

Применение устекинумаба в качестве первой линии биологической терапии у бинаивного пациента с кишечной реактивацией цитомегаловирусной инфекции

С. Н. Серикова^{1,2}, Н. В. Корочанская^{1,2}, О. А. Усова², Р. А. Барчо², Е. И. Прядко¹, В. А. Георгиаду¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Язвенный колит – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением слизистой оболочки толстого кишечника. Пациенты с язвенным колитом часто подвергаются лечению иммуносупрессивной терапией, что делает их уязвимыми в отношении развития оппортунистических инфекций. В статье представлен клинический случай среднетяжелого течения язвенного колита, осложненного цитомегаловирусной инфекцией. Мы продемонстрировали важность своевременного включения цитомегаловирусной инфекции в дифференциально-диагностический алгоритм при обострении язвенного колита с использованием молекулярных методов диагностики, а также аргументировали выбор специфической противовирусной терапии и первой линии биологической терапии у бинаивного пациента со стероидозависимостью и рефрактерностью к тиопуринам. Выбор устекинумаба в качестве биологической терапии продемонстрировал эффективность и безопасность в достижении и поддержании стойкой клинической, лабораторной и эндоскопической ремиссии у пациента с язвенным колитом и кишечной реактивацией цитомегаловирусной инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, цитомегаловирусная инфекция, устекинумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ustekinumab as first line therapeutic choice of biological therapy in bionative patient affected with ulcerative colitis and intestinal reactivation of cytomegalovirus infection

S. N. Serikova^{1,2}, N. V. Korochanskaya^{1,2}, O. A. Usova², R. A. Barcho², E. I. Priadko¹, V. A. Georgiadu¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Ulcerative colitis is a chronic autoimmune disease characterized by inflammation of colonic mucous layer. Patients affected with ulcerative colitis are often subjected to immunosuppressive therapy that makes them susceptible to opportunistic infections. This article presents clinical case of moderate-to-severe ulcerative colitis, complicated by cytomegalovirus infection. We demonstrated the necessity of the inclusion of cytomegalovirus infection into the differential diagnostic algorithm of ulcerative colitis relapse using molecular methods of diagnosis. Also, we justified the choice of specific antiviral therapy and first line biological therapy in a bionative steroid-dependent, refractory to thiopurines patient. The choice of ustekinumab as therapeutic armamentarium showed to be safe and effective in attainment and maintenance of persistent clinical, laboratory and endoscopic remission in a patient affected with ulcerative colitis with intestinal reactivation of cytomegalovirus infection.

KEYWORDS: ulcerative colitis, cytomegalovirus infection, ustekinumab.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое аутоиммунное заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. Заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 тысяч человек, распространенность достигает 505 на 100 тысяч [1]. Пациенты с ЯК подвержены частому влиянию терапии, обладающей иммуносупрессивным действием, в частности тиопуринами и глюкокортикостероидами (ГКС), следствием чего является высокая частота оппортунистических инфекций, таких как туберкулез, вирус простого герпеса, цито-

мегаловирус (ЦМВ) и т.д. ЦМВ является ДНК-вирусом из семейства вирусов герпеса. Он передается от человека к человеку, широко распространен у людей старше 35 лет (от 50 до 80% имеют положительный результат на ЦМВ-иммуноглобулин G). У иммунокомпетентных людей он часто протекает бессимптомно, однако у людей со сниженным функциональным статусом иммунной системы ЦМВ-инфекция (ЦМВИ) приобретает особую распространенность и выраженность с высокой частотой поражения пищеварительного тракта (ЦМВ-колит) [2]. Таким образом,

сложность для врача-гастроэнтеролога заключается в проведении дифференциального диагноза обострения ЯК с другими состояниями, в том числе ЦМВИ. Кроме этого, выбор лечебной тактики может представлять определенные трудности, поскольку, согласно опубликованным данным, ЦМВИ чаще встречается у пациентов, уже получающих иммуносупрессивные препараты и имеющих к ним рефрактерность или зависимость [3, 4].

В данном клиническом случае мы представляем наш опыт ведения пациента со среднетяжелым течением стероидозависимого и рефрактерного к тиопуринам ЯК, осложненного реактивацией ЦМВ.

Клинический случай

Пациент Б., 33 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение ККБ № 2 в октябре 2022 года с жалобами на абдоминальные боли, жидкий стул до 10–15 раз в сутки, периодически с примесью крови, снижение веса на 3 кг за последний месяц, повышение температуры до 37,2 °С.

Из анамнеза заболевания: больной отмечает послабление стула с 2008 года, в 2013-м появились примесь крови и слизь в кале, снижение массы тела. Фиброколоноскопия (ФКС) от 2013 года: ЯК с левосторонним поражением, минимальная степень активности, впервые выявленный. Принимал по рекомендации гастроэнтеролога месалазин в гранулах 3 г в день в течение года с клиническим эффектом. Затем самостоятельно снизил дозу в течение 3 месяцев до полной отмены. В 2015 году с обострением пациент обратился в консультативный отдел ККБ № 2. По поводу ЯК (хроническое рецидивирующее течение, левостороннее поражение, легкая атака) гастроэнтеролог назначил комбинированную терапию месалазинами в гранулах 4 г в день и месалазин 1 г в свечах в течение 8 недель, затем было рекомендовано контрольное обследование в гастроэнтерологическом отделении специализированного курсового амбулаторного лечения (гастроСКАЛ) для решения вопроса о поддерживающей терапии.

В 2018 году больной обратился в гастроСКАЛ с жалобами на режущие боли в нижней половине живота, проходящие после стула, вздутие живота, жидкий стул 5–6 раз в сутки с примесью крови, слабость, периодически температуру 37,2–37,5 °С. Со слов пациента стало известно, что с 2015 года не обследовался, не лечился в связи с удовлетворительным самочувствием. Жалобы беспокоят в течение 5 месяцев, больной самостоятельно принимал комбинированную терапию гранулы месалазина 3 г в сутки и свечи 1 г в сутки, периодически вводил в микроклизмах гидрокортисон 125 мг, отмечал улучшение.

При обследовании на ФКС: ЯК умеренной степени активности; поражение прямой, сигмовидной и нисходящей ободочной кишки. Прижизненное гистологическое исследование (ПГИ) – эрозивный колит с умеренно выраженным обострением. Анализ кала на антигены *Clostridium difficile* (*Cl. difficile*) – не обнаружены. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) ЦМВ – отрицательно. По поводу ЯК хронического рецидивирующего течения, левостороннего поражения, среднетяжелой атаки пациенту была оптимизирована терапия: к комбинированной терапии месалазином

(4 г в сутки через рот + месалазин 1 г в свечах) добавлен будесонид ММХ 9 мг в течение 10 недель с последующим снижением дозы через день в течение 2 недель.

В 2019 году при очередном ухудшении самочувствия после прекращения приема терапии и обращении к гастроэнтерологу больному рекомендована терапия ГКС и азатиоприном, от которой пациент отказался. Самостоятельно продолжал принимать комбинированную терапию месалазинами. При этом полной клинической ремиссии не отмечал, показатели кальпротектина колебались от 546,80 до 207,49 мкг/г.

В марте 2021 года отметил усиление кишечных симптомов на фоне перенесенной в декабре 2020-го коронавирусной инфекции, периодического приема аспирина, нимесила по поводу головных болей, лечения у инфекциониста по поводу токсокароза немасолом в течение 3 недель. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) – признаки утолщения подслизистого слоя восходящей, нисходящей и сигмовидной кишки, инфильтрация и лимфаденопатия брыжейки нисходящей и сигмовидной кишки (ЯК, обострение). ФКС – эрозивный илеит. ЯК, тотальное поражение толстой кишки, умеренная степень активности. Взята биопсия.

Результаты ПГИ: морфологическая картина поверхностного энтерита. ЯК умеренной степени активности с нарушением архитектоники крипт, эрозиями, язвенными дефектами, криптитом, полиморфноклеточной воспалительной инфильтрацией.

Антигены *Cl. difficile* в кале не обнаружены. ПЦР ЦМВ – отрицательно. Кальпротектин – 1643,2 мкг/г, СРБ – 30,3 мг/л. Диаскин-тест – отрицательно.

Диагноз: ЯК хронического рецидивирующего течения, тотальное поражение, ретроградный илеит, среднетяжелая атака. Анемия железодефицитная легкой степени тяжести.

Лечение: системные ГКС 1 мг/кг в сутки по схеме до отмены в течение 12 недель, азатиоприн 2 мг/кг (150 мг) в сутки длительно. Контрольное исследование в гастроСКАЛ через 3–4 месяца.

В октябре 2022 года состояние больного ухудшилось, беспокоили жалобы (слабость, абдоминальные боли, стул жидкий до 10–15 раз в сутки, периодически с примесью крови, снижение веса на 3 кг за месяц, повышение температуры тела до 37,2 °С) на фоне приема азатиоприна 150 мг в сутки и месалазина 4 г в сутки. Пациент связывал ухудшение с приемом амоксициллина по поводу пневмонии в сентябре 2022 года.

Было выполнено: УЗИ – признаки утолщения стенок всех отделов поперечно-ободочной кишки с сохранением дифференциации на слои, инфильтративных изменений параколического жира и брыжейки, реактивной гиперплазии лимфоузлов брыжейки толстой кишки, минимального гидроперитонеума; ФКС – ЯК, тотальное поражение толстой кишки, умеренная степень активности (слизистая оболочка всех отделов толстой кишки матовая, зернистая, ярко-красная, отечная, контактная кровоточивость, имеются множественные поверхностные эрозии и геморрагии, единичные поверхностные язвочки, в просвете гноевидная слизь, на стенках фибрин); биопсия слизистой кишки

на ДНК ЦМВ – положительная. ПЦР – кровь ДНК ЦМВ $1,4 \times 10^2$ копий/мл. В общем анализе крови (ОАК) лейкопения до $3,39-2,39 \times 10^9$ /л (N4–8), лимфопения – $0,51-0,45 \times 10^9$ /л (N1,2–4), СОЭ – 55 мм/ч. СРБ – 30,3–60,3 мг/л, кальпротектин выше 1800 мкг/г.

Консультация врача-инфекциониста – приобретенная ЦМВИ, реактивация. Рекомендован валганцикловир внутрь 900 мг два раза в день 21 день с последующей коррекцией дозы, отмена азатиоприна. В связи со средней степенью тяжести состояния пациента был проведен врачебный консилиум и уточнен диагноз: ЯК хронического непрерывного течения, тотальное поражение, среднетяжелая атака, гормонозависимость, резистентность к тиопуринам (азатиоприн). Приобретенная ЦМВИ, реактивация.

Учитывая неэффективность стандартной терапии, пациенту были показаны генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – устекинумаб (Стелара®; Janssen Biotech, США) в иницирующей дозе 390 мг внутривенно капельно с последующим продолжением терапии в поддерживающей дозе по 90 мг подкожно через 8 недель и далее каждые 8–12 недель.

Освидетельствование на МСЭК для определения степени нетрудоспособности (установление группы инвалидности) для обеспечения ГИБП по месту жительства.

В ноябре 2022 года была введена иницирующая доза устекинумаба 390 мг внутривенно капельно. На 4–5-е сутки уменьшилась частота дефекаций, исчезла кровь в кале. Через неделю в ОАК повысился уровень лейкоцитов до нормы, показатель СРБ в норме. Через 8 месяцев состояние пациента удовлетворительное, жалоб нет, прибавка в весе 5 кг, лабораторные исследования (СРБ, кал на кальпротектин) в норме, результат ФКС со ступенчатой биопсией – эндоскопическая картина соответствует ЯК, тотальному поражению, ремиссии во всех отделах толстой кишки, эндоскопические признаки перенесенного ранее выраженного воспаления в левых отделах ободочной кишки. Пациент продолжает терапию устекинумабом в поддерживающей дозе по 90 мг подкожно каждые 8 недель по рекомендации Научного медицинского исследовательского центра колопроктологии имени А. Н. Рыжих.

Обсуждение

Первые доклады, показавшие взаимосвязь между ЦМВИ и ЯК, были опубликованы в 1961 году [5], подобная коморбидность остается важной темой для дискуссий. Имеются доказательства того, что вирус имеет тропизм к воспаленным участкам кишки, вызывая прогрессирующее повреждение тканей. В то же время воспалительный процесс в кишке и обусловленное им повышение уровней ФНО- α и интерферона- γ в крови ведут к активации латентной ЦМВИ [3].

В представленном клиническом случае пациент имел рефрактерную к стандартной терапии форму заболевания, длительно принимал азатиоприн, был старше 30 лет, что является основными факторами риска развития реактивации ЦМВИ у больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [6–8]. Действительно, существуют данные о том, что наличие ЦМВИ толстой кишки связано с дли-

тельным применением и снижением реакции на стероиды и другие иммуносупрессоры [1, 9, 10]. Например, исследование «случай – контроль» показало положительный иммуногистохимический анализ ЦМВ в хирургическом образце 10 из 40 (25%) пациентов с резистентным к стероидам ЯК и 1 из 40 пациентов с нерезистентным ЯК [11]. Кроме этого, в одном из исследований было показано, что у 18 из 23 пациентов с ЯК развилась реактивация ЦМВИ примерно через 3 дня лечения циклоспорином [12]. Схожие результаты представлены проспективным исследованием, которое выявило активную ЦМВИ у 5 из 6 пациентов с ЯК после 7–10 дней лечения циклоспорином [13].

В обсуждаемом клиническом случае течение заболевания было непрерывным со среднетяжелыми атаками, резистентным к тиопуринам, что является важным сопутствующим фактором в реактивации ЦМВИ: в последние годы появляется все больше исследований, демонстрирующих неблагоприятное влияние *in situ* ЦМВ на обострение рефрактерного к терапии ЯК [9, 10].

Наличие ЦМВИ у иммунокомпетентных лиц чаще всего бессимптомное, в то время как у пациентов с ЯК и реактивацией ЦМВИ встречаются диарея, ректальные кровотечения и боли в животе. В представленном клиническом случае жалобы пациента были неспецифичными: слабость, абдоминальные боли, частый жидкий стул с примесью крови, а также субфебрильная температура тела. Действительно, подобные симптомы не являются специфичными для ЦМВИ. Именно поэтому высокая клиническая настороженность относительно возможной реактивации ЦМВИ важна у пациентов из группы риска: отечественные и зарубежные клинические рекомендации советуют исключать реактивацию ЦМВИ у пациентов со среднетяжелым течением ЯК, особенно у принимающих иммуносупрессивную терапию [1, 4, 14]. К сожалению, проведение ФКС, где выявляются макроскопически неспецифичные эрозии и язвы, не решает вопросов дифференциальной диагностики обострения основного заболевания или реактивации ЦМВИ.

Существует несколько методов специфической диагностики ЦМВИ, включая измерение антител в сыворотке, культуральный метод, анализ антигенемии, гистологический с окрашиванием гематоксилином и эозином, иммуногистохимический метод и ПЦР на ЦМВ в крови и тканях, при этом наиболее высокочувствительным и специфичным тестом на ЦМВ-колит является тканевая ЦМВ-ПЦР [15]. Этот метод полезен для диагностики ЦМВИ не только в крови, но и в различных органах, таких как слизистая оболочка толстой кишки. Чувствительность и специфичность ПЦР-тестов на слизистых оболочках, согласно данным литературы, составляют 65–100% и 40–92% соответственно. Действительно, высокая чувствительность количественного ПЦР-анализа в режиме реального времени может привести к низкой специфичности для диагностики активных ЦМВИ, поскольку ДНК ЦМВ в образцах с низким числом копий может быть обнаружена с помощью ПЦР-анализа, но на самом деле может не отражать активную инфекцию в органах [15]. Именно по этой причине рекомендовано также учитывать число копий, обнаруженных данным методом, что позволит принять решение о назначении специфической противовирусной терапии [16].

В клиническом случае диагностика ЦМВИ в крови и гистологических образцах пораженной воспалением ткани кишечника позволили нам диагностировать фазу обострения ЯК, осложненного реактивацией ЦМВ. Согласно последним рекомендациям, терапевтические мероприятия у пациентов с кишечной реактивацией ЦМВИ включают постепенное снижение ГКС, в то время как отмена иммуносупрессивной терапии не обязательна у пациентов с кишечной реактивацией ЦМВИ, в отличие от диссеминированной формы ЦМВИ [1, 4, 14, 17]. В литературе активно обсуждается перевод таких пациентов на ГИБП, имеющие более низкий иммуносупрессивный потенциал по сравнению с тиопуринами [17]. Специфическая противовирусная терапия показана гормонорезистентным пациентам, а также пациентам, у которых обнаружена ДНК ЦМВ при молекулярном методе исследования биоптатов из толстой кишки, поскольку были доказаны ее результаты в снижении риска колэктомии у пациентов с рефрактерным к терапии кортикостероидами ЯК [1, 18]. Кроме этого, системная реактивация ЦМВИ, вызывающая менингоэнцефалит, пневмонит, гепатит, эзофагит или колит, встречается редко, но связана с неблагоприятным исходом. Таким образом, своевременное противовирусное лечение ганцикловиром и постепенное снижение ГКС препаратов до отмены связано с клиническим улучшением и снижением смертности [4]. Лечение таких пациентов, согласно российским клиническим рекомендациям, состоит в терапии ганцикловиром в дозе 5 мг/кг два раза в сутки в течение 14–21 дня для элиминации возбудителя [1]. В наблюдательном исследовании, проведенном Джонес и др., пациенты с ВЗК и высокой плотностью включений ЦМВ в биоптатах кишечника получают выраженную пользу от противовирусной терапии. Пациенты с меньшим количеством вирусных включений в биоптатах также могут получить пользу, но, согласно авторам, тяжесть ВЗК должна быть главным фактором при определении стратегии лечения [19]. Согласно последним европейским и отечественным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЯК, препаратом первой линии биологической терапии может быть устекинумаб, представляющий собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG1, мишенью которого является субъединица белка p40, общая для рецепторов ИЛ-12 и –23, играющих ключевую роль в патогенезе ВЗК [1, 17].

По истечении 21 дня специфической противовирусной терапии, а также с началом терапии биологическим препаратом устекинумаб (Стелара®, Janssen Biotech, США), у представленного пациента отмечалась стойкая клинико-лабораторная, а через 8 месяцев – эндоскопическая ремиссия ЯК.

В литературе также обсуждается случай полной элиминации ЦМВ без противовирусной терапии после системной трансплантации мезенхимальных стромальных клеток у пациента с ЯК, что, вероятно, является перспективным направлением для будущих исследований [20].

Таким образом, включение ЦМВИ в дифференциально-диагностический алгоритм при обострении ЯК позволило нам провести своевременную диагностику реактивации

ЦМВИ, а применение специфической противовирусной терапии и перевод пациента на биологическую терапию устекинумабом (Стелара®, Janssen Biotech, США) способствовали наступлению клиническо-эндоскопической ремиссии у пациента в течение короткого времени.

Полученные в популяции российских пациентов результаты терапии устекинумабом (Стелара®, Janssen Biotech, США) подтверждают как краткосрочную, так и долгосрочную эффективность и безопасность препарата и позволяют рассматривать его в качестве оптимальной терапевтической опции для биоинвазивных пациентов с активным среднетяжелым и тяжелым язвенным колитом [21].

Список литературы / References

1. Шельгин Ю. А., Ивашкин В. Т., Белоусова Е. А. и др. Клинические рекомендации. Язвенный колит (K51), взрослые 2023. Колопроктология. 2023; 22 (1): 10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>
2. Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A. and others. Clinical recommendations. Ulcerative colitis (K51), adults 2023. Coloproctology. 2023; 22 (1): 10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>
3. Ваганцикловир в рецидивирующих приступах криптогенных воспалительных заболеваний кишечника с инфекцией цитомегаловирусом: МICI–CMV. ICH GCP: Реестр клинических испытаний США. Клинические испытания NCT00237653. <https://clinicaltrials.gov>
4. Valganciclovir in recurrent attacks of cryptogenic inflammatory bowel disease with cytomegalovirus infection: MICI–CMV. ICH GCP: US Clinical Trials Registry. Clinical trial NCT00237653. <https://clinicaltrials.gov>
5. Волчкова Е. В., Белоусова Е. А., Богомазов Ю. К. и др. Оппортунистические инфекции при воспалительных заболеваниях кишечника: цитомегаловирус – клиническое наблюдение. Фарматека для практикующих врачей. 2010; 15: 118–122.
6. Volchkova E. V., Belousova E. A., Bogomazov Yu.K. and others. Opportunistic infections in inflammatory bowel diseases: cytomegalovirus – clinical observation. Pharmacy for Medical Practitioners. 2010; 15: 118–122.
7. Rahier J.F., Magro F., Abreu C., et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. JCC; 2014; 8 (6): 443–468. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.013>
8. Powell R. D., Warner N. E., Levine R. S., et al. Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis. Report of a case in a young adult. Am J Med. 1961; 30: 334–340. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(61\)90105-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(61)90105-x)
9. Henmi KK Y., Inoue T., et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis assessed by quantitative polymerase chain reaction: Risk factors and effects of immunosuppressants. J Clin Biochem Nutr. 2018; 63: 246–51. <https://doi.org/10.3164/jcbn.18-14>
10. Liu CC J.S., Ding Y., et al. Cytomegalovirus infection and steroid-refractory inflammatory bowel disease: Possible relationship from an updated meta-analysis. Ir J Med Sci. 2018; 187: 935–42. <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1752-y>
11. Qin Y., Wang G., Kong D., et al. Risk Factors of Cytomegalovirus Reactivation in Ulcerative Colitis Patients: A Meta-Analysis. Diagnostics (Basel, Switzerland). 2021; 11 (11): 1952. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111952>
12. Pillel S., Pozzetto B., Roblin X. Cytomegalovirus and ulcerative colitis: Place of antiviral therapy. World J Gastroenterol. 2016; 22 (6): 2030–2045. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i6.2030>
13. Kim Y. S., Kim Y. H., Kim J. S., et al. Long-term outcomes of cytomegalovirus reactivation in patients with moderate to severe ulcerative colitis: a multicenter study. Gut Liver. 2014; 8(6): 643–647. <https://doi.org/10.5009/gnl13427>
14. Kambham N., Vij R., Cartwright C. A., et al. Cytomegalovirus infection in steroid refractory ulcerative colitis: A case-control study. Am J Surg Pathol. 2004; 28 (3): 365–373. <https://doi.org/10.1097/00000478-200403000-00009>
15. Minami M., Ohta M., Ohkura T., et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. W J Gastroenterol. 2007; 13 (5): 754–760. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i5.754>
16. Domenech E., Vega R., Ojanguren I., et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: A prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. Inflamm Bowel Dis. 2008; 14 (10): 1373–1379. <https://doi.org/10.1002/ibd.20498>
17. Lamb C. A., Kennedy N. A., Raine T., et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019; 68: 1–106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>
18. Yokoyama Y., Yamakawa T., Hirano T., et al. Current Diagnostic and Therapeutic Approaches to Cytomegalovirus Infections in Ulcerative Colitis Patients Based on Clinical and Basic Research Data. Int J Mol Sci. 2020; 21 (7): 2438. <https://doi.org/10.3390/ijms21072438>
19. Okahara K., Nagata N., Shimada T., et al. Colonic cytomegalovirus detection by mucosal PCR and antiviral therapy in ulcerative colitis. PLoS ONE. 2017; 12: e0183951. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183951>
20. Raine T., Bonova S., Burisch J., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. JCC. 2022; 16(1): 2–17. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijab178>
21. Shukla T., Singh S., Loftus E. V., et al. Antiviral Therapy in Steroid-refractory Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus: Systematic Review and Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2015; 21 (11): 2718–2725. <https://doi.org/10.1097/IBD.0000000000000489>

19. Jones A., McCurdy J.D., Loftus E.V., et al. Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(5): 949–955. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.09.042>
20. Князев О.В., Лазебник Л.Б., Парфенов А.И. и др. Полная элиминация цитомегаловируса после системной трансплантации мезенхимальных стромальных клеток у больного язвенным колитом без противовирусной терапии. *Терапевтический архив*. 2012; 84 (12): 103–107.
Knyazev O.V., Lazebnik L.B., Parfenov A.I. et al. Complete elimination of cytomegalovirus after systemic transplantation of mesenchymal stromal cells in a patient with ulcerative colitis without antiviral therapy. *Therapeutic Archive*. 2012; 84 (12): 103–107.
21. Белоусова Е.А., Абдулхаков Р.А., Бакулин И.Г. и др. Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым

активным язвенным колитом в российской популяции: субанализ международного исследования III фазы индукционной и поддерживающей терапии (UNIFI) на протяжении 3 лет. *Колопроктология*. 2023; 22 (1): 54–64. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-54-64>

Belousova E.A., Abdulkhakov R.A., Bakulin I.G. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate and severe active ulcerative colitis in the Russian population: subanalysis of the international phase III study of induction and maintenance therapy (UNIFI) over 3 years. *Coloproctology*. 2023; 22 (1): 54–64. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-54-64>

Статья поступила / Received 17.11.23
Получена после рецензирования / Revised 25.11.23
Принята в печать / Accepted 30.11.23

Сведения об авторах

Серикова Светлана Николаевна, д.м.н., проф. кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС¹, зав. гастроэнтерологическим центром поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения². E-mail: serikovasn@mail.ru

Корочанская Наталья Всеволодовна, д.м.н., проф. кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС¹, рук. гастроэнтерологического центра². E-mail: nvk-gastro@mail.ru

Усова Ольга Анатольевна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения². E-mail: uoa-dr-gastro@yandex.ru

Барчо Разиев Аскеровна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического центра поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения². E-mail: r.barcho67@gmail.com

Прядко Екатерина Игоревна, врач-ординатор¹. E-mail: kateryna.priadko@mail.ru

Георгиаду Виолета Анатольевна, врач-ординатор¹. E-mail: georgiadouviolka@yandex.ru

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Автор для переписки: Серикова Светлана Николаевна. E-mail: serikovasn@mail.ru

About authors

Serikova Svetlana N., DM Sci (habil.), professor at Dept of Surgery No. 3 of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists¹, head of Gastroenterological Centre of the Polyclinic for Specialized Course of Outpatient Treatment². E-mail: serikovasn@mail.ru

Korochanskaya Natalya V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Surgery No. 3 of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists¹, head of Gastroenterological Centre². E-mail: nvk-gastro@mail.ru

Usova Olga A., gastroenterologist at Gastroenterology Dept². E-mail: uoa-dr-gastro@yandex.ru

Barcho Raziel A., gastroenterologist at Gastroenterological Centre of the Polyclinic for Specialized Course of Outpatient Treatment². E-mail: r.barcho67@gmail.com

Pryadko Ekaterina I., resident doctor¹. E-mail: kateryna.priadko@mail.ru

Georgiadu Violeta A., resident doctor¹. E-mail: georgiadouviolka@yandex.ru

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Serikova Svetlana N. E-mail: serikovasn@mail.ru

Для цитирования: Серикова С.Н., Корочанская Н.В., Усова О.А., Барчо Р.А., Прядко Е.И., Георгиаду В.А. Применение устекинумаба в качестве первой линии биологической терапии у бинаивного пациента с кишечной реактивацией цитомегаловирусной инфекции. *Медицинский алфавит*. 2023; (34): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-6-10>

For citation: Serikova S.N., Korochanskaya N.V., Usova O.A., Barcho R.A., Priadko E.I., Georgiadu V.A. Ustekinumab as first line therapeutic choice of biological therapy in bionave patient affected with ulcerative colitis and intestinal reactivation of cytomegalovirus infection. *Medical alphabet*. 2023; (34): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-6-10>



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-34-10-15

Патология печени при COVID-19 после завершения пандемии: современный взгляд на проблему

Б. Н. Левитан¹, Т. В. Сердюкова¹, В. В. Скворцов²

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Пандемия COVID-19, о которой впервые сообщалось в конце 2019 года, несмотря на завершение в мае 2023-го, продолжает оказывать разрушительное воздействие на глобальное здравоохранение в связи со значительными связанными с ней показателями заболеваемости и смертности. Повреждение печени является распространенным признаком у пациентов с COVID-19 и варьирует от легкого и временного повышения уровня печеночных ферментов до тяжелого поражения печени и даже острой печеночной недостаточности. Целью настоящего обзора является представление данных о распространенности, патофизиологических механизмах, возможностях лечения поражения печени у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. За повреждение печени при COVID-19 ответственны несколько патофизиологических механизмов, включая прямое цитотоксическое действие вируса, цитокиновый шторм, гипоксию и ишемию органа, лекарственную гепатотоксичность. Пациенты с фоновым хроническим заболеванием печени (ХЗП) – циррозом печени, неалкогольной жировой болезнью печени, алкогольной болезнью печени, гепатоцеллюлярной карциномой и т.д. – могут иметь повышенный риск развития как тяжелого COVID-19, так и дальнейшего ухудшения состояния печени. У части больных COVID-19 возникают явления постковидного синдрома, известного также как постострый COVID-19, длительный COVID-19 или long COVID-19. К наиболее распространенным проявлениям постковидного синдрома у больных с патологией печени, как развившейся непосредственно в связи с инфекцией SARS-CoV-2, так и у лиц с имевшимися ранее ХЗП, относятся явления астеновегетативного синдрома, а также клинико-биохимические признаки умеренно выраженных синдромов цитолиза и холестаза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, постковидный синдром, гепатотропизм, хронические заболевания печени, цирроз печени.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.