

## Место тофацитиниба в лечении воспалительных заболеваний кишечника

Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, Д.И. Абдулганиева<sup>3</sup>, И.Ф. Файрушина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

### Аннотация

К крупным достижениям фармакологии XXI в. относится разработка нового класса лекарственных препаратов, представляющих собой низкомолекулярные, химически синтезированные молекулы (так называемые «малые молекулы»), точкой приложения которых являются Янус-киназы (Janus kinase, JAK), участвующие во внутриклеточной сигнализации цитокинов. В обзоре рассматриваются молекулярные аспекты сигнального пути JAK-STAT, обосновывающие использование ингибитора JAK-киназы тофацитиниба в терапии воспалительных заболеваний кишечника.

*Ключевые слова:* воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, ингибиторы JAK, тофацитиниб.

*Для цитирования:* Насонов Е.Л., Абдулганиева Д.И., Файрушина И.Ф. Место тофацитиниба в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (2): 101–108. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000155

## The use of Tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease

E.L. Nasonov<sup>1,2</sup>, D.I. Abduganieva<sup>3</sup>, I.F. Fairushina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

Major advances in pharmacology of the 21<sup>st</sup> century include the development of a new class of drugs, which are low-molecular, chemically synthesized molecules (the so-called "small molecules"), the point of application of which is Janus kinase (Janus kinase, JAK) involved in intracellular cytokine signaling. The review examines the molecular aspects of the JAK-STAT signaling pathway, justifying the use of the JAK-kinase inhibitor (tofacitinib) in the treatment of inflammatory bowel disease.

*Keywords:* inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, JAK inhibitors, tofacitinib.

*For citation:* Nasonov E.L., Abduganieva D.I., Fairushina I.F. The use of Tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (2): 101–108. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000155

АТФ – аденозинтрифосфат

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГИБП – гено-инженерные биологические препараты

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЗ – иммуновоспалительные заболевания

ИЛ – интерлейкин

ИФН – интерферон

МАТ – моноклональные антитела

НЛР – нежелательные лекарственные реакции

ОШ – отношение шансов

ПЛ – плацебо

РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование

ТОФА – тофацитиниб

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$

ЯК – язвенный колит

ЯК – Janus-киназа

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это хронические иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ), которые подразделяются на два основных субтипа: язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) [1, 2]. ВЗК – заболевания мультифакториальной природы, характеризующиеся хроническим воспалением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанным с генетически детерминированной системной и локальной (кишечник) активацией врожденного и приобретенного иммунитета в ответ на факторы внешней среды и кишечную микрофлору [3–6]. Полагают, что патогенетические механизмы БК ассоциируются с поляризацией иммунного ответа по Th1-типу, в регуляции которого принимают участие факторы транскрипции STAT (signal transducer and activator of transcription) 4 и T-bet (T-box transcription factor),

характеризующегося синтезом интерферона (ИФН), интерлейкина-12 (ИЛ-12), ИЛ-27, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). В то же время при ЯК имеет место преобладание Th2- и Th9-типов иммунного ответа, для которых характерен синтез ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13, регулирующий STAT-5 и Gata-3 (GATA Binding Protein 3). Общий патогенетический механизм БК и ЯК ассоциируется с развитием Th17-типа иммунного ответа, с участием факторов транскрипции STAT-3 и ROR- $\gamma$ t (receptor-related orphan receptors gamma) и синтезом ИЛ-17, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-26 и ИЛ-22, а также хемокина CCL20 [4, 7]. Патологическая активация иммунной системы при ВЗК в сочетании с дефектами иммунорегуляторных механизмов, контролирующими выраженность иммунного ответа и способствующих разрешению

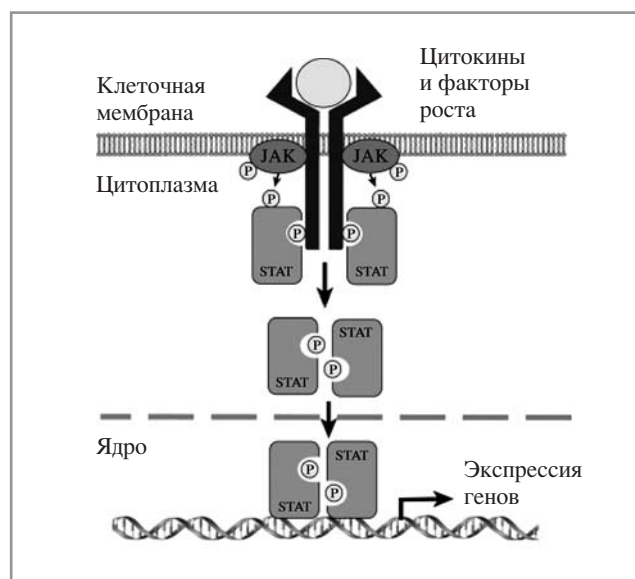
(resolution) воспаления [8], приводит к повреждению кишечного эпителия (нарушение образования слизи, дефекты репарации), дисбиозу и массивной инфильтрации собственной пластики (lamina propria) и кишечного эпителия «иммунными» клетками, включая Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, клетки врожденного иммунитета (innate immune cells).

Развитие иммунопатологического процесса при ВЗК на всех стадиях заболевания проявляется синтезом широкого спектра медиаторов воспаления, в первую очередь «провоспалительных» цитокинов, гиперэкспрессией молекул адгезии (интегрины и др.; табл. 1). Многие из этих медиаторов воспаления, в первую очередь «провоспалительные» цитокины, являются перспективными биологическими «мишенями» для разработки новых методов фармакотерапии ВЗК, основанных на применении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител (мАТ) к ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12/ИЛ-23p40, ИЛ-23, ИЛ-6,  $\alpha 4\beta 7$  интегрина, рекомбинантных молекул, потенциально обладающих «антивоспалительной» активностью [5, 9].

В спектре медиаторов воспаления при ВЗК особое место занимает ФНО- $\alpha$ , который обладает мощной «провоспалительной» и деструктивной активностью и индуцирует транскрипцию генов других «провоспалительных» медиаторов [10]. Поэтому мАТ к ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол) зарекомендовали себе как высокоэффективные препараты (индукция и поддержание ремиссии) для лечения кишечных и внекишечных осложнений ВЗК [11, 12]. Однако у трети пациентов с ВЗК ингибиторы ФНО- $\alpha$  недостаточно эффективны, а у 30–50% первичных «ответчиков» в дальнейшем развивается вторичная резистентность к терапии. Применение другого препарата – мАТ к  $\alpha 4\beta 7$  интегрина (ведолизумаб), несмотря на высокую эффективность в отношении поражения кишечника [13], имеет потенциальные ограничения, связанные с отсутствием влияния на системные (внекишечные) проявления заболевания. Кроме того, у пациентов с ВЗК, резистентных к ингибиторам ФНО- $\alpha$ , лечение ведолизумабом эффективно менее чем у половины пациентов [14]. Необходимо принимать во внимание иммуногенность мАТ, которая приводит к снижению эффективности терапии и увеличению риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [15], а также парентеральный путь введения препаратов (внутривенный или подкожный), ухудшающий приверженность лечению.

Все это вместе взятое послужило мощным стимулом к разработке новых подходов к фармакотерапии ВЗК, один из которых связан с использованием низкомолекулярных химически синтезированных препаратов (так называемые малые молекулы), ингибирующих Janus-киназы (JAK) – так называемых Jakinibs [16–18], с успехом использующихся (или завершающих клинические испытания) для лечения широкого спектра ИВЗ, таких как ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, алопеция, витилиго, атопический дерматит [18–21], а в последнее время и ВЗК [22–25].

Сигнальный путь JAK-STAT (signal transducer and activator of transcription) регулирует эффекты более 50 цитокинов, интерферонов, факторов роста и является ключе-



### Сигнальный путь JAK-STAT.

Включает 7 основных этапов:

1. Взаимодействие цитокинов (или факторов роста) с трансмембранными рецепторами, ассоциированными с JAK
2. Активация JAK
3. Фосфорилирование рецепторов JAK
4. Связывание STAT с рецепторами
5. Дополнительное фосфорилирование JAK и STAT
6. Транслокация STAT в ядро
7. Взаимодействие STAT с ДНК и регуляция транскрипции генов

вым компонентом регуляции иммунитета и гемопоэза [16]. Основными компонентами этого сигнального пути, наряду с клеточными рецепторами, являются 4 JAK (JAK-1, JAK-2, JAK-3 и TYK-2), 7 молекул STAT, три молекулы PTP (protein tyrosine phosphatase), 4 молекулы PIAS (protein inhibitors of activated STATs) и 8 молекул SOCS (suppressors of cytokine signaling) [16, 26].

Напомним, что JAK представляют собой внутриклеточные тирозинкиназы, тесно связанные с каталитическими клеточными рецепторами цитокинов I и некоторых гормонов (эритропоэтин, тромбопоэтин, гормон роста, пролактин, лептин), которые в зависимости от структуры подразделяются на рецепторы класса I и II. Взаимодействие цитокинов с рецепторами вызывает димеризацию соответствующих лиганд-специфических рецепторных цепей и способствует связыванию JAK с внутриклеточным доменом каждой субъединицы рецепторов, что приводит к изменению их конформации и индуцирует активацию JAK (см. рисунок). Активированная JAK подвергается ауто- и трансфосфорилированию и, в свою очередь, вызывает фосфорилирование рецепторной субъединицы, которая формирует «стыковочный» (docking) участок для связывания со STAT. На следующем этапе каскада сигнализации STAT, связываясь с рецепторами, дополнительно фосфорилируется JAK, что приводит к изменению ее молекулярной конформации и димеризации. Затем димер STAT отделяет-

### Сведения об авторах:

Абдулганиева Диана Ильдаровна – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО КГМУ  
 Файрушина Ирина Фанзильевна – аспирант каф. госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО КГМУ

### Контактная информация:

Насонов Евгений Львович – д.м.н., академик РАН, научный руководитель ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; e-mail: nasonov@iramn.ru

Таблица 1. Роль сигнального пути JAK-STAT в регуляции иммунитета и гемопоэза [16]

Семейство рецепторов	Цитокины	Активация JAK	Функция
Рецепторное семейство общая $\gamma$ -цепь	ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21	JAK-1/JAK-3	Модуляция приобретенного иммунного ответа, созревание В-клеток, дифференцировка Th1-, Th2-, Th17- и В-клеток
Рецепторное семейство gp130	ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-12, ИЛ-23	JAK-1/JAK-2 и TYK-2	Регуляция врожденного иммунитета, рост и дифференцировка Th1- и Th17-клеток, регуляция острофазового ответа, метаболизма глюкозы и липидов
Общая $\beta$ -цепь	ИЛ-3, ИЛ-5, ГМ-КСФ, Г-КСФ, эритропоэтин, тромбопоэтин, гормон роста, лептин	JAK-2/JAK-2	Эритропоэз, миелопоэз, образование мегакариоцитов и тромбоцитов, дифференцировка и пролиферация Т-клеток
Рецепторы типа II	ИФН типа I, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-10, ИЛ-22, ИЛ-28	JAK-1/JAK-2 и TYK-2	Дифференцировка Т-клеток, эффекторные функции лимфоцитов, активация макрофагов, регуляция иммунного ответа, кишечные бактерии и регуляция барьерной функции кишечника Врожденный противовирусный иммунитет

*Примечание.* ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

ся (dissociation) от рецепторов и транслоцируется в ядро клеток, реализуя свои функции как фактора транскрипции, а именно – регулируя экспрессию генов посредством соответствующих ДНК-связывающих доменов. Гены-мишени для STAT включают большое число генов «раннего ответа», а также негативные регуляторы JAK-STAT, обеспечивающие механизмы «обратной связи», которые предотвращают неконтролируемую цитокин-опосредованную активацию клеток. В зависимости от геномной архитектуры и структуры белка, рецепторы-цитокнины класса I классифицируются на цитокины с короткими цепями и с длинными цепями. Рецепторы типа I с короткими цепями разделяются на две группы: содержащие  $\gamma$ -цепь и рецепторы ИЛ-4-подобных (like) цитокинов. При этом ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21 и тимусный стромальный лимфопоэтин связываются с гетеродимерными или гетеротримерными рецепторами, содержащими  $\gamma$ -цепь, которая ассоциируется с JAK-3. Другие рецепторные субъединицы, специфичные для каждого цитокина этой группы, ассоциируются с JAK-1. ИЛ-4-подобные цитокины, включающие ИЛ-4 и ИЛ-13, связываются с рецепторами, имеющими общую субъединицу ИЛ-4R $\alpha$ , ИЛ-3, ИЛ-5 и ГМ-КСФ –  $\beta$ -цепь.  $\beta$ -Цепь и другие субъединицы гетеродимерных рецепторов ИЛ-3, ИЛ-5, ГМ-КСФ также ассоциируются с JAK-2. Гетеродимерные рецепторы гормонов, ассоциируются только с JAK-2. Класс рецепторов цитокинов типа I с длинными цепями включает ИЛ-6-подобные цитокины и ИЛ-12-подобные цитокины. ИЛ-6-подобные цитокины представляют собой мономеры и включают ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-31, Г-КСФ, цилиарный нейротрофический фактор, лейкоцитарный ингибиторный фактор, онкостатин М и тимусный стромальный лимфопоэтин. Эти цитокины (за исключением ИЛ-31) связываются с гетеродимерными или гетеротримерными рецепторами, имеющими общую субъединицу gp130, которая ассоциируется с JAK-1, JAK-2 и TYK-2. ИЛ-12-подобные цитокины являются гетеродимерными белками, к которым относятся ИЛ-12, ИЛ-23, а также ИЛ-27 и ИЛ-35. Рецепторы ИЛ-12 и ИЛ-23 – гетеродимеры и состоят из субъединиц ИЛ-12R $\beta$ 1 и ИЛ-12R $\beta$ 2 или субъединицы ИЛ-23R, соответственно, которые ассоциируются с JAK-2. Цитокины класса II включают ИЛ-10-подобные цитокины, и цитокины группы ИФН и ИЛ-28. ИЛ-10-подобные цитокины включают ИЛ-10, ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-22, ИЛ-24, ИЛ-26 и связываются

с JAK-1, JAK-2 и TYK-2. Рецепторные субъединицы ИФН типа I ассоциируются с JAK-1 и TYK-2. Таким образом, рецепторы различных цитокинов ассоциируются с различными комбинациями JAK, и, в свою очередь, различные JAK активируют различные типы STAT. При этом необходимо принимать во внимание, что многие рецепторы ассоциируются с несколькими STAT, поэтому активация сигнализации JAK-STAT под действием различных цитокинов частично перекрещивается. В упрощенном виде взаимодействие между цитокинами, рецепторами и сигнальными путями JAK-STAT можно представить следующим образом: STAT-1 участвует в сигнализации типа I ИФН, STAT-3 – ИЛ-6- и ИЛ-10-подобных цитокинов, STAT-4 и STAT-5 – ИЛ-12- и ИЛ-2-подобных цитокинов, а STAT-6 – только сигналов, индуцированных ИЛ-4 и ИЛ-13. Вероятно, все STAT участвуют в сигнализации ИЛ-27- и ИЛ-28-подобных цитокинов. Кроме того, STAT-1 участвует в сигнализации ИЛ-6-подобных цитокинов и ИЛ-35, а STAT3 – ИЛ-2 и ИЛ-23. STAT-4 играет важную роль в сигнализации ИФН типа I, а STAT-1 и STAT-5 вносят вклад в сигнализацию, опосредованную ИЛ-10 и ИЛ-22.

Следует подчеркнуть, что, хотя эффекты нескольких важных «провоспалительных» цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha/\beta$  и ИЛ-17, не регулируются JAK-STAT, их конечные биологические эффекты могут напрямую (или опосредованно) быть связаны с цитокинами сигнального пути JAK-STAT, как на молекулярном уровне (взаимодействие JAK-STAT с другими факторами транскрипции), так и на клеточном уровне в рамках «цитокиновой сети».

### Обоснование эффективности тофацитиниба при ВЗК

Среди ингибиторов JAK особый интерес представляет тофацитиниб (Tofacitinib; Яквинус, Пфайзер, США), первый пероральный ингибитор JAK, разрешенный к применению для лечения ревматоидного артрита и псориаза. Механизм действия тофацитиниба (ТОФА) заключается в обратимой конкурентной ингибиции аденозинтрифосфат (АТФ)-связывающих участков JAK [27, 28]. При этом ингибирующая активность (IC<sub>50</sub>) ТОФА в отношении JAK3 (1 нМ) значительно выше, чем для JAK1 (26–63 нМ) и JAK2 (129–401 нМ) [29]. В то же время в высокой концентрации (200 нМ) ТОФА неспецифически подавляет

**Таблица 2. Характеристика цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе ВЗК: связь с эффективностью ТОФА и ГИБП [3, 9, 25–29]**

Семейство рецепторов	Цитокин	Сигнальный путь	ЯК	БК	ВЗК	Экспериментальный колит	Эффекты ТОФА	Эффективность МАТ к цитокинам
<b>Рецепторы цитокинов типа I</b>								
Семейство gp130-рецепторов	ИЛ-6	<b>JAK-1, JAK-2, TYK-2</b>	STAT-1, STAT-3	↑	↑	↑	↓	МАТ к ИЛ-6 (PF-04236921) эффективны при БК
	ИЛ-12 (p35+p40)	TYK-2, JAK-2	STAT-4		↑			МАТ к ИЛ-12/23 (устекинумаб, АВТ-874) эффективны при БК
	ИЛ-23 (p19+p40)	TYK-2, JAK-2	STAT-3, STAT-4, STAT-1		↑	↑		МАТ к ИЛ-23 (ризанкизумаб, гузелкумаб) эффективны при БК
	ИЛ-27	<b>JAK-1, JAK-2, TYK-2</b>	STAT-1, STAT-3, STAT-4, (STAT-5)				↑	
	ИЛ-35	<b>JAK-1, JAK-2</b>	STAT-1, STAT-4				↑	
Семейство γс-рецепторов	ИЛ-21	<b>JAK-1, JAK-3</b>	STAT-3, STAT-5, (STAT-1)		↑		↓	
	ИЛ-13	<b>JAK-1, JAK-2, TYK-2</b>	STAT-6 (STAT-3)	↑	↑			МАТ к ИЛ-13 (фирукизумаб, тралокизумаб) эффективны экспериментальном колите, но не при ЯК
Семейство ИЛ-3/βс	ИЛ-2	<b>JAK-1, JAK-3</b>	STAT-5, (STAT-3)		↑		↓	
	ИЛ-3	JAK-2, <b>JAK-1</b>	STAT-5, STAT-3			↑		
	ИЛ-5	JAK-2	STAT-5, STAT-1, STAT-3	↑				
<b>Рецепторы цитокинов типа II</b>								
Семейство ИФН-γ рецепторов	ИЛ-10	<b>JAK-1, TYK-2</b>	STAT-3, STAT-1	↓		↓	↓	
	ИЛ-22	<b>JAK-1, TYK-2</b>	STAT-3, STAT-2, (STAT-5)	↑	↑		↑	
	ИФН-I	<b>JAK-1, TYK-2</b>	STAT-1, STAT-2, STAT-3, STAT-4, (STAT-5, STAT-6)				↑	
	ИФН-γ	<b>JAK-1, JAK-2</b>	STAT-1		↑		↓	

**Таблица 2 (продолжение). Характеристика цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе ВЗК: связь с эффективностью ТОФА и ГИБП [3, 9, 25–29]**

Семейство рецепторов	Цитокин	Сигнальный путь	ЯК	БК	ВЗК	Экспериментальный колит	Эффекты ТОФА	Эффективность МАТ к цитокинам
Рецепторы, не связанные с JAK-STAT								
Семейство рецепторов ФНО I и II	ФНО	NF-κB и др.	↑	↑	↑			МАТ к ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол) при ЯК и БК
Семейство рецепторов ИЛ-1 типа I и II	ИЛ-1α ИЛ-18 ИЛ-33 ИЛ-37	NF-κB и др.	↑	↑ ↑ ↑ ↑	↑	↑		Нет данных
ИЛ-17 рецепторы	ИЛ-17AF, ИЛ-26	NF-κB-, AP-1, C/EBP		↑ ↑				МАТ к ИЛ-17A (секукинумаб) не эффективны при БК

сигнализацию JAK-STAT независимо от типа JAK и поэтому рассматривается как неселективный пан-ингибитор JAK [30]. Фармакокинетический профиль препарата носит линейный характер,  $T_{1/2}$  около 3 ч. После перорального приема ТОФА быстро (в течение 24 ч) выводится из кровяного русла. Его метаболизм (70%) осуществляется печеночными ферментами CYP3A4 и CYP2C19, без образования активных метаболитов, остаточный клиренс происходит в почках.

В исследованиях *in vitro* показано, что ТОФА обладает способностью подавлять эффекты широкого спектра цитокинов, в первую очередь ассоциированных с JAK-3 и JAK-1, ингибировать дифференцировку CD4+ Т-клеток в Th1-, Th2- и Th17-клетки, подавлять реакции врожденного иммунитета, индуцированные липополисахаридом и др. [31]. Однако ведущие механизмы действия ТОФА именно при ВЗК до конца не ясны и могут быть обсуждены только гипотетически (табл. 2). Как видно из табл. 2, они могут быть связаны с подавлением эффектов патогенетически значимых при ВЗК цитокинов, ассоциирующихся с рецепторами типа I, такими как ИЛ-6 (JAK-1), ИЛ-27 (JAK-1), ИЛ-35 (JAK-1), ИЛ-21 (JAK-1/3), ИЛ-13 (JAK-1), ИЛ-2 (JAK-1), ИЛ-3 (JAK-1), так и с рецепторами типа 2 – ИЛ-22 (JAK-1), ИФН типа I и ИФН-γ (JAK-1). Например, при БК ИЛ-27 (член семейства цитокинов ИЛ-12/ИЛ-23) играет важную роль в поляризации иммунного ответа по Th1-типу, способствуя экспансии этих клеток, активированных ИЛ-2 (JAK-1, JAK-3), в CD4+ Т-клетки, синтезирующие ИФН-γ. При ЯК ИЛ-13 (JAK-1) способствуют формированию Th2-типа иммунного ответа, вызывает развитие фиброза и апоптоза эпителиальных клеток кишечника, приводя к его изъязвлению [35]. Однако МАТ к ИЛ-13 не оказывали влияния на активность иммунопатологического процесса при ВЗК [9]. ИЛ-6 (JAK-1), наряду с ИЛ-21 (JAK-1/JAK-3), вызывает стабилизацию «патогенных» Th17, обнаруживающихся в избыточном количестве в воспаленной ткани кишечника при ВЗК, которым придают важное значение в иммунопатогенезе БК и ЯК [36]. Следует, однако, подчеркнуть, что в зависимости от воспалительного «микроокружения» ИЛ-6 (в комбинации с трансформирующим фактором роста β или ИЛ-23) способен как усиливать, так и подавлять образование Th17-клеток и влиять на их фенотип и биологические эффекты. Это феномен, получивший назва-

ние «пластичность» Th17-клеток, может оказывать влияние на клинические эффекты терапии ТОФА при различных ИВЗ. Кроме того, Th17 играют исключительно важную роль в реакциях протективного иммунитета слизистой оболочки кишечника в отношении защиты от бактериальных и грибковых инфекций [37]. Примечательно, что МАТ к ИЛ-17A (секукинумаб) не эффективны при БК и даже могут вызывать ухудшение течения заболевания или развития инфекционных осложнений [38]. В то же время предварительные результаты свидетельствуют об эффективности МАТ к ИЛ-6 при БК [39].

Материалы клинических исследований ТОФА при ВЗК обсуждены в серии обзоров [24, 40, 41] и суммированы в табл. 3.

### Язвенный колит

Эффективность ТОФА (в дозах 0,5; 3; 5 и 10 мг 2 раза в день) оценивалась в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РПКИ) фазы II (8 нед), в которое вошли 194 пациента, с умеренно тяжелым или тяжелым ЯК, часть из которых в прошлом получали ингибиторы ФНО-α без достаточного эффекта [42]. Допускалось лечение 5-аминосалициловой кислотой или преднизолоном (не более 30 мг/сут). После завершения 8-недельного периода лечения пациенты наблюдались в течение последующих 4 нед. Первичная конечная точка (абсолютное уменьшение общего счета Мейо по крайней мере на 3 пункта или относительное – на 30%) имело место у 42% в группе плацебо (ПЛ), 32% в группе ТОФА 0,5 мг ( $p=0,39$ ), 48% в группе ТОФА 3 мг ( $p=0,55$ ), 61% в группе ТОФА 10 мг ( $p=0,10$ ) и у 41% пациентов в группе ТОФА 15 мг ( $p<0,001$ ). Эндоскопическая ремиссия отмечена у 2% пациентов, получавших ПЛ, и у 10% – ТОФА 0,5 мг ( $p=0,14$ ), у 18% – ТОФА 3 мг ( $p=0,01$ ), у 30% – ТОФА 10 мг ( $p<0,01$ ) и у 27% – ТОФА 15 мг ( $p<0,001$ ).

В дальнейшем проведены два сходных РПКИ фазы III (OCTAVE 1 и OCTAVE 2 Induction), в которые включены 598 и 541 пациент с ЯК, часть из которых (как и в предыдущем РПКИ фазы II) были резистентны к ингибиторам ФНО-α [43]. Эффективность поддерживающей терапии ТОФА изучена в РПКИ OCTAVE Sustain. В исследовании OCTAVE 1 пациенты рандомизированы в соотношении 1:4;

Таблица 3. Эффективность ТОФА при ЯК по данным РПКИ фазы III

РПКИ	Группы пациентов	Результаты (8 нед), %		
		ремиссия	заживление слизистой оболочки	НЛР
OCTAVE Induction 1 (n=598)	ТОФА 10 мг 2 раза в день (n=476)	18,5 ( $p=0,007$ )	31,3 ( $p<0,05$ )	59,8
	ПЛ (n=122)	8,2	15,6	56,5
OCTAVE Induction 2 (n=541)	ТОФА 10 мг 2 раза в день (n=429)	16,6 ( $p<0,001$ )	28,4 ( $p<0,05$ )	54,1
	ПЛ (n=112)	3,6	11,6	52,7
OCTAVE Sustained (n=598)	ТОФА 5 мг 2 раза в день (n=198)	34,3 ( $p<0,001$ )	37,4 ( $p<0,001$ )	72,2
	ТОФА 10 мг 2 раза в день (n=197)	40,6 ( $p<0,001$ )	45,7 ( $p<0,001$ )	79,6
	ПЛ (n=198)	11,1	13,1	75,3

122 пациента получали ПЛ, 476 – ТОФА 10 мг 2 раза в день. В исследовании OCTAVE 2I 112 пациентов получали ПЛ, 429 пациента – ТОФА 10 мг 2 раза в день. Кроме того, 22 пациента получали высокую дозу ТОФА – 15 мг 2 раза в день. Через 8 нед среди пациентов, вошедших в исследование OCTAVE I, ремиссия достигнута у 19% в группе ТОФА и у 8% в группе ПЛ ( $p=0,007$ ); в исследовании OCTAVE 2 – у 17 и 4% пациентов, соответственно ( $p=0,005$ ); в исследовании OCTAVE I и OCTAVE 2 клинический эффект имел место в группах ПЛ у 33 и 29% пациентов, а в группах ТОФА – у 60 и 55% ( $p<0,001$  в обоих случаях), соответственно. Примечательно, что клиническая эффективность ТОФА не зависела от предшествующей терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ . Заживление слизистой оболочки кишечника в OCTAVE 1 и OCTAVE2 отмечено в группах ТОФА у 31 и 28% пациентов, по сравнению с ПЛ (16 и 12%;  $p<0,001$ ). Кроме того, индукционная терапия ТОФА ассоциировалась с достоверной положительной динамикой показателей качества жизни пациентов. По данным исследования OCTAVE Sustain, ремиссия через 52 нед отмечена у 34% пациентов, получавших ТОФА в дозе 5 мг, и у 41% пациентов – 10 мг, в то время как в группе ПЛ – только у 11% пациентов ( $p<0,001$ ). Заживление слизистой оболочки кишечника наблюдалось значительно чаще в группах ТОФА 5 мг (37%), 10 мг (46%), чем ПЛ (13%;  $p<0,001$ ). Среди пациентов в ремиссии полная отмена глюкокортикоидов оказалась возможной у 35% (5 мг ТОФА) и 40% (10 мг ТОФА) пациентов и только у 5% пациентов, получавших ПЛ ( $p<0,001$ ). Отмечено положительное влияние поддерживающей терапии ТОФА на качество жизни пациентов [44]. Примечательно, что клинический эффект на фоне лечения ТОФА развивался очень быстро и был заметен уже через 3 дня после начала терапии [45].

НЛР отмечены у 57% пациентов, получавших ТОФА в дозе 10 мг, и у 60% в группе ПЛ в исследовании OCTAVE, а также у 54 и 53% пациентов, соответственно, в исследовании OCTAVE2. В исследовании OCTAVE Sustained НЛР имели место у 72% пациентов, получавших ТОФА в дозе 5 мг, и у 80% – в дозе 10 мг, а в группе ПЛ – у 75% пациентов. Наиболее частые НЛР – инфекции верхних дыхательных путей, боли в суставах, головные боли. Серьезные тяжелые инфекции или другие НЛР, потребовавшие госпитализации пациентов, имели место в исследовании OCTAVE I у 3% пациентов в группах ТОФА и у 4% пациентов, получавших ПЛ, в исследовании OCTAVE 2 – 4 и 8% и в исследовании OCTAVE Sustain – у 5% (ТОФА 5 мг), у 6% (ТОФА 10 мг) и у 7% (ПЛ) пациентов, соответственно. Во всех исследованиях тяжелые инфекции встречались крайне редко, случаев развития туберкулеза не отмечено.

Таким образом, лечение ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в день более эффективно, чем ПЛ, в отношении индукции и поддержания ремиссии и заживления слизистой оболочки кишечника у пациентов с умеренно тяжелым или тяжелым ЯК и характеризуется хорошей переносимостью. В целом ремиссия заболевания достигнута у 18% пациентов, а у 58% пациентов наблюдалось клиническое улучшение.

Данные РПКИ подтверждены при их метаанализе [46], в который включены материалы основных РПКИ, охватывающих 1220 пациентов с умеренно тяжелым или тяжелым ЯК (счет Мейо 6–12) и эндоскопическим счетом не менее 2, которые до включения в исследование получили 5-аминосалициловую кислоту, глюкокортикоиды, азатиоприн/6-меркаптопурин и ингибиторы ФНО- $\alpha$  (29–46,7% пациентов) без достаточного эффекта. Установлено, что ТОФА эффективнее ПЛ в отношении индукции клинической ремиссии [отношение шансов (ОШ) 3,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,29–6,44], клинического «ответа» (ОШ=2,95; 95% ДИ 2,21–3,95), заживления слизистой оболочки кишечника (ОШ=2,70; 95% ДИ 1,81–4,03), показателей качества жизни. При этом эффективность лечения ТОФА не зависела от предшествующей терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ . Не отмечено достоверного нарастания риска НЛР, за исключением инфекционных осложнений (ОШ=1,51; 95% ДИ 1,05–2,19), однако частота серьезных инфекций в группах ТОФА и ПЛ не различалась.

## Болезнь Крона

В 4-недельное РПКИ (фаза II), посвященное изучению эффективности ТОФА при БК вошли 139 пациентов, которые рандомизированы на 4 группы: ТОФА 1 мг ( $n=36$ ), ТОФА 5 мг ( $n=34$ ) и ТОФА 15 мг ( $n=35$ ) и ПЛ ( $n=34$ ) [47]. Первичная «конечная точка» исследования – снижение индекса CDAI (Crohn's Disease Activity Index) на 70 пунктов от исходного, а вторичная «конечная точка» – CDAI 100, клиническая ремиссия, уменьшение числа фистул, динамика концентрации С-реактивного белка и фекального кальпротектина. Эффективности ТОФА по сравнению с ПЛ в отношении всех исследуемых параметров не отмечено, частота НЛР в группе ТОФА и ПЛ оказалась сходной.

В другое РПКИ (фаза IIb) вошли 280 пациентов с БК (рандомизированы в соотношении 3:2:2:4), получавшие соответственно ПЛ, ТОФА 5; 10 и 15 мг 2 раза в день в течение 8 нед [21]. Пациенты, у которых имел место клинический эффект (снижение CDAI на 100 пунктов и более) или клиническая ремиссия (CDAI <150) вновь рандомизированы на три группы (1:1:1): ПЛ ( $n=59$ ), ТОФА 5 мг ( $n=60$ ), ТОФА 10 мг ( $n=6$ ). В «индукционную» фазу частота клини-

ческой ремиссии (первичная конечная точка – CDAI <150) через 8 нед составила в группе ПЛ 37%, ТОФА 5 мг – 44%, ТОФА 10 мг – 43% ( $p>0,5$  во всех случаях). Среди пациентов, в прошлом получавших лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$ , частота ремиссии в сравниваемых группах пациентов, получавших ТОФА, составила 36; 42 и 38%. При завершении «индукционной» фазы среднее снижение CDAI более выражено у пациентов, получавших ТОФА, по сравнению с группой ПЛ ( $p<0,05$ ). Кроме того, у пациентов, получавших ТОФА 5 мг, отмечена более высокая частота клинической ремиссии, эффекта по CDAI70, CDAI100 ( $p<0,05$  во всех случаях) по сравнению с ПЛ. Через 26 нед поддерживающей терапии клинический эффект по CDAI100 или клиническая ремиссия в группе ТОФА 10 мг составили 56%, в группе ТОФА 5 мг – 40%, в группе ПЛ – 38% ( $p=0,13$ ). Сходные данные получены и при анализе пациентов, в прошлом получавших ингибиторы ФНО- $\alpha$ : 49; 37 и 41%, соответственно ( $p>0,05$ ). Дополнительный (post-hoc) анализ этих результатов показал четкую тенденцию к более высокой частоте развития ремиссии и композитного показателя ремиссии (ремиссия – это более чем 50% снижение концентрации

С-реактивного белка и фекального кальпротектина) в группе ТОФА, чем ПЛ. Таким образом, несмотря на отрицательные результаты, касающиеся применения ТОФА, некоторые аспекты этого исследования нуждаются в специальном обсуждении. Обращают на себя внимание очень высокая частота ремиссии в группе ПЛ и плохая корреляция между значениями CDAI и эндоскопическими признаками поражения кишечника, что может быть связано со вкладом клинических проявлений «синдрома раздраженной толстой кишки» в суммарный индекс активности БК. Примечательно, что селективный ингибитор JAK-1 – филлотиниб продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с БК (исследование FITZROY) [48].

Таким образом, применение ТОФА является перспективным направлением фармакотерапии ЯК, особенно в случае недостаточной эффективности стандартной терапии и ингибиторов ФНО- $\alpha$ . Эффективность ТОФА при БК и в целом место ингибиторов JAK как компонента персонализированной терапии ВЗК [49] требуют дальнейшего изучения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380(9853):1590-605. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9
- Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, Shin JI. IBD immunopathogenesis: A comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev*. 2017 Apr;16(4):416-26. doi: 10.1016/j.autrev.2017.02.013
- De Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:13-27.
- Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(4):379-89. doi: 10.1080/00365521.2018.1447597
- Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(5):329-42.
- Chen ML, Sundrud MS. Cytokine networks and T-cell subsets in inflammatory bowel diseases. *Inflam Bow Dis*. 2016;22(5):1157-67. doi: 10.1097/MIB.0000000000000714
- Rogler G. Resolution of inflammation in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(7):521-30. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30031-6
- Neurath M. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(11):688. doi: 10.1038/nrgastro.2017.138
- Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenetic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:49-62.
- Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Aug;10(8):989-97. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw053. Epub 2016 Feb 19.
- Berns M, Hommes DW. Anti-TNF-alpha therapies for the treatment of Crohn's disease: the past, present and future. *Expert Opin Investigat Drug*. 2016;25(2):129-43. doi: 10.1517/13543784.2016.1126247
- Dart RJ, Samaan MA, Powell N, Irving PM. Vedolizumab: toward a personalized therapy paradigm for people with ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:57-66.
- Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(11):1593-601. doi: 10.1016/j.cgh.2016.02.016. e2
- Vermeire S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2018 Jan 21;11:1756283X17750355. doi: 10.1177/1756283X177
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Dec;16(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201. Epub 2017 Nov 6.
- Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Apr;13(4):234-43. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23
- Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017 Apr;77(5):521-46. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9
- Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофациитиниб. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):209-21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):175-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut*. 2017;66(6):1049-59. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312735
- Boland BS, Vermeire S. Janus Kinase Antagonists and Other Novel Small Molecules for the Treatment of Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Sep;46(3):627-44. doi: 10.1016/j.gtc.2017.05.015
- Soendergaard C, Bergenheim FH, Bjerrum JT, Nielsen OH. Targeting JAK-STAT signal transduction in IBD. *Pharmacol Ther*. 2018 Jul 23. pii: S0163-7258(18)30122-0. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.07.003
- Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jul;13(7):693-703. doi: 10.1080/1744666X.2017.1291342
- Шапина М.В., Халиф И.Л. Эффективность и безопасность тофациитиниба при язвенном колите (обзор литературы). *Колонпроктология*. 2018;65(3):94-102 [Shapina MV, Khalif IL. Efficacy and safety of tofacitinib in ulcerative colitis (literature review). *Kolonproktologiya*. 2018;65(3):94-102 (In Russ.)].
- Hammarén HM, Virtanen AT, Raivola J, Silvenmoinen O. The regulation of JAKs in cytokine signaling and its breakdown in disease. *Cytokine*. 2018 Apr 20. pii: S1043-4666(18)30127-3. doi: 10.1016/j.cyt.2018.03.041

27. Changelian PS, Flanaan ME, Ball DJ, et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. *Science*. 2003;302:875-8.
28. Flanagan ME, Blumenkopf TA, Brisette WH, et al. Discovery of CP-690550: a potent and selective Janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplantant rejection. *J Med Chem*. 2010;53:8468-84.
29. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol*. 2008;26:127-32.
30. Meyer DM, Jesson MI, Li X, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm (Lond)*. 2010;7:41.
31. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsup JW, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol*. 2011;186(7):4234-43. doi: 10.4049/jimmunol.1003668
32. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, Clark JD, Telliez JB, Dowty ME, Menon S, Lamba M, Zwillich S. The mechanism of action of tofacitinib – an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Mar-Apr;34(2):318.
33. De Vries LCS, Wildenberg ME, De Jonge WJ, D'Haens GR. The Future of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Jul 1;11(7):885-93. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx003
34. Guan Q, Zhang J. Recent Advances: The Imbalance of Cytokines in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Mediat Inflamm*. 2017;2017:4810258. doi: 10.1155/2017/4810258
35. Heller F, Florian P, Bojarski C, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology*. 2005;129:550-64.
36. Ueno A, Ghosh A, Hung D, Li J, Jijon H. Th17 plasticity and its changes associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 21;21(43):12283-95. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.122
37. Huber S, Gagliani N, Flavell RA. Life, death, and miracles: Th17 cells in the intestine. *Eur J Immunol*. 2012;42:2238-45. doi: 10.1002/eji.201242619
38. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Secukinumab in Crohn's Disease Study Group, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61:1693-700.
39. Danese S, Vermeire S, Hellstern P, Panaccione R, Rogler G, Fraser G, Kohn A, Desreumaux P, Leong RW, Comer GM, Cataldi F, Banerjee A, Maguire MK, Li C, Rath N, Beebe J, Schreiber S. Randomised trial and open-label extension study of an anti-interleukin-6 antibody in Crohn's disease (ANDANTE I and II). *Gut*. 2017 Dec 15. pii: gutjnl-2017-314562. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314562
40. Fernández-Clotet A, Castro-Poceiro J, Panés J. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Nov;14(11):881-92. doi: 10.1080/1744666X.2018.1532291
41. Izzo R, Bevivino G, Monteleone G. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25:991-7.
42. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367:616-24.
43. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-36.
44. Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, et al. Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Health-Related Quality of Life in Phase 3 Randomised Controlled Induction and Maintenance Studies. *J Crohns Colitis*. 2018 Nov 8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy135
45. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, et al. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Sep 10. pii: S1542-3565(18)30709-2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.07.009
46. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4):454-65. doi: 10.1111/apt.14449
47. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Wang W, Niezychowski W; Study A3921043 Investigators. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1485-93.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2014.01.029
48. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbacher T, Hebuterne X, 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;389(10066):266-75. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32537
49. Flamant M, Roblin X. Inflammatory bowel disease: towards a personalized medicine. *Ther Adv Gastroenterol*. 2018 Jan 10;11:1756283X17745029.

Поступила 26.11.2018