

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА:

РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В статье систематизированы литературные данные о роли таргетной терапии в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Представлены данные последних рандомизированных клинических исследований и метаанализов, анализирующих эффективность и безопасность таргетных препаратов при лечении болезни Крона и язвенного колита.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, таргетная терапия, биологическая терапия, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цетрелизумаб, тофацитиниб, филготиниб, устекинумаб, натализумаб, ведолизумаб.

I.V. MAEV, Acad. of RAS, Prof., D.N. ANDREEV, PhD in medicine

A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

TARGETED THERAPY OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: REALITIES AND PROSPECTS

This review article was designed to systematize the literature data concerning the role of targeted therapy in the treatment of patients with inflammatory bowel diseases. It presents the data of the latest randomized clinical trials and meta-analyses evaluating the efficacy and safety of targeted drugs for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, targeted therapy, biological therapy, infliximab, adalimumab, golimumab, cetrolizumab, tofacinib, filgotinib, ustkinumab, natalizumab, vedolizumab.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это группа хронических рецидивирующих заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующихся иммуноопосредованным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1, 2]. Структура ВЗК представлена двумя нозологическими единицами, различающимися по локализации, клинико-эндоскопической и гистологической картине: болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) [2, 3]. БК характеризуется неспецифическим гранулематозным трансмуральным воспалением с сегментарным поражением любого отдела ЖКТ, однако преимущественной локализацией патологического процесса является дистальный отдел тонкой кишки и проксимальный отдел толстой кишки [4]. В свою очередь, при ЯК поражается исключительно слизистая оболочка толстой кишки, за исключением ретроградного илеита [2, 5].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость и распространенность ВЗК характеризуется перманентной тенденцией к росту, особенно четко прослеживающейся в странах Западной Европы и Северной Америки [6, 7]. В этих регионах распространенность БК и ЯК составляет от 76 до 335 случаев на 100000 населения, а ежегодная заболеваемость – от 4,7 до 18,7 случая на 100 000 населения [7]. Социальная значимость ВЗК подчеркивается тем, что в большинстве случаев поражаются люди трудоспособного возраста [8, 9]. Так, средний возраст манифестации БК составляет 15–30 лет, а ЯК – 25–40 лет [2, 6, 9]. Помимо этого, несмотря на

относительно небольшую распространенность по сравнению с другими заболеваниями ЖКТ, ВЗК традиционно занимают лидирующие позиции в структуре летальности и инвалидизации пациентов [1, 6].

Главной целью лечения ВЗК является индукция и поддержание ремиссии, а также улучшение качества жизни пациентов [1, 2, 4, 10]. В настоящее время в рутинной клинической практике для консервативного лечения ВЗК используются различные группы препаратов:

- Глюкокортикостероиды:
 - топические (будесонид);
 - системные (преднизолон, метилпреднизолон).
- Препараты 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин).
- Иммуносупрессоры:
 - тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин);
 - антиметаболиты (метотрексат).

Тем не менее данные конвенционные методики лечения ВЗК трудно назвать высокоэффективными. Согласно некоторым данным, при их применении достижение стойкой ремиссии наблюдается у менее чем 50% пациентов [10, 11]. Помимо этого, лечение вышеуказанными препаратами нередко ассоциировано с развитием целого спектра побочных явлений [2, 5, 10].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

На настоящий момент этиология ВЗК остается неизвестной. Тем не менее результаты крупных полногеномных ассоциативных исследований (ПГАИ), а также «миксных» исследований микробиома, проведенных к настоящему

времени, существенно расширили наши представления о механизмах развития рассматриваемой группы заболеваний [12–14]. Так, представляется, что современная модель этиопатогенеза ВЗК носит комплексный характер. В ее основе лежат дисбиотические нарушения, а также генетически-детерминированные дефекты механизмов врожденного и адаптивного иммунитета [2, 4, 13, 15]. Концептуально ВЗК развиваются вследствие иррационального иммунного ответа на компоненты кишечной микробиоты у генетически-предрасположенных лиц [14, 15].

Генетически-детерминированные нарушения врожденного иммунитета, ассоциированные с альтерацией процесса рекогниции молекулярных структур кишечной микробиоты (полиморфизмы генов NOD2/CARD15, TLR2, TLR4, TLR9) и аутофагии (полиморфизмы генов ATG16L1 и IRGM), были выявлены несколькими независимыми ПГАИ у пациентов с ВЗК [16–18]. Ряд других генов, которые были идентифицированы ПГАИ как факторы предрасположенности к ВЗК, отвечают за звенья адаптивного иммунитета, и в первую очередь вектора дифференцировки Th17-лимфоцитов (полиморфизмы генов *IL-23R*, *IL12B*, *JAK2* и *STAT3*) [17, 19, 20]. По всей видимости, именно данные дефекты играют роль специфических триггеров иррациональной активации компонентов адаптивного иммунитета ЖКТ с преимущественной поляризацией иммунного ответа по Th1- и Th17-типу и последующим развитием воспалительного процесса [12, 15]. При этом в современной концепции генеза ВЗК большая роль отводится качественным и количественным изменениям кишечного микробиома [13, 14].

Многочисленными исследованиями было показано, что микробиом пациентов с ВЗК имеет существенные отличия от микробиома здорового человека, заключающиеся в дисбиозе [21–23]. Так, у пациентов с ВЗК отмечается снижение разнообразия, уменьшение филоципов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* с относительным повышением *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [13]. Таксономические изменения микробиома у пациентов с ВЗК заключаются в повышении *Enterobacteriaceae* (преимущественно *Escherichia/Shigella*) у пациентов с БК и снижении *Leuconostocaceae* у больных ЯК [13, 24, 25]. Более того, в ряде работ было показано, что БК-ассоциированные *Escherichia coli* обладают способностями, кумулятивно позволяющими рассматривать их как

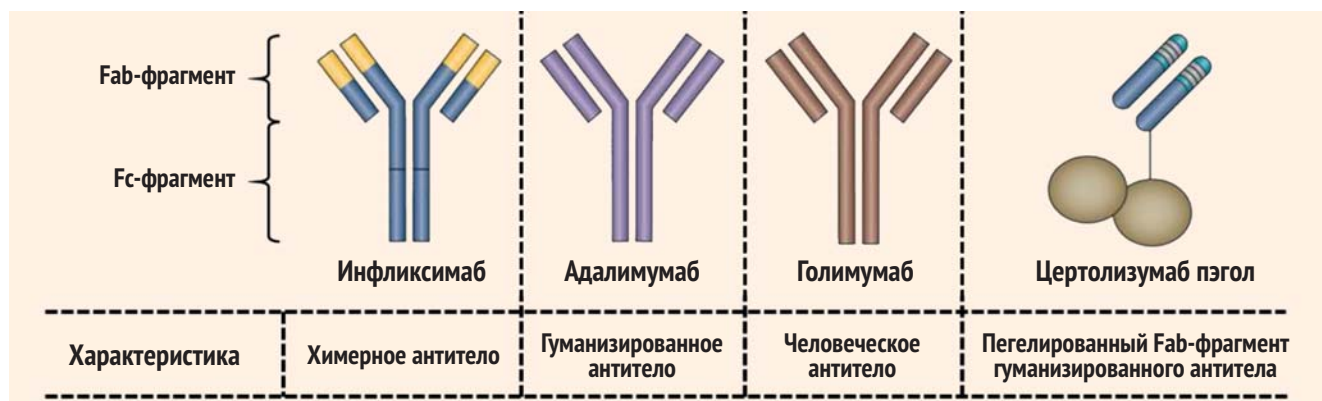
потенциальный патогенетический фактор при БК (адгезия к эпителиоцитам слизистой; внедрение в эпителиоциты слизистой; активная репликация внутри макрофагов) [26–28]. Частота выявления такого фенотипа *Escherichia coli* у пациентов с БК на 30% выше, чем у здоровых лиц [29]. Отдельно стоит отметить, что роль альтераций микробиома у пациентов с ВЗК подчеркивается эффективностью трансплантации фекальной микробиоты у этой категории пациентов. Так, последние метаанализы демонстрируют, что применение этого метода лечения позволяет добиться ремиссии БК и ЯК в среднем в 36,8% случаев [30, 31].

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Успехи фундаментальной и клинической медицины, достигнутые в последние десятилетия, позволили открыть эпоху биологической терапии многих иммуноопосредованных заболеваний, включая ВЗК [1, 5, 11, 32, 33]. Биологическая терапия представляет собой селективную таргетную терапию, направленную на ключевые медиаторы системы адаптивного иммунитета, играющие роль в развитии воспалительного процесса. Современные препараты биологической терапии представлены двумя классами: моноклональные антитела и высокоселективные таргетные молекулы [11, 32].

АнтиTNFα. Наибольшую распространенность в клинической практике в рамках терапии ВЗК получили моноклональные антитела к TNFα [34]. Данные препараты селективно связываются с одним из главных медиаторов воспаления при ВЗК – TNFα, блокируя его биологические провоспалительные функции [34, 35]. В рамках терапии ВЗК используются следующие антитела к TNFα: инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цетролизумаб пегол (рис. 1) [34]. На настоящий момент антиTNFα-терапия имеет существенную доказательную базу в рамках индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ВЗК [32, 34]. Так, в метаанализе 10 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) было продемонстрировано, что антиTNFα-терапия эффективнее плацебо при индукции (относительный риск (ОР): 1,66, 95% ДИ: 1,17–2,36) и поддержания ремиссии (ОР: 1,78, 95% CI: 1,51–2,09) у пациентов с БК [36]. Аналогично в другом метаанализе, включившем в себя 7 РКИ, также была показана эффективность

Рисунок 1. Препараты антиTNFα-терапии



антиTNFα при индукции (ОР: 2,45, 95% ДИ: 1,72–3,47) и поддержке ремиссии (ОР: 2,00, 95% ДИ: 1,52–2,62) у больных ЯК [37]. Тем не менее, несмотря на такие обнадеживающие результаты, частота рецидива после отмены антиTNFα-терапии в среднесрочной перспективе достаточно высока и составляет 44% для пациентов с БК (95% ДИ: 36–51%) и 38% для больных ЯК (95% ДИ: 23–52%) [38]. Рецидив развивается в 12-месячный период наблюдения у 26–40% пациентов с ВЗК [38]. Помимо этого, с учетом того, что TNFα выполняет значимую физиологическую функцию, заключающуюся в защите от внутриклеточных микроорганизмов, у пациентов, получающих терапию антителами к TNFα, чаще развиваются оппортунистические инфекционные процессы [34]. Так, в одном из крупных метаанализов, обобщившем результаты 22 РКИ, было показано, что ОР развития оппортунистических инфекций у пациентов, получающих терапию антиTNFα, составляет 2,05 (95% ДИ: 1,10–3,85) [39]. Стоит отметить, что исследования прошедшего десятилетия демонстрируют, что приблизительно 30–50% пациентов с ВЗК не отвечают на антиTNFα-терапию, что актуализирует изучение других направлений таргетной терапии ВЗК [35].

Новые горизонты таргетной терапии БК и ЯК заключаются в использовании ингибиторов Янус-киназы (JAK), антител к интерлейкину 12/23, а также антиадгезионных молекул (блокаторов миграции и хоуминга лейкоцитов) (рис. 2) [35, 40].

Ингибиторы JAK. Белки класса Янус-киназ (JAK) являются внутриклеточными мессенджерами, обеспечивающими процесс сигнальной трансдукции [41, 42]. JAK экспрессируются в иммунокомпетентных клетках, включая гранулоциты и лимфоциты, и играют важнейшее значение в сигнальных путях IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, IL-21, интерферона-γ и других цитокинов [42, 43]. Исходя из этого, блокировка JAK является перспективной стратегией таргетной терапии ВЗК [35, 40]. В настоящее время два ингибитора JAK (тофацитиниб и филготиниб) исследуются у пациентов с ВЗК [40].

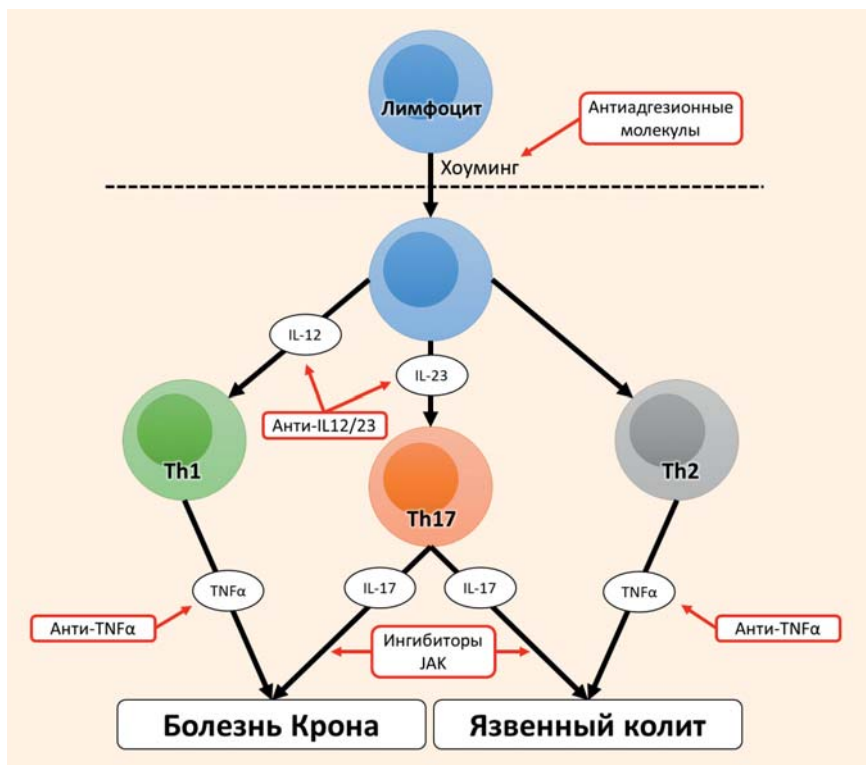
Обзор двух РКИ III фазы продемонстрировал, что применение тофацитиниба (по 10 мг 2 раза в сутки) значительно эффективнее плацебо в индукции клинико-эндоскопической ремиссии ЯК по сравнению с плацебо [44]. При этом эффективность препарата была эквивалентной как у пациентов с рефрактерностью к антиTNFα-терапии, так и у пациентов, не получавших ранее биологическую терапию [44]. Эти данные были подтверждены последним метаанализом 3 РКИ (1313 пациентов), демонстрирующим достижение клинической (ОШ: 3,48, 95% ДИ: 2,12–5,71) и эндоскопиче-

ской ремиссии (ОШ: 2,70, 95% ДИ: 1,81–4,03) у пациентов с ЯК при применении тофацитиниба [45]. Несмотря на обнадеживающие результаты применения данного препарата у пациентов с ЯК, данные о его эффективности при БК ограничены. Недавно завершённое РКИ II фазы выявило положительную тенденцию при применении тофацитиниба у пациентов с БК, однако по сравнению с плацебо она оказалась статистически незначимой [46]. Использование другого ингибитора JAK – филготиниба у пациентов с БК в рамках РКИ II фазы оказалось в два раза эффективнее плацебо в индукции клинической ремиссии заболевания к 10-й неделе, однако значимой разницы в эндоскопическом ответе на лечение отмечено не было [47].

Anmull12/23. Интерлейкины IL-12 и IL-23 играют важную роль в патогенезе БК, обеспечивая поляризацию адаптивного иммунитета по Th17-типу [14, 35, 48]. Субъединица p40 является общей для гетеродимерных цитокинов IL-12 и IL-23, что делает ее перспективной целью таргетной терапии [48]. В этой связи интерес представляют моноклональные антитела к p40-субъединице IL-23, представленные препаратом устекинумаб. Последний метаанализ 3 РКИ продемонстрировал эффективность применения устекинумаба у резистентных к антиTNFα-терапии пациентов с БК в индукции ремиссии (относительная польза (ОП) – 1,62; 95% ДИ: 1,28–2,04) и ее поддержки (ОП: 1,72; 95% ДИ: 1,17–2,53) [49]. Учитывая успешные результаты РКИ, в 2016 г. устекинумаб был одобрен для лечения БК в США и странах Европейского союза [35].

Антиадгезионные молекулы. Другим перспективным направлением лечения ВЗК является блокада молекул

Рисунок 2. Механизмы действия таргетной терапии ВЗК



адгезии, миграции и хоуминга лимфоцитов [50, 51]. Ведь именно рекрутированные в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника активированные лимфоциты и гранулоциты продуцируют множество эффекторных цитокинов, прямо или опосредованно приводящих к повреждению тканевой структуры [51, 52]. Важное место в процессах рекрутирования и миграции мононуклеарных клеток в очаг воспаления при БК отводится молекулам интегрин $\alpha 4\beta 7$ и адресина MAdCAM-1 [51, 53]. Интегрин $\alpha 4\beta 7$ является молекулой адгезии лимфоцитов, которая опосредует миграцию лимфоцитов при взаимодействии с молекулой MAdCAM-1 [52, 54]. Экспрессия MAdCAM-1 является специфичной для эндотелиальных клеток сосудов кишечника и сильно повышается при БК [53, 55]. Довольно интересным является тот факт, что при активной БК экспрессия MAdCAM-1 выявляется в ряде внекишечных локализаций, таких как суставы, глаза и кожа [56]. С учетом того, что именно эти органы нередко вовлекаются в патологический процесс при БК, существует предположение, что aberrantная экспрессия MAdCAM-1 непосредственно задействована в возникновении внекишечных проявлений заболевания [53, 56].

Таргетный препарат натализумаб, представляющий собой анти $\alpha 4$ -моноклональные антитела, является первым представителем антиадгезионных молекул, показавшим свою эффективность в терапии БК как в пилотных исследованиях, так и РКИ [57–59]. Однако дальнейшее изучение натализумаба продемонстрировало, что его применение ассоциировано с риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии – тяжелым демиелинизирующим заболеванием ЦНС, возникающим вследствие реактивации JC-вируса [60, 61]. Этот факт существенно лимитирует использование натализумаба у пациентов с ВЗК, исходя из этого, он не был одобрен для лечения этой группы заболеваний в странах Европейского союза [35, 52].

Вышеописанное побочное действие натализумаба ассоциировано с блокадой хоуминга лимфоцитов через $\alpha 4\beta 1$ -интегрины в ЦНС, что подчеркнуло актуальность разработки препаратов, обеспечивающих более селективную блокаду $\alpha 4\beta 7$ -интегринов в рамках терапии ВЗК [35]. Другой антиадгезионный препарат – ведолизумаб, представляющий собой моноклональные антитела к интегрину $\alpha 4\beta 7$, призван обеспечить более селективную инактивацию интегрин- $\alpha 4\beta 7$ -MAdCAM-1-взаимодействия [62]. По результатам РКИ III фазы терапевтический ответ при индукции ремиссии ЯК к 6-й неделе оказался выше в группе ведолизумаба по сравнению с группой плацебо на 21,7% (95% ДИ, 11,6–31,7; $p < 0,001$) [63]. К 52-й неделе 44,8% пациентов, продолживших терапию ведолизумабом (каждые 4 недели), находились в состоянии клиниче-

ской ремиссии (Mayo Clinic score ≤ 2) по сравнению с 15,9% больных из группы плацебо [63]. Дальнейшее наблюдение за когортой пациентов, достигших ремиссии к 6-й неделе, показало, что через 104 недели 88% больных находились в стадии ремиссии [64]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в РКИ III фазы у пациентов с БК. Так, к 6-й неделе 14,5% пациентов из группы ведолизумаба достигли клинической ремиссии (индекс Беста < 150) по сравнению с 6,8% пациентов группы плацебо ($p = 0,02$) [65]. К 52-й неделе 36,4% пациентов, продолживших принимать ведолизумаб (каждые 4 недели), находились в состоянии клинической ремиссии по сравнению с 21,6% пациентов группы плацебо ($p = 0,004$) [65]. В дальнейшем 83% пациентов, ответивших на терапию ведолизумабом к 6-й неделе и продолжающих принимать препарат, оставались в состоянии ремиссии к 104-й неделе наблюдения [66]. Отдельно стоит отметить, что терапия ведолизумабом показала свою эффективность у пациентов с ВЗК, рефрактерными к антиTNF α -терапии. Так, в проспективном мультицентровом исследовании на популяции рефрактерных к антиTNF α -терапии пациентов положительный клинический ответ и клиническая ремиссия при использовании ведолизумаба были отмечены у 48,9 и 23,9% пациентов с БК и 53,9 и 23,9% больных ЯК [67]. Недавний систематический обзор (2830 пациентов) продемонстрировал, что терапия ведолизумабом не ассоциирована с увеличением риска развития оппортунистических инфекций и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, последние десятилетия ознаменовались существенным прорывом в области понимания молекулярно-генетического базиса ВЗК, что позволило открыть эпоху биотерапии ЯК и БК. К настоящему времени таргетная терапия ВЗК на примере антиTNF α -препаратов, ингибиторов JAK и антиадгезионных молекул доказала свою эффективность, однако даже столь современные препараты не в состоянии контролировать все многогранные причины и последствия ЯК и БК, ввиду чего поиск оптимального терапевтического решения еще продолжается. Дальнейшее изучение молекулярных взаимодействий врожденного и адаптивного иммунитета при ВЗК поможет разработать и интегрировать в клиническую практику более эффективные и безопасные методы лечения этой группы патологий.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruining DH. Inflammatory Bowel Disease: Clinical Aspects. In.: Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. NY, 2015.
2. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*, 2017, 44(4): 673-692.
3. Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М. 2015. Guide on Internal Medicine. Edited by Arutyunova GP, Martynova AI, Spassky AA. М., 2015.
4. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Великанов Е.В. Болезнь Крона: этиопатогенез, диагностика и консервативное лечение. М., 2016. /Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT, Velikanov EV. Crohn's disease: etiopathogenesis, diagnosis and conservative treatment. М., 2016.
5. Osterman MT, Lichtenstein GR. Ulcerative Colitis. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis,

- Management. Edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed. 2015.
6. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(8): 942-51.
 7. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 2017 Oct 13. pii: S0140-6736(17)32448-0.
 8. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(4): 205-17.
 9. Ye Y, Pang Z, Chen W, et al. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(12): 22529-42.
 10. Sandborn WJ. Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers? *Gastroenterology*, 2008, 135(5): 1442-7.
 11. Bai A, Peng Z. Biological therapies of inflammatory bowel disease. *Immunotherapy*, 2010, 2(5): 727-42.
 12. Uniken Venema WT, Voskuil MD, Dijkstra G, Weersma RK, Festen EA. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality. *J Pathol*, 2017, 241(2): 146-158.
 13. Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(11): 690-699.
 14. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(10): 573-584.
 15. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические механизмы развития болезни Крона. *Молекулярная медицина*, 2014, 3: 21-27./ Маев ИВ, Андреев ДН. Molecular genetic mechanisms of development of Crohn's disease. *Молекулярная Медицина*, 2014, 3: 21-27.
 16. Bank S, Skytt Andersen P, Burisch J, et al. Polymorphisms in the inflammatory pathway genes TLR2, TLR4, TLR9, LY96, NFKBIA, NFKB1, TNFA, TNFRSF1A, IL6R, IL10, IL23R, PTPN22, and PPARG are associated with susceptibility of inflammatory bowel disease in a Danish cohort. *PLoS One*, 2014 Jun 27, 9(6): e98815.
 17. Маев ИВ, Андреев ДН. Role of mutations in NOD2/CARD15, ATG16L1, and IRGM in the pathogenesis of Crohn's disease. *International Journal of Biomedicine*, 2014, 4(1): 7-10.
 18. Loddo I, Romano C. Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Front Immunol*, 2015, 6: 551
 19. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*, 2006, 314(5804): 1461-1463.
 20. Siakavellas SI, Bamias G. Role of the IL-23/IL-17 axis in Crohn's disease. *Discov Med*, 2012, 14(77): 253-62.
 21. Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhyay I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol*, 2014, 20(5): 1192-210.
 22. Öyri SF, Müzes G, Sipos F. Dysbiotic gut microbiome: A key element of Crohn's disease. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2015 Dec, 43: 36-49.
 23. Peterson CT, Sharma V, Elmi L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol*, 2015, 179(3): 363-77.
 24. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*, 2012, 13(9): R79.
 25. Gevers D, Kugathasan S, Denison LA, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(3): 382-92.
 26. Martinez-Medina M, Garcia-Gil LJ. Escherichia coli in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive Escherichia coli pathogenicity. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(3): 213-27.
 27. Маев И.В., Андреев Д.Н., Ракитина Д.В., Байкова Ю.П. Роль дефектов аутофагии и значение адгезивно-инвазивных Escherichia coli в генезе болезни Крона. *РЖГТК*, 2015, 3: 61-69./ Маев ИВ, Андреев ДН, Ракитина ДВ, Байкова ЮП. The role of autophagy defects and the importance of adherent-invasive Escherichia coli in the Crohn's disease genesis. *RZHGGK*, 2015, 3: 61-69.
 28. Rакитина ДВ, Манолов АИ, Каныгина АВ, et al. Genome analysis of E. coli isolated from Crohn's disease patients. *BMC Genomics*, 2017, 18(1): 544.
 29. Palmela C, Chevarin C, Xu Z, et al. Adherent-invasive Escherichia coli in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2017 Nov 15. pii: gutjnl-2017-314903.
 30. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(12): 1569-81.
 31. Narula N, Kassam Z, Yuan Y, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(10): 1702-1709.
 32. Amiot A, Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Therap Adv Gastroenterol*, 2015, 8(2): 66-82.
 33. Маев И.В., Андреев Д.Н. Новые подходы к диагностике и лечению болезни Крона. *Тер архив*, 2014, 8: 4-12./ Маев ИВ, Андреев ДН. New approaches to the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Ter arkhiv*, 2014, 8: 4-12.
 34. Berns M, Hommes DW. Anti-TNF- α therapies for the treatment of Crohn's disease: the past, present and future. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25(2): 129-43.
 35. Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(5): 269-278.
 36. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014 Jun, 39(12): 1349-62.
 37. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor- α agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014 Apr, 39(7): 660-71.
 38. Gisbert JP, Marin AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(5): 632-47.
 39. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*, 2013 Aug, 108(8): 1268-76.
 40. Vetter M, Neurath MF. Emerging oral targeted therapies in inflammatory bowel diseases: opportunities and challenges. *Therap Adv Gastroenterol*, 2017 Oct, 10(10): 773-790.
 41. Coskun M, Saleem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res*, 2013 Oct, 76: 1-8.
 42. Roskoski R. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases. *Pharmacol Res*, 2016, 111: 784-803.
 43. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*, 2009, 228: 273-287.
 44. Sandborn WJ, Sands BE, D'Haens G, et al. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: results from 2 phase 3 randomised controlled trials. *ECCO 2016: OP019*.
 45. Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, Tsapas A. Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *ECCO 2017: P662*.
 46. Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut*, 2017 Jun, 66(6): 1049-1059.
 47. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2017 Jan 21, 389(10066): 266-275.
 48. Tousssirot E. The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2012, 11(2): 159-68.
 49. Kawalec P, Moćko P, Malinowska-Lipien I, Brzostek T. Efficacy and safety of ustekinumab in the induction therapy of TNF- α -refractory Crohn's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Comp Eff Res*, 2017 Oct, 6(7): 601-612.
 50. Mozaffari S, Nikfar S, Abdolghaffari AH, Abdollahi M. New biologic therapeutics for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(5): 583-600.
 51. Thomas S, Baumgart DC. Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammopharmacology*, 2012, 20(1): 1-18.
 52. Zundler S, Becker E, Weidinger C, Siegmund B. Anti-Adhesion Therapies in Inflammatory Bowel Disease-Molecular and Clinical Aspects. *Front Immunol*, 2017 Jul 28, 8: 891.
 53. Bamias G, Clark DJ, Rivera-Nieves J. Leukocyte traffic blockade as a therapeutic strategy in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(12): 1490-500.
 54. Berlin C, Berg EL, Briskin MJ, et al. Alpha 4 beta 7 integrin mediates lymphocyte binding to the mucosal vascular addressin MadCAM-1. *Cell*, 1993, 74: 185-195.
 55. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*, 1997, 151: 97-110.
 56. Adams DH, Eksteen B. Aberrant homing of mucosal T cells and extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6: 244-251.
 57. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2003, 348(1): 24-32.
 58. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*, 2007 May, 132(5): 1672-83.
 59. Sakuraba A, Keyashian K, Correia C, et al. Natalizumab in Crohn's disease: results from a US tertiary inflammatory bowel disease center. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(3): 621-6.
 60. Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2005 Jul 28, 353(4): 362-8.
 61. Tousssirot É, Bereau M. The risk of progressive multifocal leukoencephalopathy under biological agents used in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2014, 13(2): 121-7.
 62. Soler D, Chapman T, Yang LL, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- α 4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330: 864-875.
 63. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2013 Aug 22, 369(8): 699-710.
 64. Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*, 2017 Apr 1, 11(4): 400-411.
 65. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2013 Aug 22, 369(8): 711-21.
 66. Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*, 2017 Apr 1, 11(4): 412-424.
 67. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, et al. Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(12): 2879-85.
 68. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 2017 May, 66(5): 839-851.