками был выставлен диагноз «болезнь Крона в форме колита». Данное клиническое наблюдение демонстрирует трудности дифференциальной диагностики осложненного течения БК толстой кишки у пожилого пациента. У каждого пациента с БК независимо от возраста необходимо учитывать риски послеоперационных рецидивов, к которым, по данным российских клинических рекомендаций,



относятся: курение, пенетрирующий фенотип, перианальные поражения, предшествующие резекции кишки (более 50 см), раннее начало заболевания [13, 14]. В зависимости от количества и сочетания факторов риска пациенты должны быть стратифицированы в группы риска. Больные, имеющие два и более факторов, относятся к группе высокого риска послеоперационного рецидива. У пациентки Д. определен низкий риск рецидива БК, однако по жизненным показаниям ей рекомендована длительная противорецидивная терапия. Терапия, применяемая в более молодых возрастных группах, подходит и пожилым пациентам, но должное внимание необходимо уделять также побочным эффектам и лекарственным взаимодействиям. Сложности ведения пациентов пожилого возраста с ВЗК заключаются в коморбидности, полипрагматии, ограничениях в возможности назначения длительной иммуносупрессивной терапии. Так, при назначении иммуносупрессоров из группы тиопуринов повышается риск развития онкологических заболеваний и панцитопении. По данным метаанализа А. Kandel и соавт., риск лимфомы у пациентов с ВЗК, получавших азатиоприн и 6-меркаптопурин, был увеличен в четыре раза [15]. Иммуносупрессивная терапия, особенно в сочетании с другими лекарствами, и пожилой возраст связаны с повышенным риском оппортунистических инфекций, включая туберкулез [16, 17]. В многоцентровом клиническом исследовании пожилые пациенты имели более высокий риск инфекций, злокачественных новообразований и смертности по сравнению с молодой группой при использовании генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) из группы ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) альфа – инфликсимаба и адалимумаба [18]. Таким образом, пациентке Д. в связи с пожилым возрастом, наличием в анамнезе онкологического заболевания (аденокарцинома толстой кишки) крайне нежелательно назначение иммуносупрессивной терапии тиопуринами, ГИБП из группы анти-ФНО-альфа. В качестве противорецидивной терапии пациентке Д. наиболее предпочтительно применение ГИБП с благоприятным профилем безопасности – инги-

битора ИЛ-12/ИЛ-23 (устекинумаба) или блокатора интегринов альфа-4-бета-7 (ведолизумаба) [20, 21]. Ведолизумаб – гуманизированное моноклональное антитело класса IgG-1, селективно блокирует взаимодействие $\alpha 4$ - $\beta 7$ -интегрина с молекулами клеточной адгезии слизистой оболочки адрессином-1 (MAdCAM-1).

В отличие от ведолизумаба молекула устекинумаба имеет уникальный механизм действия класса ингибиторов ИЛ-12/23, обусловленный блокированием ключевых регуляторных цитокинов, обеспечивает эффективность системного и безопасностью селективного биологического препарата [22]. Профиль безопасности устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулеза, и малигнизации сопоставим с плацебо и препаратами селективного механизма действия и остается благоприятным на протяжении длительного времени [23, 24].

При выборе между устекинумабом и ведолизумабом представляется важным отметить, что устекинумаб ингибирует путь активации как Th1-клеток, так и Th17-клеток, прерывая внутриклеточную и нижележащую передачу сигналов ИЛ-12 и ИЛ-23, и, как следствие, эффективен как при ранней болезни Крона, так и на поздних стадиях заболевания. Ведолизумаб ингибирует только путь активации Th1-клеток, поэтому может быть эффективен преимущественно в ранней фазе БК (6–10 недель) [25].

Следовательно, устекинумаб представляется более предпочтительным в данной клинической ситуации.

Заключение

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует осложненное течение БК с поражением толстой кишки в пожилом возрасте. Необходимо помнить, что специфического маркера ВЗК не существует – диагноз устанавливается на основании анализа совокупности данных (клинических, эндоскопических, рентгенологических и морфологических). Своевременная диагностика ВЗК обеспечивает лучшие результаты лечения, снижает риск развития колоректального рака и хирургических осложнений. ☉

Литература

1. Jeuring S.F.G., van den Heuvel T.R., Zeegers M.P., et al. Epidemiology and long-term outcome of inflammatory bowel disease diagnosed at elderly age – an increasing distinct entity? *Inflamm. Bowel Dis.* 2016; 22 (6): 1425–1434.
2. Nguyen G.C., Sheng L., Benchimol E.I. Health care utilization in elderly onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21 (4): 777–782.
3. Peyrin-Biroulet L., Loftus E.V. Jr., Colombel J.F., Sandborn W.J. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (2): 289–297.
4. Greenwald D.A., Brandt L.J. Inflammatory bowel disease after age 60. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2003; 6 (3): 213–225.
5. Charpentier C., Salleron J., Savoye G., et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut.* 2014; 63 (3): 423–432.

СТЕЛАРА®: ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА И БЕЗОПАСНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОГО

МОЛЕКУЛА УСТЕКИНУМАБ:

УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КЛАССА ИНГИБИТОРОВ ИЛ-12/23, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ БЛОКИРОВАНИЕМ КЛЮЧЕВЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ, ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО И БЕЗОПАСНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА¹.

- ▶ **Быстрое наступление эффекта:** уменьшение боли в животе и частоты дефекаций уже на 1-й неделе терапии при болезни Крона² и уменьшение частоты дефекаций крови в стуле уже на 2-й неделе терапии при язвенном колите³
- ▶ **Долгосрочная эффективность:** 3 из 4 пациентов сохраняют ремиссию в течение не менее 3 лет при болезни Крона⁴ и в течение не менее 2 лет при язвенном колите⁵
- ▶ **Благоприятный профиль безопасности:** профиль переносимости устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулёза, и малигнизации сопоставим с плацебо и препаратами селективного механизма действия⁶
- ▶ **Сочетание эффективности и безопасности:** самая высокая выживаемость терапии по сравнению с другими ГИБП при болезни Крона в любой линии — более 70% пациентов за 22 года наблюдения остаются на терапии⁷

1. Brand S. Gut. 2009; 58: 1152–67, Neurath M.F. Nat. Med. 2007; 13: 26–8, Benson, et al. mAbs 2011; 3: 535–45.

2. Sandborn W.J., et al. 2017 WCOG poster abstract P2145.

3. Sands B.E., et al. Early Improvement After Intravenous Ustekinumab Induction in Patients With Ulcerative Colitis. Results from the UNIFI Induction Trial: 689. The American Journal of Gastroenterology, October 2019; 114: S404.

4. Hanauer S., et al. IM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis. January 2020; 14 (1): 23–32.

5. Sands B.E., et al. Efficacy of Ustekinumab for ulcerative colitis in biologic non-failure, and biologic failure populations through 2 years: UNIFI Long-term extension. TU188.

6. Click B., Regueiro M. Managing Risks with Biologics. Inflammatory Bowel Disease. 2019; 1: 1–11.

7. Ko Y., et al. Presentation at ECCO 2020; P361.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА, ЛП-005728

Перед применением ознакомьтесь с полной версией инструкции.

Торговое наименование препарата – Стелара (устекинумаб), концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению.** Болезнь Крона. Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для терапии взрослых пациентов с болезнью Крона умеренной и тяжелой степени. Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для: индукции клинического ответа, индукции клинической ремиссии, достижения бесстрашной ремиссии, индукции эндоскопической ремиссии, улучшения связанного со здоровьем качества жизни. У взрослых пациентов с болезнью Крона умеренной и тяжелой степени, у которых: прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммуномодуляторами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими ингибиторами ФНО, или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО. **Язвенный колит.** Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной и тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Противопоказания.** Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимая активная инфекция (включая активную туберкулез), детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Болезнь Крона и язвенный колит. **Дозы.** Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, иницирующее введение внутривенное введение препарата Стелара в дозе, рассчитанной на основании массы тела (Таблица 1). Через 8 недель после введения иницирующей дозы препарат Стелара вводится подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для подкожного введения используется препарат Стелара в лекарственной форме раствор для подкожного введения. Информация о последующих подкожных введениях препарата указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара, раствор для подкожного введения. **Способ применения.** Препарат Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг, предназначен только для внутривенного инфузионного введения. Внутривенное инфузионное введение препарата Стелара должно проводиться только квалифицированными медицинскими работниками.

ТАБЛИЦА 1: ИНИЦИИРУЮЩАЯ ДОЗА ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА (ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ)*

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

* Рекомендованная доза (около 6 мг/кг).

ТАБЛИЦА 2: ОБЗОР ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Побочное действие	Инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции
Инфекции и инвазии	
Нарушения со стороны психики	Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Оскаридингивальная боль, заложенность носа
Нарушения со стороны ЖКТ	Диарея, тошнота, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Зуд, акне
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Боль в спине, миалгия, артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, реакции в месте введения (в том числе, кровотечение, гематома, уплотнение, припухлость и зуд), астения

Опыт пострегистрационного применения.

Побочное действие	Реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница), серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактика и ангионевротический отёк)
Нарушения со стороны иммунной системы	
Инфекции и инвазии	Инфекции нижних отделов дыхательных путей
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Пустулезный псориаз, эритродермический псориаз, лейкоцитокластический васкулит

ТАБЛИЦА 3: ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫЕ СООБЩЕНИЯ

Особые указания. **Инфекции.** Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом и потенциально может увеличивать риск возникновения инфекций и реактивации латентных инфекций. В ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат Стелара, наблюдались случаи возникновения серьезных бактериальных и вирусных инфекций. Препарат Стелара не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Следует с осторожностью применять препарат Стелара у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. **Злокачественные новообразования.** Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом. Препараты-иммунодепрессанты могут способствовать увеличению риска развития злокачественных новообразований. У некоторых пациентов, получавших препарат Стелара в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Стелара пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Стелара у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакции гиперчувствительности.** В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактику и ангионевротический отек. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара. **Иммуносупрессия.** В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара с иммуномодуляторами (6-меркаптопурин, азатиоприн, метотрексатом) или с кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара. **Иммуотерапия.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний, не установлена.



6. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990; 99 (4): 956–963.
7. Bhattacharya A., Shen B., Regueiro M. Endoscopy in postoperative patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. Does it translate to better outcomes? *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2019; 29 (3): 487–514.
8. Ananthakrishnan A.N., Shi H.Y., Tang W., et al. Systematic review and meta-analysis: phenotype and clinical outcomes of older-onset inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis*. 2016; 10 (10): 1224–1236.
9. Rutter M., Saunders B., Wilkinson K., et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004; 126 (2): 451–459.
10. Алексеев С.А., Ачкасов С.И., Багненко С.Ф. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона (проект). *Колопроктология*. 2020; 19 № 2 (72): 8–38.
11. Sturm A., Maaser C., Mendall M., et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on IBD in the elderly. *J. Crohn's Colitis*. 2017; 11 (3): 263–273.
12. Allievi N., Ceresoli M., Fugazzola P., et al. Endoscopic stenting as bridge to surgery versus emergency resection for left-sided malignant colorectal obstruction: an updated meta-analysis. *Int. J. Surg. Oncol.* 2017; 2017: 2863272.
13. Халиф И.Л., Варданын А.В., Шапина М.В., Полетова А.В. Противорецидивная терапия болезни Крона в послеоперационном периоде (обзор литературы). *Колопроктология*. 2017; 3 (61): 63–70.
14. Terdiman J.P. Prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6 (6): 616–220.
15. Kandiel A., Fraser A.G., Korelitz B.I., et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005; 54 (8): 1121–1125.
16. Toruner M., Loftus E.V. Jr., Harmsen W.S., et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008; 134 (4): 929–936.
17. Cottone M., Kohn A., Daperno M., et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9 (1): 30–35.
18. Herrinton L.J., Liu L., Weng X., et al. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106 (12): 2146–2153.
19. Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: Вита-ПРЕСС, 2017.
20. Lu T.X., Cohen R.D. Maneuvering clinical pathways for Crohn's disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2019; 21 (5): 20.
21. 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 (20): 1946–1960.
22. Biemans V.B.C., van der Woude C.J., Dijksra G., et al. Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment. *Aliment. Pharm. Ther.* 2020; 55: 123–134.
23. Danese S. et al. 17th Congress of ECCO, February 16-19, 2022, virtual. Poster P457.
24. Sandborn W.J., Rebeck R., Wang Y., et al. Five-year efficacy and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease: the IM-UNITI trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 20 (3): 578590.e4.
25. Bamias G., Cominelli F. Exploring the early phase of Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 19 (12): 2469–2480.

Clinical Case of Complicated Course of Crohn's Disease in an Elderly Patient

N.A. Fadeeva, PhD^{1,2}, G.B. Artykova¹, A.Yu. Filimonov¹, D.S. Filina¹, N.S. Vidyaeva¹, S.M. Chudnykh, PhD, Prof.^{1,4}, O.V. Knyazev, PhD, Prof.^{1,2,3}, S.G. Khomeriki, PhD, Prof.¹, K.A. Nikolskaya, PhD^{1,2}, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,4,5}, A.I. Parfenov, PhD, Prof.¹

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

²Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department

³Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology

⁴A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

⁵Tver State Medical University

Contact person: Nina A. Fadeeva, chuevana@mail.ru

The clinical case of a complicated course of Crohn's disease (CD) in an elderly patient is presented. The article reflects the features of the diagnosis, tactics of conservative and surgical treatment of CD. Timely diagnosis of colorectal cancer (CRC) in an elderly patient with CD also demonstrated.

Key words: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, biological therapy, vedolizumab, ustekinumab, colorectal cancer