

Персонализированная терапия воспалительных заболеваний кишечника

А.И. ПАРФЕНОВ, О.В. КНЯЗЕВ, А.В. КАГРАМАНОВА, Н.А. ФАДЕЕВА

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

Аннотация

Персонализированная медицина представляет собой совокупность основанных на индивидуальных особенностях пациента методов профилактики, диагностики и лечения болезней. К ним относят генетические, эпигенетические, транскриптомные, протеомные, метаболомные и метагеномные маркеры, а также совокупность фенотипических признаков организма пациента в целом и его отдельных тканей или клеток.

В статье показана актуальность применения генетических и микробиологических исследований, мониторинга концентрации в крови генно-инженерных биологических препаратов и уровня антител к ним в качестве предикторов эффективности терапии у каждого из больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Обсужден также ряд персональных данных для повышения качества прогнозирования исходов ВЗК у каждого пациента и более точного подбора схемы лечения.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, генно-инженерные биологические препараты, персонализированная медицина, трансплантация фекальной микрофлоры, язвенный колит.

Personalized medicine in the treatment of inflammatory bowel diseases

A.I. PARFENOV, O.V. KNYAZEV, A.V. KAGRAMANOVA, N.A. FADEEVA

S.A. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Personalized medicine (personalized medicine, individualized medicine) represents the totality of methods of prevention of a pathological condition, diagnosis and treatment in the event of its occurrence, based on individual patient characteristics. Such individual characteristics include genetic, epigenetic, and transcript, proteome, metabolomic and metagenomic markers, as well as a set of variable phenotypic traits – both of the patient's body and its separate tissues or cells.

For example, treatment of inflammatory bowel diseases (IBD) can most clearly show the importance of applying personalized approaches. Currently in the treatment of patients with IBD paid great attention to genetic studies, monitoring of the concentration of the biological drugs and the level of antibodies to them, the role of microbiota as a predictor of effectiveness of therapy of IBD. Used clinical, laboratory, instrumental methods, as well as new biomarkers to assess the forecasting efficiency of conservative therapy in IBD patient. In the future treatment of patients with IBD will include a number of personalized data in order to better predict outcomes of the disease in each patient and more accurately select the appropriate treatment regimen.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, genetically engineered biological preparations, personalized medicine, transplantation of fecal microflora, ulcerative colitis.

6-МП – 6-меркаптопурин
6-ММП – 6-метилмеркаптопурин
6-ТГН – 6-тиогуанин
АДА – адалимумаб
АЗА – азатиоприн
АТ – антитела
БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГКС – глюкокортикостероиды
ИФЛ – инфликсимаб
МСК – мезенхимальные стромальные клетки

ПЕН – полиморфизм единичных нуклеотидов
ПМ – персонализированная медицина
СО – слизистая оболочка
СРБ – С-реактивный белок
ТПМТ – тиопуринметилтрансфераза
ФНО – фактор некроза опухоли
ЯК – язвенный колит
АССА – антитела к *Saccharomyces cerevisiae*
ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
IgA – иммуноглобулин А
IgG – иммуноглобулин G

Конец XX в. ознаменовался рядом крупнейших достижений молекулярной и клеточной биологии, открывающих широкие перспективы для создания эффективных биомедицинских технологий, которые позволят решить проблему лечения ряда тяжелых заболеваний и реализовать на практике высказанный известным русским врачом-гуманистом М.Я. Мудровым принцип терапии – что важно «лечить не болезнь по одному только ее имени, а самого больного». Эти слова наиболее четко передают суть нового направления современного здравоохранения – персонализированной медицины (ПМ).

Истоки ПМ можно вести со времен Гипократа, который говорил, что нужно «давать разные лекарства разным

пациентам; то, что хорошо для одного, может не быть полезным для другого». Эта мысль в различных формах проходит через все развитие медицины, подчеркивая необходимость «лечить не болезнь, а больного», давать пациенту «правильное, т. е. нужное именно ему, лекарство в правильных дозах». Для этого врачи ориентировались, помимо клинического диагноза, на единственно доступные индивидуальные характеристики пациентов: пол, возраст, масса тела, семейный анамнез, сопутствующие и перенесенные заболевания, биохимические показатели, риск наследственной заболеваемости. Специфика ПМ направлена на индивидуализацию выбора лекарственных препаратов, учитывающего не только целевое воздействие на ключевое звено

но патогенеза патологии, но и индивидуальный ответ на лекарственное средство.

ПМ учитывает генетическую программу отдельного человека, клинические, демографические, лабораторные, инструментальные предикторы ответа на проводимую терапию и риски возможных осложнений, включает анализ метаболизма лекарственного препарата, иммунный ответ, существенно влияющие на специфику ответа организма в целом на тот или иной препарат, а также мониторинг лечения посредством биомаркеров. Развитие ПМ может стать существенным фактором преодоления негативных эффектов использования лекарственных препаратов позволяющим оптимизировать стратегию индивидуального лечения.

Основу ПМ составляют шесть технологий и подходов: молекулярная диагностика, в особенности определение полиморфизма по единичным нуклеотидам (ПЕН), интеграция диагностики и лечения, мониторинг лечения, фармакогеномика, фармакогенетика и фармакопротеомика [1]. По своей сути это обычные терапевтические подходы, но примененные с учетом индивидуальных особенностей конкретного больного. Терапия воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является областью, в которой наиболее наглядно можно показать важность применения персонализированных подходов.

Геномика в персонализированной терапии воспалительных заболеваний кишечника

Индивидуализация лечения подразумевается в геномной медицине, которую можно определить как использование генотипирования для улучшения качества медицинского обслуживания. Оно включает досимптоматическую идентификацию предрасположенности к той или иной болезни, профилактические меры, выбор фармакотерапии и индивидуальный подбор схем лечения, осуществляемый на основе определения генотипа.

С ВЗК ассоциированы 163 локуса, включая 30 локусов, специфичных для болезни Крона (БК), и 23 локуса, специфичных для язвенного колита (ЯК) [2]. Однако эти гены представляют только 23 и 16% случаев наследственных БК и ЯК, соответственно, и поэтому очень редко используются в прогнозировании у пациентов, у которых может развиться ВЗК [3]. Генетические исследования при ВЗК и их применение в клинической практике в будущем могут доказать свою высокую эффективность в прогнозировании течения заболевания. В случае БК это можно наблюдать на примере гена *NOD2*, при котором встречается более 27 вариантов, три из них прогнозируют в большей степени клиническое течение [4].

Варианты *NOD2* связаны с фиброstenозирующим течением БК, ранней необходимостью оперативного лечения и риском послеоперационного рецидива при БК [5]. Предыдущий метаанализ показал, что у пациентов с двумя мутантными аллелями *NOD2* специфичность достигает 98% и означает осложненное течение БК, из чего следует, что этим больным показана более агрессивная стратегия лечения [6].

Сведения об авторах:

Князев Олег Владимирович – д.м.н., зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника

Каграманова Анна Валерьевна – к.м.н., с.н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника

Фадеева Нина Александровна – к.м.н., с.н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника

Также проводились изучения, посвященные определению генотип-фенотипических ассоциаций с такими локусами БК, как *ATG16L1*, *IRGM* и *IL23R*. Эти исследования показали более разнообразные результаты, что, естественно, вызывает вопросы о пользе этих тестов. Установлено, что вклад генетического аспекта аллелей риска и ассоциаций индивидуальных полиморфизмов в возможность развития БК предопределяет такие субфенотипы, как вовлечение в патологический процесс подвздошной кишки. Однако генетическое бремя этих аллелей риска у пациентов с БК не показало существенной взаимосвязи с осложненным течением болезни, кроме поправок на локализацию в подвздошной кишке, что вызывает у практикующих врачей вопрос о пользе генетических исследований в рутинной клинической практике [7].

Хотя в предшествующих исследованиях ЯК выявлены локусы, связанные с высоким риском тяжелого течения заболевания, польза генетических исследований при ЯК остается неясной, учитывая также последние работы, в которых не доказана взаимосвязь между течением ЯК и специфичными для него локусами [8].

Риск негативных побочных эффектов при терапии ВЗК также можно определить с помощью генетических исследований. При исследовании геномных ассоциаций обнаружено, что у пациентов с ВЗК, принимающих тиопурины и имеющих одиночный полиморфизм нуклеотида rs2647087 в пределах II класса комплекса гистосовместимости, в 2,5 раза выше риск развития панкреатита. Также есть данные о взаимосвязи полиморфизмов интерлейкина-23R и псориазоподобных реакций на инфликсимаб (ИФЛ) [9]. В связи с тем что генетические исследования стали более доступны, становится легче прогнозировать и, следовательно, легче предотвратить побочные эффекты терапии, подобные вышеуказанным, или другие, более редкие, реакции, а именно – лекарственно-индуцированные поражения печени при терапии препаратами, действие которых направлено против фактора некроза опухоли (анти-ФНО-препараты), для которых еще не выявлены генетические факторы риска.

Определение риска у пациентов с ВЗК с помощью генетических исследований также может предоставить клинически значимую информацию с учетом дополнительных данных о пациенте. Например, модель оценки генотипа *NOD2* и серологических маркеров ВЗК: ASCA-иммуноглобулин А (IgA), антитела (АТ) к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) IgG, анти-OmpC, анти-CBir1, анти-*Pseudomonas fluorescens*-ассоциированные антитела (АТ) и перинуклеарные антинуклеарные цитоплазматические АТ – с высокой точностью прогнозирует осложненное течение БК [6]. Анализ модели комбинации генетических и клинических факторов риска показал существенно более высокую частоту успешных исходов при прогнозировании необходимости оперативного лечения по сравнению с чисто генетической моделью. Этот подход может быть практически значим, так как генетическая информация для пациента не будет существовать «в вакууме» в клинической практике, а будет дополнять клиническую информацию о факторах риска.

Важное значение генетического фактора подтверждается при его комбинации с микробиологическим окружением в популяциях ВЗК, отличающихся снижением доли

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; тел.: +7(495)304-30-14; e-mail: asfold@mail.ru

групп *Clostridium XIVa* и *IV*, а также повышением – *Actinobacteria* и *Proteobacteria* у пациентов – носителей аллелей риска NOD2 [10]. При условии, что множество факторов влияет на проявления ВЗК, комбинированная информация в этих моделях помогает более точно прогнозировать исход заболевания у каждого пациента.

Лекарственный мониторинг эффективности терапии

Понятие о терапевтическом лекарственном мониторинге возникло на основании наблюдений о разном ответе пациентов на одно и то же лечение с целью выбора правильной индивидуальной дозировки лекарства и снижения риска развития его побочных эффектов. Фактически именно с терапевтического лекарственного мониторинга и началась практика ПМ как самостоятельного направления в медицине [11].

В настоящее время рекомендовано проведение терапевтического лекарственного мониторинга для ряда препаратов, включая цитостатики, аминогликозидные антибиотики, антицитоклиновые препараты [12]. В арсенале врачей, занимающихся лечением ВЗК, множество доступных методов исследования, которые помогают правильно оптимизировать эффективность препаратов и уменьшить их токсичность. Целесообразным считают проведение терапевтического лекарственного мониторинга при лечении БК и ЯК хорошо известными антицитоклиновыми препаратами (ИФЛ, адалимумаб – АДА) [13, 14] и препаратами нового поколения (ведолизумаб) [15].

Стандартная иммуносупрессивная терапия ВЗК включает, в первую очередь, тиопурины (азатиоприн – АЗА, 6-меркаптопурин – 6-МП), которые назначают пациентам с ЯК и БК с целью избавления от необходимости длительного использования глюкокортикостероидов (ГКС). Лекарственный мониторинг очень важен в терапии пациентов, принимающих тиопурины (АЗА и 6-МП), поскольку это помогает уменьшить такие побочные эффекты, как миелосупрессия и гепатотоксичность.

Относительные концентрации метаболитов АЗА определяются в существенной степени активностью фермента тиопуринметилтрансферазы (ТПМТ). При назначении АЗА в США рекомендуется проводить генетический тест на дефицит ТПМТ [16]. У пациентов с высокой активностью ТПМТ метаболит 6-метилмеркаптопурин (6-ММП) образуется в большем количестве, тогда как при низкой активности ТПМТ в большем количестве образуется метаболит 6-тиогуанина (6-ТГН). Более высокий уровень 6-ТГН связывается с большей эффективностью терапии, но также и с большей частотой лейкопении. Кроме того, предполагается взаимосвязь между высоким уровнем 6-ТГН и развитием гепатотоксичности [17].

До начала терапии тиопуринами необходимо провести анализ активности фермента ТПМТ, который является очень важным в пути метаболизма АЗА, так как есть данные о том, что этот анализ предопределяет возможную миелосупрессию более точно, чем анализ генотипа. На самом деле, по данным литературы, корреляция между генотипом и активностью фермента достаточно низкая и составляет 65% [18]. Исключением может быть пациент, который недавно получал трансфузию эритроцитарной массы, в данном случае генотип ТПМТ может быть более точным [19]. Средняя активность фермента ТПМТ в целом связана с увеличением эффективности и обычно требует более низких доз, так как у пациентов определяется более высокий уровень активного метаболита 6-ТГН [20]. После

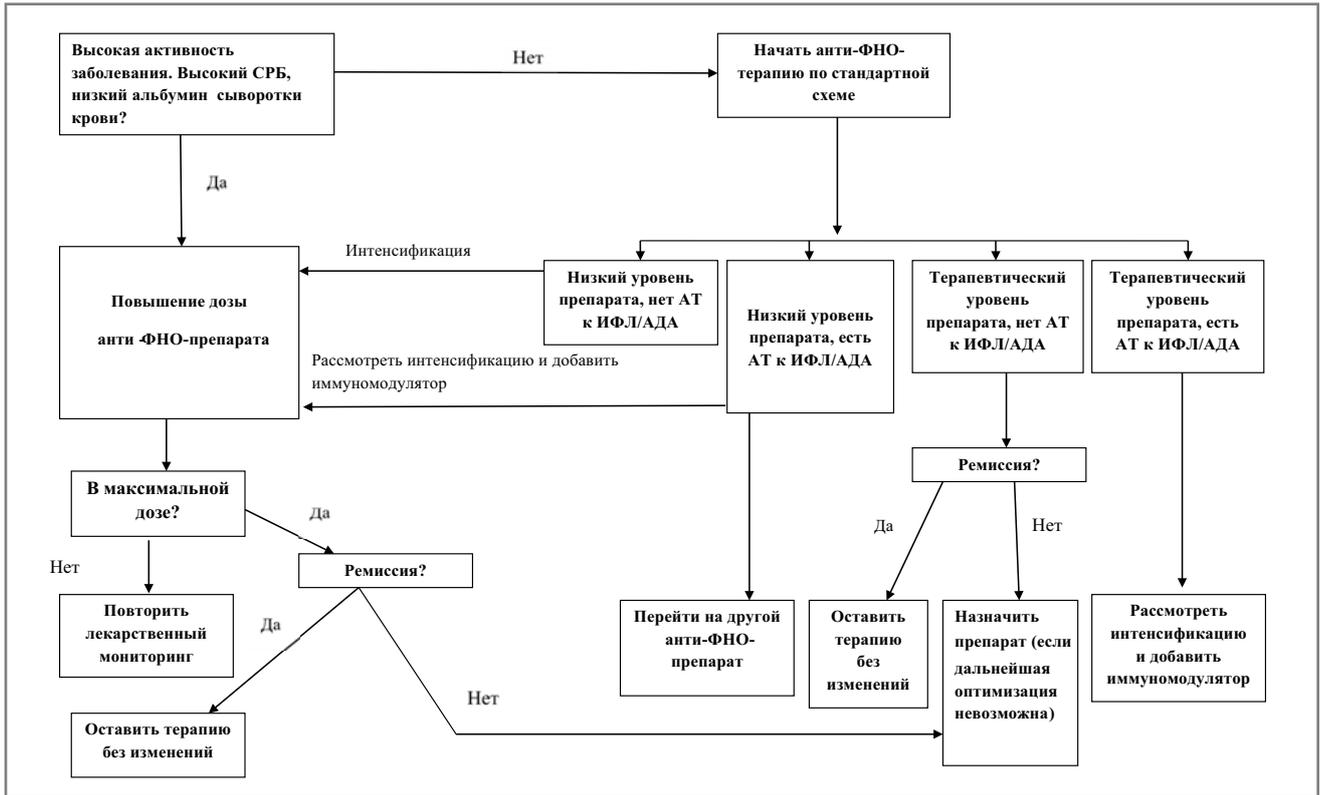
инициации терапии измерение метаболитов тиопуринов нуклеотида 6-ТГН и 6-ММП важно по многим причинам. Показано, что уровень 6-ТГН в эритроцитах выше, чем $230 \text{ пмоль/8} \cdot 10^8$, может служить критерием эффективности терапии 6-ММП [21]. Однако сверхвысокий его уровень (выше $400 \text{ пмоль/8} \cdot 10^8$ в эритроцитах) связан с высоким риском миелосупрессии. Уровень 6-ММП можно измерять для прогнозирования риска гепатотоксичности, критерием которой является рост значения 6-ММП выше $5700 \text{ пмоль/8} \cdot 10^8$ [22]. Тем не менее следует отметить, что большинство пациентов с уровнем 6-ММП около $5700 \text{ пмоль/8} \cdot 10^8$ не имеют гепатотоксических реакций. Следовательно, необходимо оценивать метаболиты индивидуально у каждого пациента.

Другие ситуации, в которых лекарственный мониторинг метаболитов 6-МП может быть полезен, не описаны. У пациентов, не отвечающих на терапию тиопуринами, эскалация дозы приводит к гепатотоксичности в 24% случаев, при этом средний уровень 6-ММП выше, чем $12\,000 \text{ пмоль/8} \cdot 10^8$, а средний уровень 6-ТГН остается субтерапевтическим. В таких случаях предпочтительно комбинировать низкую дозу АЗА с аллопуринолом в дозе 100 мг, что поможет «переключить» метаболизм 6-МП на 6-ТГН [23].

В последних исследованиях показано, что пациенты с соотношением 6-ММП : 6-ТГН от 12:1 до 20:1 хорошо переносят терапию при добавлении аллопуринола. Эти исследования в основном проведены у больных, получающих монотерапию тиопуринами. При лечении пациентов, получающих комбинированную терапию тиопуринами и биологическими препаратами, возникает вопрос о том, необходим ли терапевтический уровень 6-ТГН для повышения минимальной терапевтической концентрации биологических препаратов. Недавно А. J. Yarug и соавт. [24] обнаружили, что у пациентов, получающих комбинированную терапию тиопуринами и ИФЛ, пороговый критерий уровня 6-ТГН, необходимый для увеличения дозы ИФЛ, должен превышать $125 \text{ пмоль/8} \cdot 10^8$. Это устраняет необходимость повышения концентрации 6-ТГН до терапевтического уровня.

В настоящее время в стратегии терапии ВЗК широкое распространение получили генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). К 2017 г. в России зарегистрировано 5 ГИБП: ИФЛ, АДА, цертолизумаба пэгол, голимумаб и ведолизумаб. На концентрацию ГИБП в крови могут влиять следующие индивидуальные факторы пациента: масса тела, прием иммуномодуляторов, уровень АТ к препарату, уровень альбумина и активность ВЗК. В идеале эти факторы необходимо учитывать при определении исходной дозы анти-ФНО-препарата, как показано на примере ТПМТ. Например, индукционный курс АДА еженедельно обеспечивает значительно более высокий уровень ремиссии, чем стандартная схема его дозирования каждые 2 нед у больных БК с исходно высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ), но не приводит к более частому достижению ремиссии у пациентов с менее высоким СРБ [25]. Таким же образом исходно высокий уровень СРБ предопределяет ответ на высокую дозу ИФЛ [26].

Длительный опыт применения ИФЛ показывает, что до 1/3 больных ВЗК не отвечают на антицитоклиновую терапию, а у части больных, регулярно и длительно получающих ИФЛ в стандартной дозе 5 мг/кг массы тела, развиваются резистентные к нему формы ВЗК. У 20–30% больных не удается достичь клинического улучшения по причине или первичной, или вторичной неэффективности вследствие приобретенной лекарственной резистентности. По-



Алгоритм оптимизации терапии ВЗК анти-ФНО-препаратами.

вышение дозы анти-ФНО-препарата требуется 23–46% больных ВЗК через 12 мес от начала терапии, а в 5–13% случаев возникает необходимость отмены препарата по причине вторичной неэффективности [27, 28].

Вторичная неэффективность анти-ФНО-терапии напрямую связана с иммуногенностью ГИБП. В многочисленных клинических исследованиях продемонстрировано, что все ГИБП обладают иммуногенностью, не зависящей от структуры молекулы ингибиторов ФНО- α [29].

Лекарственный мониторинг, который изучался при лечении ИФЛ и АДА, включает в себя как измерение концентрации препарата в крови, так и выявление наличия АТ к нему. У пациентов с содержанием оптимального уровня ИФЛ достоверно чаще наступает клиническая ремиссия. Концентрация, при которой можно прогнозировать ответ на терапию, составляет от 1,4 до 12 мкг/мл [30]. Для АДА пороговое значение, позволяющее прогнозировать ремиссию с учетом СРБ, находится в пределах 5–5,9 мкг/мл или 4,9–7,5 мкг/мл с учетом заживления слизистой оболочки (СО) [31]. Однако гистологическая ремиссия может требовать даже более высокой концентрации АДА [31]. В I и II исследованиях CLASSIC (Клиническая оценка безопасности и эффективности АДА при индукционной терапии БК) отмечен широкий диапазон концентраций АДА у некоторых пациентов при наличии значительного перекреста между пациентами, ответившими и не ответившими на терапию [32]. Различия пороговых значений могут оказывать разное влияние на прогнозирование ответа на терапию и отражать гетерогенность в определении такого ответа. Различия можно объяснить и погрешностями в оценке критериев клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии. Время измерения концентрации препарата также может влиять на его способность прогнозировать ответ, так как остаточная (минимальная) концентрация более точ-

но предопределяет клиническую ремиссию, чем максимальная концентрация [33]. Так, оказалось, что концентрацию ИФЛ, измеренную на 4-й неделе, можно использовать для прогнозирования минимальных пороговых его уровней [34]. Врач может определить концентрацию препарата достаточно рано для того, чтобы отрегулировать дозу, вместо того чтобы ждать остаточных (минимальных) значений. Вследствие этого высокая концентрация ИФЛ (>22,5 мкг/мл), измеренная на 2-й неделе индукции, позволяет прогнозировать краткосрочное заживление СО кишечника [35]. Таким образом, в общих чертах, для индукции заживления СО необходимы более высокие уровни ИФЛ в крови. При этом можно измерить данный показатель во время индукционного курса, а не ждать потери ответа.

Информация, полученная о лекарственном мониторинге анти-ФНО-препаратов, может быть применима и к терапии другими моноклональными АТ при ВЗК. Исследования ведолизумаба показали, что более высокие минимальные (остаточные) уровни приводят к более высокой частоте клинического ответа и ремиссии у пациентов с ЯК и БК [15]. Хотя в настоящее время коммерческий анализ для измерения концентрации ведолизумаба в сыворотке не доступен, в будущем тактика лечения больных ВЗК ведолизумабом может определяться посредством мониторинга уровня препарата с целью достижения оптимального ответа на терапию.

Низкий уровень анти-ФНО-препаратов в крови связан с появлением АТ к ним [36]. Антитела к ИФЛ и АДА повышают выведение препарата и тем самым снижают его концентрацию в сыворотке, повышают активность заболевания и потерю терапевтического ответа. Предотвратить образование АТ можно более активным лекарственным мониторингом. Так, измерение остаточного уровня ИФЛ на 14-й неделе терапии помогает прогнозировать долгосроч-

ные результаты [37], поскольку позволяет оптимизировать дозу и повысить вероятность длительной ремиссии [38, 39]. Положения этой стратегии представлены на рисунке [40].

При наличии данных о концентрации препарата в сыворотке у каждого пациента и антител к ИФЛ/АДА врач может принимать соответствующие решения о терапии. При субтерапевтическом уровне препарата в сыворотке и отсутствии АТ к нему эксперты предлагают или повысить дозу препарата, или уменьшить интервалы между его введениями. Согласно этой схеме, пациентов с выявленными АТ к ИФЛ/АДА можно перевести на другой анти-ФНО-препарат, так как большинство пациентов с АТ к АДА не отвечают на эскалацию дозы [40]. Однако N. Vande Casteele и соавт. [41] показали, что АТ к ИФЛ 28% больных могут быть транзиторными. Некоторые данные, в том числе и наши, также свидетельствуют о том, что введение мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга, назначение иммуномодуляторов и оптимизация антицитокиновой терапии могут подавлять образование АТ к ИФЛ [42, 43].

Пациентам с терапевтическими уровнями препарата и отсутствием АТ к ИФЛ/АДА, но не ответившим на лечение, также разумно назначить другой класс препаратов [38]. В этих случаях интенсификация может способствовать успеху терапии. В действительности 70% пациентов с терапевтическим уровнем препарата в крови имели клинический ответ при интенсификации дозы [44]. Это свидетельствует о вариабельности возможных ответов пациентов на концентрацию ГИБП в крови. Отсутствие ответа, несмотря на терапевтический уровень препарата в сыворотке крови, может быть связан с высокой активностью ВЗК, поэтому необходима более высокая концентрация анти-ФНО-препарата в тканях [45].

Из сказанного следует, что интенсификация терапии с учетом лекарственного мониторинга может привести к существенно более высокой частоте клинического ответа, более редким госпитализациям и уменьшению частоты обострений, по сравнению со схемой дозирования, основывающейся только на оценке клинического статуса пациента [46]. Кроме того, лекарственный мониторинг может быть полезен при оптимизации более эффективных схем лечения и позволяет индивидуально подходить к дозированию препарата.

Прогнозирование эффективности консервативной терапии при сверхтяжелой атаке язвенного колита

Медикаментозная терапия ЯК современными препаратами во многих случаях оказывается эффективной, но задержка в проведении оперативного лечения неблагоприятно сказывается на исходе лечения больного, в частности, увеличивая риск операционных осложнений.

Большинство исследований предикторов колэктомии проведены до широкого применения биологической терапии и циклоспорина и позволяют прогнозировать неэффективность ГКС. Так, частота стула >12 раз в сутки на 2-е сутки в/в гормональной терапии повышает риск колэктомии до 55% [38]. Если на 3-й день гормональной терапии частота стула превышает 8 раз в сутки или составляет от 3 до 8 раз в сутки и при этом уровень СРБ превышает 45 мг/л, вероятность колэктомии составляет 85% (так называемый Оксфордский индекс). На 3-й день также можно определить «Шведский индекс» по формуле: частота стула × 0,14 × уровень СРБ. Его значение ≥8 повышает вероятность колэктомии до 75%. Риск колэктомии также по-

вышается в 5–9 раз при наличии гипоальбуминемии и лихорадки при поступлении, а также при отсутствии уменьшения частоты стула более чем на 40% за 5 дней в/в гормональной терапии. Наличие глубоких изъязвлений толстой кишки, на фоне которых остаточная СО определяется только в виде «островков», повышает риск колэктомии до 86–93%.

Эффективность ИФЛ при гормональной резистентности, по разным данным, колеблется от 25 до 80%, что может объясняться различиями в эффективности препарата у отдельных пациентов. Число исследований, посвященных прогнозированию эффективности биологической терапии, остается ограниченным, однако хорошо известно, что эффективность ИФЛ при гормонорезистентной тяжелой атаке ЯК уменьшается с возрастом, при наличии тотального поражения толстой кишки, а также при выраженной гипоальбуминемии, уровне гемоглобина <95 г/л и уровне СРБ >10 мг/л на момент первого введения ИФЛ. Эффективность ИФЛ существенно ниже у пациентов, у которых показания к антицитокиновой терапии возникли уже при первой атаке ЯК. Наличие обширных язвенных дефектов СО («островков СО») толстой кишки при колоноскопии до начала терапии ИФЛ с 80% точностью прогнозирует ее дальнейшую неэффективность [47], повышая риск колэктомии в 2,38–5,13 раза [48].

У пациентов с высоким риском колэктомии следует принимать индивидуальное решение о проведении терапии «второй линии» при помощи циклоспорина или ИФЛ либо о хирургическом лечении непосредственно после неэффективного курса в/в ГКС. В исследовании IBSEN в течение 10 лет проанализированы 464 пациента с ЯК, из которых 45 выполнена колэктомия. На основании проведенного метода множественной регрессии анализа создана прогностическая модель, позволяющая определить профиль пациента ЯК с повышенным (более чем в 15 раз) риском колэктомии. Он включает: а) возраст больного с тотальным поражением толстой кишки менее 30 лет; б) СОЭ >30 мм/ч; в) потребность в ГКС при постановке диагноза [49].

Прогностическая значимость заживления слизистой оболочки

В настоящее время заживление СО при ВЗК рассматривается как одна из ключевых конечных точек в клинических исследованиях, а достижение заживления СО в клинической практике – как реальная возможность изменить течение ВЗК и сохранить функции кишечника. Заживление СО как при ЯК, так и при БК достоверно связано с большей продолжительностью клинической ремиссии заболевания, более низкой частотой рецидивов, существенно меньшей частотой хирургических операций, более низким риском колоректального рака и более высоким качеством жизни.

Прогнозирование эффективности терапии болезни Крона

Выявление больных БК с повышенным риском последующих осложнений имеет важное значение для выбора противовоспалительной терапии. На основе исследовательского анализа разработана матричная модель риска для БК, помогающая прогнозировать осложненное течение заболевания через 5 и 10 лет после постановки диагноза.

Возраст в момент постановки диагноза, наличие/отсутствие ASCA, локализация поражения и потребность в си-

стемных ГКС были включены в матрицу прогнозирования течения заболевания на 5 лет. Вероятность поздних осложнений заболевания в этот период колебалась от 8,6 до 92,0% в зависимости от комбинации изучаемых предикторов. При этом у 48 из 132 пациентов (36%) с момента постановки диагноза за 5-летний период наблюдения развилась осложненная БК. Десятилетняя матрица, также учитывающая возраст пациента в момент установления диагноза, наличие/отсутствие ASCA, локализацию поражения и потребность в ГКС, подтвердила вероятность поздних осложнений в диапазоне от 12,4 до 96,7%. На протяжении 10 лет 77 из 190 пациентов (41%) перенесли оперативное вмешательство по поводу БК [50].

К визуальным матрицам риска относят известные факторы, которые легко доступны в рутинной клинической практике. Эти результаты показывают, что при постановке диагноза БК может быть разработана индивидуальная схема лечения с целью снижения риска прогрессирования заболевания. Как только матрицы будут усовершенствованы и утверждены в других когортах пациентов, эта концепция матричной модели прогнозирования риска может получить широкое применение для ранней стратификации лечения больных БК.

Противорецидивная терапия болезни Крона после хирургического лечения

БК не излечивается полностью ни после медикаментозного, ни после хирургического лечения. Даже при полном удалении всех макроскопически измененных отделов кишечника хирургическое вмешательство не приводит к полному исцелению. В течение 5 лет клинически значимый рецидив отмечается у 28–45% пациентов, а в течение 10 лет – у 36–61%, что диктует необходимость продолжения противорецидивной терапии после операции. К факторам, достоверно повышающим риск послеоперационного рецидива, относятся: курение, две и более резекции кишки или протяженные (>50 см) резекции тонкой кишки в анамнезе, перианальные поражения, пенетрирующий фенотип БК [51].

В зависимости от сочетания факторов риска, а также от эффективности ранее проводившейся противорецидивной терапии пациенты после операции должны быть стратифицированы на группы с различным риском послеоперационного рецидива. В группе низкого риска рецидива БК целесообразно назначение месалазина или сульфасалазина. Пациенты из группы промежуточного риска являются кандидатами на проведение лечения АЗА (2,0–2,5 мг/кг/сут) или 6-МП (1,5 мг/кг/сут). Пациентам с высоким риском рецидива целесообразно еще до проведения контрольного эндоскопического исследования начать курс биологической терапии ИФЛ, АДА, цертолизумаба пэголом или ведолизумабом.

Биомаркеры для оценки эффективности терапии

Серологические исследования давно применяются с целью диагностики ВЗК и могут быть полезны для прогнозирования исходов заболевания индивидуально в каждом случае. Известно, что IgA- и IgG-ASCA, АТ к флагеллину анти-A4-Fla2 и FlaX дают возможность прогнозировать осложненное течение БК за долгие годы до установления диагноза [52]. М.С. Dubinsky и соавт. [53] показали, что в проспективной установленной когорте педиатрических пациентов частота пенетрирующей и стриктурирующей формы заболевания, а также необходимости оперативного

лечения выше у больных с высоким уровнем ASCA, белком наружной мембраны протеина С (анти-OmpC) и анти-SBir1-флагеллином [53]. Серологические исследования также могут прогнозировать послеоперационный рецидив БК. Например, при выявлении антинеитрофильных цитоплазматических АТ: ANCA, ASCA, анти-OmpC, анти-SBir1, анти-A4-Fla2 и анти-FlaX, положительного анти-FlaX или негативного ANCA можно предопределить более высокую частоту послеоперационного рецидива БК [54]. В то время как серологические исследования могут быть полезны для прогнозирования фенотипа у больных БК, они, как правило, не имеют значения в прогнозировании ответа на анти-ФНО-терапию. Последний протеомный анализ сыворотки крови у пациента выявил, что уровни множества таких дополнительных мишеней, как аполипопротеин А1, аполипопротеин Е, комплемент С4В2, плазминоген, трансферрин сыворотки, бета-2-гликопротеин и кластерин, повышаются у пациентов со слабым ответом на терапию ИФЛ по сравнению с пациентами в ремиссии [55]. Хотя в настоящее время эти данные не применяются в рутинной клинической практике, информация о результатах серологических исследований может помочь врачу в выборе препарата или убедить его следовать более агрессивной стратегии в терапии ВЗК.

Роль микробиоты

Несмотря на то что полный обзор литературы, оценивающей микробиоту у пациентов с ВЗК, не входит в тему этой статьи, важно отметить, что успехи в ее изучении в будущем станут играть важную роль при выборе тактики лечения. Информация о микробиоте может быть особенно полезна в прогнозировании тяжести течения ВЗК. Имеются данные о том, что истощение *Faecalibacterium prausnitzii* – микроорганизмов, продуцирующих бутират, – часто встречается при БК и снижается у пациентов с рецидивом заболевания [56]. Также показано, что относительная малочисленность *Faecalibacterium prausnitzii*, а также бутират-продуцирующих видов *Roseburia hominis* коррелирует с тяжестью течения ЯК [57]. Секвенирование микробиоты показывает, что изменение ее в месте поражения может быть специфичным для каждого пациента. Однако способность секвенировать микробиоту у пациентов с ВЗК и мониторить ее изменения может в конечном счете представлять более персонализированную модель прогнозирования обострений [58]. Микробиомный анализ играет определенную роль при принятии решений об изменении терапии ВЗК. Так, ответ больного ВЗК на терапию ГКС предопределяется степенью расширения микробного разнообразия [59]. Снижение количества *Fprausnitzii* и *Bacteroides* предопределяет рецидив заболевания после прекращения терапии ИФЛ [60].

Уникальная роль микробиоты при ВЗК показана на примере трансплантации фекальной микрофлоры. Хотя ее применение показало противоречивые результаты, дальнейшее изучение может найти ключ к патогенезу и возможным вариантам лечения ВЗК [60]. Первые результаты показали, что трансплантация фекальной микрофлоры не оказывает существенного влияния. Однако включение в исследование 22 пациентов, которые получили трансплантацию от одного донора привело к статистически значимым результатам, свидетельствующим о том, что свойства микробиоты донора могут значительно изменять исход заболевания [60–63]. В другом исследовании авторы показали, что микрофлора пациентов, успешно леченных трансплантацией, приобрела черты, присущие микрофлоре донора.

Следовательно, пересадка отдельных бактерий или продуцируемых ими компонентов может послужить основой для достижения успешной ее трансплантации у пациентов с ВЗК.

Эту концепцию подтверждают экспериментальные исследования. Введение в желудок мышей культуры *Fprausnitzii cultures* или их супернатантов способствует подавлению активности колита [64]. Таким образом, дальнейшее изучение специфического микробного профиля у больных ВЗК направлено на более обоснованный выбор кандидатов, доноров и микробных препаратов для этой процедуры.

Заключение

Стратегия терапии ВЗК совершенствуется путем оптимального применения препаратов с учетом выявления фак-

торов риска агрессивного течения заболевания. Задачами проспективных исследований должны быть ответы на вопросы: какими препаратами и в какие периоды течения ВЗК следует ими пользоваться для достижения глубокой ремиссии с полным заживлением СО.

Растущая осведомленность о генетических факторах и микробиоте в патогенезе ВЗК открывает перспективу для выявления факторов риска осложнений, повышения ответа на терапию и предотвращения ее побочных эффектов.

В будущем терапия ВЗК будет включать множество персонализированных данных для того, чтобы более точно подобрать программу лечения и прогнозировать исходы заболевания у каждого пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Personalized Medicine. In: Current Opinion in Molecular Therapeutics. Basel: Current Drugs; 2002. Vol.4(6).P.548-58.
2. Ripke S, Weersma RK, et al; International IBD Genetics Consortium (IBDGC). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24.
3. Jostins L, Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 2011;60(12):1739-53.
4. Lichtenstein GR, Targan SR, Dubinsky MC, et al. Combination of genetic and quantitative serological immune markers are associated with complicated Crohn's disease behavior. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(12):2488-96.
5. Cleynen I, Gonzblez JR, Figueroa C, et al. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut*. 2013;62(11):1556-65.
6. Adler J, Rangwalla SC, Dwamena BA, Higgins PD. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):699-712.
7. Ananthakrishnan AN, Huang H, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Xavier RJ. Differential effect of genetic burden on disease phenotypes in Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of a North American cohort. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):395-400.
8. Waterman M, Knight J, Dinani A, et al. Predictors of outcome in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(9):2097-105.
9. Sherlock ME, Walters T, Tabbers MM, et al. Infliximab-induced psoriasis and psoriasiform skin lesions in pediatric Crohn disease and a potential association with IL-23 receptor polymorphisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(5):512-8.
10. Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, et al. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):179-84.
11. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Christensen LA, Pedersen G, Kjeldsen J, Ainsworth MA. Implications of infliximab treatment failure and influence of personalized treatment on patient-reported health-related quality of life and productivity outcomes in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9:1032-42.
12. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Christensen LA, Pedersen G, Kjeldsen J, Ainsworth MA. Changes in serum through levels of infliximab during treatment intensification but not in anti-infliximab antibody detection are associated with clinical outcomes after therapeutic failure in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9:238-45.
13. Frederiksen MT, Ainsworth MA, Brynskov J, Thomsen OØ, Bendtzen K, Steenholdt C. Antibodies against infliximab (IFX) are associated with de novo development of antibodies to adalimumab (ADL) and therapeutic failure in IFX-to-ADL switchers with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1714-21.
14. Steenholdt C, Frederiksen MT, Bendtzen K, Ainsworth MA, Thomsen OØ, Brynskov J. Time course and clinical implications of development of antibodies against adalimumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:483-9. doi: 10.1097/mcg.0000000000000375
15. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369:699-710.
16. Ford LT, Berg JD. Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) assessment prior to starting thiopurine drug treatment; a pharmacogenomic test whose time has come. *J Clin Pathol*. 2010;63(4):288-95.
17. Morales A, Salguti S, Miao C, et al. Relationship between 6-mercaptopurine dose and 6-thioguanine nucleotide levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:380-5.
18. Winter JW, Gaffney D, Shapiro D, et al. Assessment of thiopurinemethyltransferase enzyme activity is superior to genotype in predicting myelosuppression following azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(9):1069-77.
19. Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, Zanger U, Aulitzky W, Eichelbaum M. Shortcoming in the diagnosis of TPMT deficiency in a patient with Crohn's disease using phenotyping only. *Gastroenterology*. 2001;121(2):498-9.
20. Gardiner SJ, Geary RB, Begg EJ, Zhang M, Barclay ML. Thiopurine dose in intermediate and normal metabolizers of thiopurinemethyltransferase may differ three-fold. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(6):654-60.
21. Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, Lewis JD. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1047-53.
22. Yarur AJ, Abreu MT, Deshpande AR, Kerman DH, Sussman DA. Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(13):3475-84.
23. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, et al. Allopurinol safely and effectively optimizes thioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(5):441-6.
24. Yarur AJ, Kubiliun MJ, Czul F, et al. Concentrations of 6-thioguanine nucleotide correlate with trough levels of infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1118-24.e3.
25. Hendler SA, Cohen BL, Colombel JF, Sands BE, Mayer L, Agarwal S. Highdose infliximab therapy in Crohn's disease: clinical experience, safety, and efficacy. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):266-75.
26. Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G, et al. Association of baseline C-reactive protein and prior anti-tumor necrosis factor therapy with need for weekly dosing during maintenance therapy with adalimumab in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(5):483-93.
27. Taxonera C, Olivares D, Mendoza JL, Díaz-Rubio M, Rey E. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014 July 21;20(27):9170-7.

28. Hiroz P, Vavricka SR, Fournier N, Safroneeva E, Pittet V, Rogler G, Schoepfer AM. Analysis of TNF-antagonist switch over time and associated risk factors in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(10):1207-18.
29. Billiet T, Rutgeerts P, et al. Targeting TNF- α for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(1):75-101.
30. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(9):736-43.
31. Yarur AJ, Jain A, Hauenstein SI, et al. Higher adalimumab levels are associated with histologic and endoscopic remission in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):409-15.
32. Chiu YL, Rubin DT, Vermeire S, et al. Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(6):1112-22.
33. Vande Castele N, Mould DR, Gils A, et al. Adequate trough concentrations and sustained TNF suppression early on during induction therapy with adalimumab predict remission in anti-TNF naïve Crohn's disease patients. *Gastroenterology*. 2015;148(4):S854-5.
34. Hoekman DR, Lowenberg M, Mathot RA, et al. Non-trough IFX concentrations reliably predict trough level and accelerate dose-adjustment in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2015;148(4):S107.
35. Papamichael K, Vande Castele N, Billiet T, et al. Early therapeutic drug monitoring for prediction of short-term mucosal healing in patients with ulcerative colitis treated with infliximab. *Gastroenterology*. 2015;148(4):S848.
36. Imaeda H, Takahashi K, Fujimoto T, et al. Clinical utility of newly developed immunoassays for serum concentrations of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2014;49(1):100-9.
37. Cheifetz AS. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease: results from a pilot observational study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(11):1996-2003.
38. Vaughn BP, Martinez-Vazquez M, Patwardhan VR, Moss AC, Sandborn WJ, Singh N, Rosenthal CJ, Melmed GY, et al. Early infliximab trough levels are associated with persistent remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1708-13.
39. Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, van Assche G, Robinson AM. Therapeutic drug monitoring of biologics for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(2):349-58.
40. Kingsley MJ, Abreu MT. A Personalized Approach to Managing Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;12(5):308-15.
41. Vande Castele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):962-71.
42. Князев О.В., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Конопляников А.Г., Сагынбаева В.Э., Ивкина Т.И. Новые возможности преодоления вторичной неэффективности антицитокиновой терапии у больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив*. 2013;85(2):57-60 [Knyazev OV, Parfenov AI, Ruchkina IN, Konoplyanikov AG, Sagynbaeva VE, Ivkina TI. New opportunities to overcome the secondary ineffectiveness of anticytokine therapy in patients with inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Arkhiv*. 2013;85(2):57-60 (In Russ.)].
43. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):444-7.
44. Vermeire S, Gabriels F, Ballet V, et al. The effect of dose escalation on trough levels in patients who lost response to infliximab. *Gut*. 2010;59(S3):A81.
45. Yarur AJ, Jain A, Sussman DA, et al. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. *Gut*. 2016;65(2):249-55.
46. Kelly OB, O'Donnell S, Stempak JM, et al. Dose optimization of infliximab using therapeutic drug monitoring is more effective than dose optimization based on clinical assessment alone in patients with active inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(4):S856.
47. Головенко А.О., Халиф И.Л., Головенко О.В., Веселов В.В. Предикторы эффективности инфликсимаба у больных с тяжелой атакой язвенного колита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;(3):65-73 [Golovenko AO, Khalif IL, Golovenko OV, Veselov VV. Predictors of the effectiveness of infliximab in patients with severe attack of ulcerative colitis. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;(3):65-73 (In Russ.)].
48. Monterubbianesi R, Aratari A, Armuzzi A, et al. Infliximab three-dose induction regimen in severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: early and late outcome and predictors of colectomy. *J Crohns Colitis*. 2014 Aug;8(8):852-8.
49. Solberg IC, Høivik ML, Cvancarova M, Moum B; IBSEN Study Group. Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(12):1456-62. doi: 10.3109/00365521.2015.1064991. Epub 2015 Jul 3.
50. Solberg IC, Cvancarova M, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. Risk matrix for prediction of advanced disease in a population-based study of patients with Crohn's Disease (the IBSEN Study). *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Jan;20(1):60-8. doi: 10.1097/01.MIB.0000436956.78220.67
51. Головенко АО, Халиф ИЛ, Головенко ОВ. Профилактика послеоперационных рецидивов болезни Крона. *Колопроктология*. 2012;(4):40-8 [Golovenko AO, Khalif IL, Golovenko OV. Prevention of postoperative relapse of Crohn's disease. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2012;(4):40-8 (In Russ.)].
52. Choung RS, Stockfish TP, Princen F, et al. Longitudinal status of serological markers predict Crohn's disease phenotype before diagnosis: a "PREDICTS" study. *Gastroenterology*. 2015;148(4):S22.
53. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, et al; Western Regional Pediatric IBD Research Alliance; Pediatric IBD Collaborative Research Group; Wisconsin Pediatric IBD Alliance. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(10):1105-11.
54. Hamilton AL, Kamm MA, Selvaraj F, et al. Serological antibodies for the prediction of post-operative recurrent Crohn's disease results from the POCER study. *Gastroenterology*. 2015;148(4):S116.
55. Gazouli M, Anagnostopoulos AK, Papadopoulou A, et al. Serum protein profile of Crohn's disease treated with infliximab. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):e461-e470.
56. Wang W, Chen L, Zhou R, et al. Increased proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol*. 2014;52(2):398-406.
57. Machiels K, Joossens M, Sabino J, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(8):1275-83.
58. Wills ES, Jonkers DM, Savelkoul PH, Masclee AA, Pierik MJ, Penders J. Fecal microbial composition of ulcerative colitis and Crohn's disease patients in remission and subsequent exacerbation. *PLoS One*. 2014;9(3):e90981.
59. Michail S, Durbin M, Turner D, et al. Alterations in the gut microbiome of children with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(10):1799-808.
60. Rajca S, Grondin V, Louis E, et al. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(6):978-86.
61. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;149(1):102-9.e6.
62. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):110-18.e4.
63. Grinspan AM, Kelly CR. Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis: not just yet. *Gastroenterology*. 2015;149(1):15-8.
64. Marthn R, Chain F, Miquel S, et al. The commensal bacterium *Faecalibacterium prausnitzii* is protective in DNBS-induced chronic moderate and severe colitis models. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(3):417-430.

Поступила 11.08.17