



¹ Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары

² Институт усовершенствования врачей, г. Чебоксары

³ Республиканская больница, г. Чебоксары

Пациент с болезнью Крона и вирусным гепатитом В (клинический случай)

Л.В. Тарасова, д.м.н.^{1, 2, 3}, Е.И. Бусалаева, к.м.н.^{1, 2}

Адрес для переписки: Лариса Владимировна Тарасова, tlarisagast18@mail.ru

Для цитирования: Тарасова Л.В., Бусалаева Е.И. Пациент с болезнью Крона и вирусным гепатитом В. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 56–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-8-56-60

Цель представления данного клинического наблюдения – показать, что генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в сочетании с хронической вирусной патологией могут и должны применяться. Необходим тщательный отбор пациентов на биологическую терапию и постоянный мониторинг эффективности и безопасности их применения.

Основные положения. Показан опыт применения ГИБП у молодого человека с сочетанной патологией – болезнью Крона и вирусным гепатитом В. Стартовая терапия топическими стероидами в сочетании с азатиоприном ввиду недостаточной эффективности была заменена на системные глюкокортикоиды + азатиоприн, что по-прежнему не обеспечивало достижения стойкой клинко-лабораторной и эндоскопической ремиссии. Терапия ГИБП ведолизумабом способствовала улучшению состояния, однако развилась аллергическая реакция при очередном его введении. Для дальнейшей терапии выбран устекинумаб – хорошо изученный препарат с подтвержденным благоприятным профилем безопасности.

Заключение. Устекинумаб показал хорошую эффективность и безопасность при лечении пациента с болезнью Крона в сочетании с вирусным гепатитом В.

Ключевые слова: болезнь Крона, вирусный гепатит В, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), устекинумаб, клинический случай

Болезнь Крона (БК) – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1].

В настоящее время достигнуты определенные успехи в диагностике и лечении пациентов с БК. К таковым, безусловно, стоит отнести генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), которые прочно вошли в схемы лечения [1]. Однако возникают новые вопросы, в том числе оценка прогноза эффективности и безопасности использования ГИБП у пациентов с БК [2]. Известно, что пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника, в том числе БК, имеют повышенный риск инфекционных осложнений, включая грипп, пневмонию, опоясывающий лишай, инфекцию *Clostridium difficile*, туберкулез и др. Применение ГИБП ассоциировано с повышением риска развития коморбидных,

а также реактивации имеющихся хронических инфекций [3].

Поэтому перед началом терапии ГИБП необходимо проводить скрининг на наличие туберкулезной инфекции, который включает в себя тщательный сбор анамнеза, рентгенографию (не флюорографию!) грудной клетки в двух проекциях, туберкулиновые пробы [1, 4]. Также рекомендуется проводить определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В, определение в крови антител к вирусу гепатита С, *Treponema pallidum* и вирусу иммунодефицита человека [1].

Особого внимания заслуживает проблема вирусных гепатитов как коморбидной инфекции. У пациентов с БК выше риск гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV), что обусловлено хирургическими и/или эндоскопическими процедурами. Тем не менее относительно высокая доля пациентов с БК и сопутствующим гепатитом В/С не должна влиять на стратегию терапии заболевания [5]. На фоне применения ГИБП возможен переход инфекционного процесса в фазу реактивации, кото-



рая характеризуется повышением уровня ДНК HBV в сыворотке с последующим нарастанием уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), отражающим острое печеночно-клеточное повреждение. Оценка вирусной нагрузки и активности АЛТ в динамике является ключевым звеном в диагностике и мониторинге реактивации HBV-инфекции [6].

Известно, что применение ингибиторов факторов некроза опухоли альфа (ФНО- α), ритуксимаба сопряжено с риском реактивации HBV-инфекции [6]. К настоящему моменту устекинумаб является хорошо изученным препаратом с подтвержденным благоприятным профилем безопасности [7]. Тем не менее дополнительное внимания требует анализ его применения у пациентов с сопутствующими заболеваниями. По данным ретроспективного анализа, на терапии устекинумабом повышения риска реактивации гепатита В (на фоне проведения анти-вирусной профилактики) не отмечалось [8]. Также изучение данных реальной клинической практики по применению устекинумаба у пациентов с псориазом и поражениями печени позволяет сделать вывод о том, что с точки зрения гепатотоксичности препарат может оказаться безопасным даже у пациентов с ранее существовавшим заболеванием печени [9].

Группой исследователей под руководством А. Abuchar был описан случай назначения устекинумаба пациенту с псориазом и сопутствующим вирусным гепатитом С. Подкожное введение препарата по 45 мг каждые 12 недель позволило достичь клинического улучшения, при этом по гепатиту С пациент находился в ремиссии (бессимптомное течение с отрицательными результатами анализов на антитела к HBS) [10]. Н.У. Chiu и соавт. [8] представили данные 18 пациентов с псориазом и сопутствующим вирусным гепатитом В (14 пациентов) или вирусным гепатитом С (четыре пациента), получивших как минимум две инъекции устекинумаба. Ни у одного из пациентов не отмечено значительного увеличения активности аминотрансфераз. Авторы делают вывод о том, что противовирусная профилактика, по-видимому, сводит к минимуму риск вирусной реактивации у пациентов с псориазом и сопутствующим вирусным гепатитом В.

В исследовании R. Gish и соавт. был проведен анализ данных по безопасности препарата устекинумаб в рандомизированных клинических исследованиях второй и третьей фаз. В рамках исследований сравнивали показатели распространенности активных случаев вирусного гепатита В/С у пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом, псориазом, БК, язвенным колитом, анкилозирующим спондилитом, получавших терапию устекинумабом или плацебо (6581 пациент). Результаты анализа продемонстрировали, что при обследовании до лечения пациентов на HBV и HCV терапия устекинумабом по всем показателям ассоциировалась с низким риском или отсутствием риска активации инфекций гепатита В и С [12].

Полученные данные позволяют использовать устекинумаб у пациентов с воспалительными заболе-

ваниями кишечника, коморбидных по вирусным гепатитам.

В качестве иллюстрации приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент Я., 35 лет. В 2018 г. в возрасте 31 года верифицирован вирусный гепатит В с фиброзом печени F2 по METAVIR, противовирусную терапию не получал. Курит более 10 лет в среднем по пачке сигарет в день. В январе 2020 г. в возрасте 33 лет стала беспокоить боль в нижних отделах живота различной интенсивности и продолжительности, без связи с приемом пищи и актом дефекации, которая проходила самостоятельно. Периодически отмечал повышение температуры тела до 38 °С, которое купировал приемом аспирина. В октябре 2020 г. боль и чувство тяжести в правой подвздошной области приобрели постоянный характер, появился неустойчивый стул с примесью крови и слизи. Обратился за медицинской помощью к участковому терапевту. В ходе обследования на амбулаторном этапе выявлены лейкоцитоз до $11 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы (палочкоядерных нейтрофилов 8%), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Панченкову до 30 мм/ч. При колоноскопии – отечность слизистой терминального отдела подвздошной и слепой кишки с единичными продольными язвами и умеренной контактной кровоточивостью. Морфологически – активный воспалительный процесс (трансмуральные лимфоидные скопления) и разрастание грануляционной ткани в области терминального отдела подвздошной кишки.

Гастроэнтерологом выставлен диагноз: болезнь Крона (терминальный илеит), распространенная неструктурирующая форма, острое течение, среднетяжелая степень.

В соответствии с клиническими рекомендациями [1], пациенту назначен топический глюкокортикостероидный препарат (будесонид), что привело к положительному клиническому и лабораторному эффекту. Через три месяца симптомы активности иммунного процесса возобновились и проводимая терапия была усилена азатиоприном в дозе 100 мг в сутки. Применение азатиоприна в дозе ниже рекомендуемой было обусловлено наличием у пациента хронической вирусной инфекции (гепатит В). Лечение осуществлялось под строгим лабораторным контролем, согласно инструкции к препарату: в течение первых восьми недель приема – еженедельный, затем – один раз в две-три недели мониторинг картины периферической крови, периодический (ежемесячно) контроль активности печеночных трансаминаз (АЛТ, аспаратаминотрансферазы), щелочной фосфатазы и уровня билирубина. В феврале 2021 г. пациент перенес новую коронавирусную инфекцию, которая усугубила активность БК. В ходе стационарного обследования констатировано повышение С-реактивного белка (СРБ) до 12 мг/л, фекального кальпротектина до 667 мкг/г, фибриногена до 5,7 г/л, СОЭ по Панченкову до 29 мм/ч. Уровни маркеров цитолиза и холестаза не превышали референсных значений. Эндоскопическая картина



соответствовала БК с множественными язвами терминального отдела подвздошной и слепой кишки. Морфологически документировано трансмуральное воспаление интерстициального типа неравномерно-характера с выраженной лимфоцитарно-плазматической инфильтрацией собственной пластинки, эпителиоидные гранулемы.

Курс системных глюкокортикоидов (преднизолон в дозе 60 мг в сутки) привел к некоторому снижению активности БК (в динамике показатели СРБ – 9 мг/л, фекального кальпротектина – 480 мкг/г), но после отмены препарата активность процесса вернулась (диарея до четырех раз в сутки с примесью крови, уровень СРБ – 14 мг/л, фекального кальпротектина – 724 мкг/г), что свидетельствует о формировании гормонозависимости.

С учетом молодого возраста пациента (до 40 лет), распространенного (> 100 см) поражения кишки, ранней потребности в назначении системных стероидов, развития гормональной зависимости, статуса курильщика, наличия эпителиоидных гранулем, в результате мультидисциплинарного консилиума было принято решение начать терапию ГИБП [1].

У пациента исключены туберкулез (диагностическая рентгенография грудной клетки, микроскопия кала на микобактерию туберкулеза), иерсиниоз, псевдомембранозный колит (токсины А и В *Clostridium difficile*), получены отрицательные результаты обследований на инфицирование *Treponema pallidum*, вирусом иммунодефицита человека [1, 4].

В качестве препарата первой линии выбран ведолизумаб (гуманизированное моноклональное антитело, антагонист интергиновых рецепторов с селективным воздействием на кишечник, не обладающий установленной системной иммуносупрессивной активностью). Этот аспект был крайне важен в связи с наличием у пациента вирусного гепатита В (положительные HbsAg, anti-HBc (IgG), умеренная вирусемия (ДНК HBV $7,9 \times 10^3$ МЕ/мл), степень фиброза печени F2 по METAVIR).

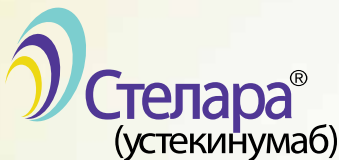
Индукционную терапию ведолизумабом проводили 8 июня, 22 июня, 20 июля 2022 г. В августе 2022 г. пациент обратился к врачу с жалобами на тяжесть в правом подреберье, слабость. В ходе осмотра пальпаторно – размеры печени не увеличены. На коже спины и груди визуализировалась мелкоочечная сыпь бледно-розового цвета без кожного зуда. Лабораторно обнаружено повышение уровня печеночных трансаминаз в шесть раз без признаков активации вирусного гепатита В. Через семь дней после введения инфузионного гепатопротектора «инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота» показатели трансаминазной активности вернулись к референсным значениям, а высыпания на коже исчезли.

Очередное введение ведолизумаба (15 сентября 2022 г.) в условиях гастроэнтерологического отделения регионального центра по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника пациент перенес удовлетворительно, однако через четыре часа на

коже груди и плеч появились папуловидные высыпания диаметром 2–3 мм с умеренным кожным зудом. Повышения трансаминазной активности и маркеров холестаза выявлено не было. Пациент был осмотрен клиническим фармакологом и аллергологом медицинской организации, состояние расценено как аллергическая реакция на препарат. Согласно приказу Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора», статьям 64 и 65 Федерального закона от 12.04.2010 № 61 «Об обращении лекарственных средств» и поручению Росздравнадзора от 12.04.2017 № 01И-870/17 «О новых законодательных требованиях в области мониторинга безопасности лекарственных препаратов», было оформлено извещение о нежелательной реакции лекарственного средства.

В связи с сохраняющейся высокой активностью воспалительного процесса в кишечнике решено произвести замену биологической терапии. При принятии решения о выборе биологического препарата в качестве второй линии терапии специалисты мультидисциплинарного консилиума (гастроэнтеролог, клинический фармаколог, инфекционист) руководствовались принципами персонализированного подхода и управления рисками для достижения долгосрочных и безопасных результатов терапии у пациента с высоким риском инфекционных осложнений и активации вирусной инфекции. Одним из препаратов, обладающих максимально благоприятным профилем безопасности, в настоящее время является устекинумаб. Препарат ингибирует интерлейкины (ИЛ) 12 и 23, регулирующие дифференцировку и пролиферацию лимфоцитов по патологическим воспалительным путям, в результате чего происходит блокада воспалительного процесса в стенке кишки. При этом устекинумаб не блокирует физиологическую защитную роль ФНО- α , благодаря чему не увеличивается риск инфекций, малигнизации и локальных инфекций, отсутствует влияние на местный иммунитет в ЖКТ [13]. Кроме того, в реальной клинической практике эффективность устекинумаба остается высокой у пациентов с БК при переключении с ведолизумаба.

Успешная инициация терапии устекинумабом в дозе 390 мг внутривенно капельно проведена в сентябре 2022 г., второе введение 90 мг препарата осуществлено через восемь недель в условиях кабинета антицитокиновой терапии Республиканского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника. Необходимо отметить хорошую переносимость препарата и положительную клиническую (купирование абдоминального болевого синдрома, стул один-два раза в сутки без патологических примесей), лабораторную (нормализация уровня лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, СРБ – 4,2 мг/л, фекальный кальпротектин – 360 мкг/г) и эндоскопическую динамику (уменьшение отечности слизистой, эпителизация язв в терминальном отделе подвздошной и в слепой кишке). Признаков активации хронического вирусного гепатита В не наблюдается.



СТЕЛАРА® – баланс эффективности системного биологического препарата и безопасности как у селективного

Скорость наступления эффекта

Уменьшение боли в животе и частоты дефекаций уже на 1-й неделе терапии препаратом Стелара® у пациентов с болезнью Крона¹ и уменьшение частоты дефекаций на 1-й неделе терапии при язвенном колите^{2,3}

Долгосрочная клиническая ремиссия

3 из 4 пациентов на терапии препаратом Стелара® 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 безопасности устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулёза, и малигнизации сопоставим с плацебо и препаратами селективного механизма действия^{6,8}

Самая высокая выживаемость терапии

Стелара® демонстрирует самую высокую выживаемость терапии по сравнению с другими ГИБП при болезни Крона в любой линии – 75% пациентов за 2 года наблюдения остаются на терапии⁷

Препарат Стелара® входит в российские и международные клинические рекомендации для терапии 1-й и 2-й линий БК и ЯК⁹⁻¹²



Janssen Medical Cloud™

Приглашаем Вас посетить онлайн-ресурс для профессионального развития специалистов сферы здравоохранения www.JanssenMedicalCloud.ru

БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

1. Sandborn W.J., et al. 2017 WCOG Poster Abstract P2145 (V1.0). 2. Sands B.E., et al. Данные представлены на UEGW 2019, г. Барселона, Испания (постерная презентация P1089). 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. DOI: 10.14309/01.ajg.0000592292.98724.2d. 4. Hanauer S., et al. IMM-UNIT1: 3 Year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. J. Crohns Colitis. 2019 Jun. 3. pii: jz110. DOI: 10.1093/ecco-icc/jz110. Epub ahead of print. 5. Sands B., et al. EFFICACY OF USTEKINUMAB FOR ULCERATIVE COLITIS IN BIOLOGIC NA VE, BIOLOGIC NON-FULL-RE, AND BIOLOGIC FAILURE POPULATIONS THROUGH 2 YEARS: UNIFI LONG-TERM EXTENSION. Tu1885 Gastroenterology. 158 (6): S-1203-S-1204. DOI: 10.1016/S0016-5085(20)33672-6. Adapted from Panaccione, et al. Aliment. Pharmacol. Ther. 2020; Epub. 21 OCT. DOI: 10.1111/apt.16119. 7. Ko Y., et al. Presentation at ECCO 2020: P361 & Lasa J.S., Olivera P.A., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2022. Feb; 7 (2): 161-170. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0. Epub. 2021 Nov 29. PMID: 34856198. 8. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых / МЗ РФ, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1 (дата обращения: 06.11.2021). 10. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита у взрослых / МЗ РФ, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193_1 (дата обращения: 06.11.2021). 11. Torres J., Bonovas S., Doherty G., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease. Medical Treatment. J. Crohns Colitis. 2020. Jan. 1; 14 (1): 4-22. DOI: 10.1093/ecco-icc/jz180. PMID: 31711158. 12. Raine T., Bonovas S., Burisch J., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis. Medical Treatment. Journal of Colitis. January 2022. Vol. 16. Issue 1. P. 2-17. URL: <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jiab1178>.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА®, ЛП-001104, ЛСР-006465/09

000 «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактный телефон: (495) 755-83-57, эл. почта: drugssafety@its.jnj.com.

цпи по применению. Регистрационный номер – ЛП-001104, ЛСР-006465/09. Торговое наименование препарата – Стелара®. Международное непатентованное наименование – устекинумаб. Лекарственная форма – раствор для подкожного введения. Показания к применению. **Бляшечный псориаз.** Препарат Стелара® показан для лечения бляшечного псориаза средней или тяжелой степени у взрослых пациентов при отсутствии ответа или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии, в том числе ciclosporina, метотрексата или ПУВА-терапии (псорален и ультрафиолет А). **Бляшечный псориаз у детей.** Препарат Стелара® показан для лечения бляшечного псориаза средней или тяжелой степени у детей и подростков в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа или непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. **Псоритический артрит.** Лечение взрослых пациентов с активным псоритическим артритом (PsA) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при отсутствии адекватного ответа на предыдущую стандартную терапию. **Псоритический артрит у детей.** Лечение детей в возрасте 5 лет и старше с активными ювенильными псоритическим артритом. Препарат Стелара® может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. **Болезнь Крона.** Лечение взрослых пациентов с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной терапии или терапии ингибиторами ФНО, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Язвенный колит.** Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной или тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 6 лет (по показаниям «бляшечный псориаз»), до 5 лет (по показаниям «псоритический артрит»), до 18 лет (по показаниям «болезнь Крона» и «язвенный колит»); беременность и период грудного вскармливания; серьезные инфекционные заболевания в острой форме, в том числе туберкулез; злокачественные новообразования. **С осторожностью.** Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст (≥65 лет). **Способ применения и дозы.** Препарат Стелара® (раствор для подкожного введения) предназначен для подкожных инъекций. **Взрослые пациенты. Бляшечный псориаз.** Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Коррекция дозы. Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования неэффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель. Возобновление лечения. Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективным и безопасным. **Псоритический артрит.** Рекомендованная доза: 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. **Болезнь Крона и язвенный колит.** Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендуется однократное, инициирующее терапевтическое внутривенное введение препарата Стелара® «концентрат для приготовления раствора для инфузии» в дозе, рассчитанной на основании массы тела, с последующим подкожным введением дозы 90 мг через 8 недель (первое подкожное введение) и 1 раз каждые 12 недель в дальнейшем. Подробная информация о внутривенном введении препарата Стелара® указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара®, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Пациенты, у которых через 8 недель после первого подкожного введения не удалось получить достаточный ответ, в это время могут получить вторую подкожную инъекцию. У пациентов с потерей ответа при введении 1 раз в 12 недель положительный результат может быть получен при увеличении частоты введений до 1 раза в 8 недель. В дальнейшем препарат пациентам можно вводить 1 раз в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации. При прерывании терапии болезнью Крона или язвенного колита возобновление ее посредством подкожных инъекций каждые 8 недель является безопасным и эффективным.

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Дети (6 лет и старше). Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента. При массе тела менее 60 кг рекомендованная доза составляет 0,75 мг/кг, от 60 кг до 100 кг – 45 мг, при массе тела более 100 кг – 90 мг. Для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) (0,0083 (мл/кг)). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Детям препарат применяется в условиях стационара. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Побочные действия.** Инфекции и инвазии (инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции), нарушения со стороны психики (депрессия), нарушения со стороны нервной системы (головокружение, головная боль), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (орфоприальная 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, реакция в месте введения (в том числе кровотока, гематома, уплотнение, припухлость и зуд), астения). **Постгравитационные сообщения.** Нарушения со стороны иммунной системы (реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница), серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактические и ангионевротический отек), инфекции и инвазии (инфекции нижних отделов дыхательных путей), нарушения со стороны нервной системы (паралич лицевого нерва), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, организирующаяся пневмония), нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (пулпулезный псориаз, шелушение кожи, эритродермический псориаз, экзfolиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит). **Особые указания.** **Инфекции.** Препарат Стелара® является селективным иммуносупрессантом, 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.** Препараты-иммуносупрессанты могут способствовать увеличению риска возникновения 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 пострестрационного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактические и ангионевротический отек. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара®. **Сопутствующая иммуносупрессивная терапия.** В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара® с иммуносупрессивными препаратами или кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара®. **Иммуногены.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммуногены аллергических заболеваний, не установлены.

Дата выпуска: февраль, 2023 CP-347498

На правах рекламы



Представленный случай демонстрирует эффективность и благоприятный профиль безопасности устекинумаба у пациента, имеющего ограничения по применению других ГИБП. Особенно это важно у пациентов с вирусными гепатитами в анамнезе, поскольку имеются данные, что терапия устекину-

мабом ассоциирована с низким риском активации гепатита В/С. Подтверждением этому служит и описанный нами клинический случай. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Болезнь Крона. Клинические рекомендации. 2020. <https://www.cr.minzdrav.gov.ru>.
2. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. «Трудные» вопросы при ведении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2018; 21 (1–2): 94–100.
3. Белов Б.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Антибиотики и химиотерапия. 2019; 64 (1–2): 50–57.
4. Борисов С.Е., Лукина Г.В. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. <https://www.rheumatolog.ru>.
5. Biancone L., Maria Pavia M., Del Vecchio Blanco G., et al. Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflam. Bowel Dis.* 2001; 7 (4): 287–294.
6. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М. К проблеме реактивации вирусного гепатита В при ревматических заболеваниях: риски и вопросы курации. Медицинский совет. 2020; 19: 98–106.
7. Papp K.A., Griffiths C.E.M., Gordon K., et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168 (4): 844–854.
8. Amin M., No D.J., Egeberg A., Wu J.J. Choosing first-line biologic treatment for moderate-to-severe psoriasis: what does the evidence say? *Am. J. Clin. Dermatol.* 2018; 19 (1): 1–13.
9. Opel D., Economidis A., Chan D., et al. Two cases of hepatitis B in patients with moderate to severe psoriasis with ustekinumab. *J. Drugs Dermatol.* 2012; 11 (12): 1498–1501.
10. Abuchar A., Vitiello M., Kerdel F.A. Psoriasis treated with ustekinumab in a patient with hepatitis C. *Int. J. Dermatol.* 2013; 52 (3): 381–382.
11. Chiu H.-Y., Chen C.-H., Wu M.-S., et al. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br. J. Dermatol.* 2013; 169 (6): 1295–1303.
12. Gish R., Ramachandran P., Xu W., Sloan S. Risk of active hepatitis B and C infections in the phases 2 and 3 clinical trial programmes for ustekinumab. <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2018/item/p610-risk-of-active-hepatitis-b-and-c-infections-in-the-phases-2-and-3-clinical-trial-programmes-for-ustekinumab.html>.
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Стелара. <https://www.grls.rosminzdrav.ru>.

The Patient with Crohn's Disease and Viral Hepatitis B (Clinical Case)

L.V. Tarasova, PhD^{1,2,3}, E.I. Busalaeva, PhD^{1,2}

¹ I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary

² Institute of Postgraduate Medical Education, Cheboksary

³ Republican Clinical Hospital, Cheboksary, 428015, Russia

Contact person: Larisa V. Tarasova, tlarisagast18@mail.ru

The purpose of the presentation of clinical observation is to show that genetically engineered biological drugs (GIBP) in patients with inflammatory bowel diseases in combination with chronic viral pathology can and should be used. Careful selection of patients for biological therapy and constant monitoring of the effectiveness and safety of their use is necessary.

Main provisions. The experience of using GIBP in a young man with a combined pathology – Crohn's disease and viral hepatitis B. Starting therapy with topical steroids in combination with azathioprine due to insufficient effectiveness was replaced with systemic glucocorticoids + azathioprine. However, it was not possible to achieve stable clinical, laboratory and endoscopic remission. Therapy with GIBP Vedolizumab contributed to the improvement of the condition, but an allergic reaction developed with its next administration. Ustekinumab, a well-studied drug with a confirmed favorable safety profile, was selected for further therapy.

Conclusion. Ustekinumab has shown good efficacy and safety in the treatment of a patient with Crohn's disease in combination with viral hepatitis B.

Key words: Crohn's disease, viral hepatitis B, genetically engineered biological drugs (GIBP), ustekinumab, clinical case