

## Применение ведолизумаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника в клинической практике

М.В. Шапина, Б.А. Нанаева

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Ведолизумаб является единственным на сегодняшний день селективным биологическим препаратом для лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Его эффективность и безопасность показаны в клинических испытаниях. Данная статья представляет опыт применения ведолизумаба в реальной клинической практике у пациентов с различными формами язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК).

**Материалы и методы.** 96 пациентам с ВЗК (62 – с БК и 34 – с ЯК) назначена терапия ведолизумабом в дозе 300 мг внутривенно на 0, 2 и 6-й неделе и далее поддерживающая терапия каждые 8 нед. Большинство пациентов имели протяженное воспаление (79,4%,  $n=27$  – с тотальным ЯК; 56,5%,  $n=35$  – с БК в форме илеоколита), резистентность к терапии, в том числе и биологическими препаратами (55,9%,  $n=19$  – с ЯК и 79,0%,  $n=49$  – с БК). Эффективность терапии оценивалась через 3 мес (на основании клинического ответа и клинической ремиссии), 6 и 12 мес (дополнительно оценивались эндоскопический ответ и эндоскопическая ремиссия).

**Результаты.** Через 3 мес клиническая ремиссия отмечалась у 62,5 и 36,6%, соответственно. Через 6 мес эти показатели составили 66,7 и 61,0%, а через 12 мес – 70,8 и 61,0%, соответственно. Эндоскопическая ремиссия через 6 мес зарегистрирована у 50,0% больных ЯК и 26,8% больных БК. Через 12 мес она достигла 58,3 и 31,7%, соответственно. Анализ показал большую эффективность у биоинвазивных пациентов с БК (бесстероидная ремиссия через 12 мес – у 62,5%, эндоскопическая ремиссия – у 37,5%), а также пациентов с нестриктурирующей непенетрирующей формой БК (58%). У больных ЯК ведолизумаб показал одинаковую эффективность как у биоинвазивных пациентов (70,0%), так и в качестве терапии второй линии (71,2%). Более эффективным он оказался у пациентов со среднетяжелым ЯК (76,2%) и гормонозависимым ЯК (77,8%).

**Заключение.** Ведолизумаб эффективен в отношении достижения клинического ответа и клинической ремиссии, а также эндоскопического ответа и эндоскопической ремиссии у пациентов с ЯК и БК. Учитывая селективность действия ведолизумаба, он может быть рекомендован в качестве препарата первой линии терапии.

*Ключевые слова:* воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, ведолизумаб, реальная клиническая практика.

*Для цитирования:* Шапина М.В., Нанаева Б.А. Применение ведолизумаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника в клинической практике. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (2): 67–73. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000528

## Vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases of in real clinical practice

M.V. Shapina, B.A. Nanaeva

Ryzhikh State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

Vedolizumab is currently the only selective biological drug for the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD). Its effectiveness and safety has been shown in clinical trials. This article presents the experience of using vedolizumab in real clinical practice in patients with various forms of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD).

**Materials and methods.** 96 patients with IBD (62 with CD and 34 with UC) were prescribed therapy with vedolizumab at a dose of 300 mg intravenously at 0, 2, and 6 weeks, and further maintenance therapy was continued every 8 weeks. Most patients had prolonged inflammation (27 (79.4%) with total UC, 35 patients with CD (56.5%) had ileocolitis), resistance to therapy, including biological drugs (19 (55.9%) in patients with UC and 49 (79.0%) in patients with CD). The effectiveness of therapy was evaluated after 3 months (based on clinical response and clinical remission), 6 and 12 months (endoscopic response and endoscopic remission were additionally evaluated).

**Results.** After 3 months, clinical remission was observed in 62.5% and 36.6%, respectively. After 6 months, these indicators were 66.7% and 61.0%, and after 12 months, 70.8% and 61.0%, respectively. After 6 months, endoscopic remission was observed in 50.0% of UC patients and 26.8% of CD patients. After 12 months, it reached 58.3% and 31.7%, respectively. The analysis showed greater efficacy in bio-naive patients with CD (steroid-free remission after 12 months – 62.5%, endoscopic remission – 37.5%), as well as patients with non-stricture-forming non-penetrating CD (58%). In patients with UC, vedolizumab showed the same effectiveness both in bio-naive patients (70.0%) and as a second-line therapy (71.2%). It turned out to be more effective in patients with moderate UC (76.2%) and steroid-dependent UC (77.8%).

**Conclusions.** Vedolizumab is effective in achieving clinical response and clinical remission, as well as endoscopic response and endoscopic remission in patients with UC and CD. Given the selective mechanism of action of the drug, it can be recommended as a first-line therapy.

*Keywords:* inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, vedolizumab, real clinical practice.

*For citation:* Shapina M.V., Nanaeva B.A. Vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases of in real clinical practice. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (2): 67–73. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000528

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота  
анти-ФНО- $\alpha$  – антитела к фактору некроза опухоли  $\alpha$   
БК – болезнь Крона  
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
ЯК – язвенный колит

## Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) – являются аутоиммунными заболеваниями желудочно-кишечного тракта неизвестной этиологии [1]. Среди лекарственных препаратов для лечения ВЗК применяются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды (ГКС), иммуносупрессоры, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и малые молекулы [2, 3]. Большинство современных препаратов для лечения ВЗК являются неселективными, т. е. обладают системным действием на органы и системы человека. Единственным селективным препаратом является ведолизумаб, представляющий собой антитела к интегрину, механизм действия которых заключается в препятствии проникновению лимфоцитов из кровеносного русла в стенку кишечника [4]. Традиционно в качестве терапии первой линии среди биологических препаратов применяются антитела к фактору некроза опухоли  $\alpha$  (анти-ФНО- $\alpha$ ). Однако часть пациентов не отвечают на терапию анти-ФНО-препаратами, и около 20% пациентов теряют ответ в течение первого года терапии, что требует оптимизации терапии или смены препарата [5]. В исследованиях показано, что эффективность анти-ФНО-препарата в качестве второй линии терапии после неэффективной терапии первым анти-ФНО-препаратом ниже, чем в качестве первой линии [6]. Что касается ведолизумаба, то клинические исследования показали, что он также более эффективен у бионаивных пациентов, по сравнению с теми, кто ранее получал анти-ФНО-препараты [7]. Кроме того, в исследовании прямого сравнения ведолизумаба с адалимумабом при ЯК он показал большую эффективность. [8] В настоящее время имеется много данных, показывающих примерно одинаковую эффективность различных биологических препаратов [9, 10]. Однако есть необходимость в том, чтобы определить место каждого препарата в лечении ВЗК с целью оптимизировать подходы к лечению данных заболеваний. Настоящее исследование представляет собой ретроспективный анализ эффективности и безопасности ведолизумаба в реальной клинической практике у пациентов с ВЗК.

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность применения ведолизумаба у пациентов с различными формами ЯК и БК в качестве первой линии терапии и после неудачи применения анти-ФНО-препаратов в реальной клинической практике.

## Материалы и методы

**Характеристика исследования:** ретроспективное одноцентровое когортное исследование.

**Характеристика пациентов.** В исследование включены пациенты с ЯК или БК, начавшие терапию ведолизумабом в период с декабря 2016 г. по ноябрь 2018 г. и наблюдавшиеся в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (табл. 1 и 2). В исследование вошло 96 пациентов (62 с БК и 34 с ЯК). У всех пациентов анализировался ряд параметров: пол, возраст, возраст начала заболевания, возраст начала биологической терапии, длительность заболевания, протяженность поражения, тяжесть атаки на момент начала терапии ведолизумабом, эн-

доскопическая активность воспаления, наличие осложнений и перианальных проявлений (при БК), ответ на гормональную терапию (при ЯК), предшествующее лечение (препаратами 5-АСК, ГКС, иммуносупрессорами, анти-ФНО-препаратами).

**Лечение.** Терапия ведолизумабом назначалась в случае гормональной резистентности или гормональной зависимости при ЯК и в случае неэффективности ранее проводимой терапии (иммуносупрессорами или анти-ФНО-препаратами) при БК в стандартном режиме 300 мг внутривенно на 0, 2 и 6-й неделе, далее поддерживающая терапия проводилась каждые 8 нед.

Оценка эффективности проводилась через 3, 6 и 12 мес.

1. Клинический ответ – уменьшение или исчезновение клинических симптомов заболевания: для ЯК – снижение частичного индекса Мейо без эндоскопической оценки на 30% и более от исходного, для БК – уменьшение интенсивности боли и частоты стула на 30% от исходного уровня.
2. Клиническая ремиссия – отсутствие клинических симптомов заболевания: для ЯК – частичный индекс Мейо без эндоскопической оценки от 0 до 3, при этом значение параметра кишечного кровотечения – 0. Для БК – отсутствие болей в животе и нормализация частоты стула.
3. Эндоскопический ответ – уменьшение эндоскопических признаков воспаления (только на 6-м и 12-м месяцах): как минимум на 1 балл по шкале Мейо для ЯК и как минимум на 30% от исходного при БК.
4. Эндоскопическая ремиссия – отсутствие признаков воспаления (только на 6-м и 12-м месяцах): полное отсутствие признаков воспаления во всех отделах кишечника.
5. Бесстероидная ремиссия – отсутствие симптомов заболевания и признаков воспаления без применения ГКС.

Таким образом, большинство пациентов на момент начала терапии ведолизумабом имели протяженное поражение (тотальное при ЯК – 79,4%, илеоколит при БК – 56,5%), среднетяжелое или тяжелое обострение заболевания с наличием внекишечных проявлений (как при ЯК – 20,6%, так и при БК – 22,6%) и перианальных проявлений при БК (43,5%). Примерно половина пациентов имели стриктурирующую (30,6%) или пенетрирующую (22,6%) форму БК.

В табл. 3 и 4 приведены лекарственные препараты, которые пациенты получали до начала терапии ведолизумабом. Все пациенты с ЯК получали терапию препаратами 5-АСК и местную терапию 5-АСК или ГКС. Большинство пациентов с ЯК получали системные ГКС (97,1%) и иммуносупрессоры (82,4%). Что касается пациентов с БК, то большинство из них также получали препараты 5-АСК (71,0%), ГКС (95,2%) и иммуносупрессоры (91,9%). Среди пациентов с ЯК бионаивных было 15 (44,2%), тогда как среди пациентов с БК – 13 (20,9%). В качестве препарата первой линии у ненаивных пациентов в большинстве случаев выступал инфликсимаб (29,4% при ЯК и 38,7% при БК). В качестве препарата второй линии у пациентов с ЯК чаще всего применялся ведолизумаб, тогда как при БК – адалимумаб. Таким образом, при ЯК ведолизумаб чаще всего использовался в качестве препарата первой и второй

Сведения об авторах:

Шапина Марина Владимировна – к.м.н., рук. отд. по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника

Контактная информация:

Нанаева Бэлла Александровна – к.м.н., зав. отд. гастроэнтерологии; тел.: +7(499)199-06-57; e-mail: nanaeva1987@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1697-4670

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ЯК (n=34)**

Показатель	Значение
Возраст, годы, М±s	39,9±13,2
Возраст на момент постановки диагноза, годы, М±s	33,2±12,3
Длительность заболевания, годы, М±s	5,0±4,0
Оценка по общей шкале Мейо, n (%):	
0–3	1 (2,9)
4–6	21 (61,8)
7–9	8 (23,5)
10–12	4 (11,8)
Оценка по эндоскопической субшкале Мейо, n (%)	
0	0
1	10 (29,4)
2	20 (58,8)
3	4 (11,8)
Степень тяжести заболевания, n (%):	
легкая	18 (52,9)
среднетяжелая	12 (35,3)
тяжелая	4 (11,8)
Протяженность поражения, n (%):	
левосторонний колит	7 (20,6)
тотальный колит	27 (79,4)
Внекишечные проявления, всего, n (%)	7 (20,6)

*Примечание.* Здесь и далее: М – среднее значение, s – стандартное отклонение.

**Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с БК (n=62)**

Показатель	Значение
Возраст, годы, М±s	36,9±15,8
Возраст на момент постановки диагноза, годы, М±s	25,6±15,4
Длительность заболевания, годы, М±s	6,7±7,2
Форма заболевания, n (%):	
нестриктурирующая непенетрирующая	29 (46,8)
стриктурирующая	19 (30,6)
пенетрирующая	14 (22,6)
Степень тяжести заболевания, n (%):	
легкая	15 (24,2)
среднетяжелая	26 (41,9)
тяжелая	9 (14,5)
ремиссия (препарат назначен в качестве послеоперационной противорецидивной терапии)	12 (19,4)
Протяженность заболевания, n (%):	
терминальный илеит	12 (19,4)
илеocolит	35 (56,5)
колит	6 (9,6)
тонкокишечная локализация	4 (6,4)
любая локализация в сочетании верхними отделами ЖКТ	5 (8,1)
Наличие перианальных осложнений, n (%)	27 (43,5)
Внекишечные проявления, n (%):	
всего	14 (22,6)
мышечно-скелетные	12 (19,4)
поражение кожи и слизистых оболочек	2 (3,2)

**Таблица 3. Характеристика терапии у пациентов с ЯК (n=34) до начала терапии ведолизумабом, n (%)**

Показатель	Значение
5-АСК	34 (100,0)
Местная терапия препаратами 5-АСК или ГКС	34 (100,0)
Иммуномодуляторы	28 (82,4)
ГКС	33 (97,1)
Стероидозависимость	26 (76,5)
Стероидорезистентность	8 (23,5)
ГИБП, в том числе:	19 (55,9)
инфликсимаб	10 (52,6)
адалимумаб	6 (31,6)
голимумаб	3 (15,8)
Количество ГИБП в анамнезе:	
1	13 (38,2)
2	6 (17,6)

**Таблица 4. Характеристика терапии у пациентов с БК (n=62) до начала терапии ведолизумабом, n (%)**

Показатель	Значение
5-АСК	44 (71,0)
Иммуномодуляторы	57 (91,9)
ГКС	59 (95,2)
ГИБП, в том числе:	49 (79,0)
инфликсимаб	24 (49,0)
адалимумаб	21 (42,9)
цертолизумаба пэггол	4 (8,1)
Количество ГИБП в анамнезе:	
1	16 (25,8)
2	29 (46,8)
3	4 (6,5)

линии терапии, а при БК – в основном в третьей линии терапии после неэффективности двух анти-ФНО-препаратов. Наиболее частой причиной смены биологической терапии оказалась ее неэффективность (79,7%); в связи с непереносимостью препараты отменены у 10 пациентов (13,5%, в том числе два случая туберкулеза – 2,7%). У остальных пациентов терапия прекращена по административным причинам.

Из анализа эффективности исключены больные БК, которым ведолизумаб назначался в качестве противорецидивной терапии, в связи с тем что к ним не применимы основные критерии ответа и достижения ремиссии, являющиеся целью настоящего исследования. Таким образом, в анализ эффективности вошли 50 пациентов с БК и 34 с ЯК.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для анализа качественных критериев использовались частоты встречаемости, для количественных параметров – среднее и стандартное отклонение.

## Результаты

Всем пациентам назначена терапия ведолизумабом в стандартной дозе 300 мг внутривенно на 0, 2 и 6-й неделе и далее поддерживающая терапия каждые 8 нед. Три пациента (8,8%) с ЯК не завершили индукционный курс, так как были прооперированы до его окончания в связи со сверхтяжелым течением заболевания. У всех этих пациентов индекс

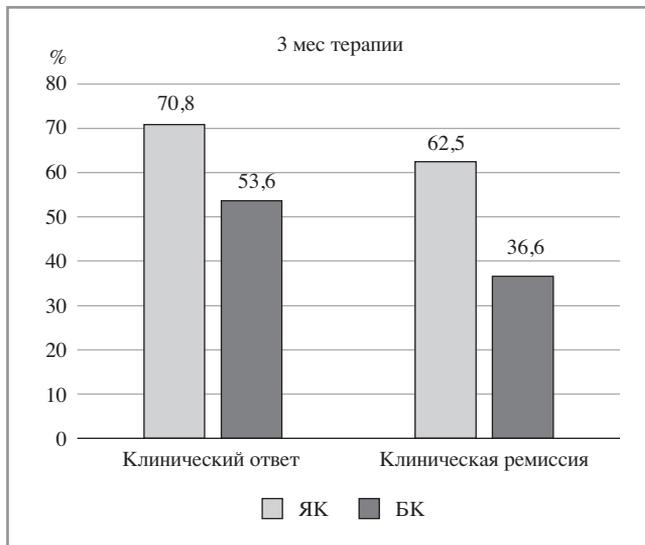


Рис. 1. Эффективность ведолизумаба при ЯК и БК через 3 мес терапии.

Мейо составлял >10 баллов. Среди пациентов с БК все завершили индукционный курс и продолжили поддерживающую терапию. Оценка клинического ответа и клинической ремиссии проводилась через 3, 6 и 12 мес терапии, эндоскопическая оценка осуществлялась через 6 и 12 мес терапии. Контрольное обследование через 6 и 12 мес прошли 41 пациент с БК и 24 пациента с ЯК.

Через 3 мес терапии (рис. 1) клинический ответ получен у 22 (53,6%) пациентов с БК и у 17 (70,8%) пациентов с ЯК. Из них клиническая ремиссия наблюдалась у 15 (36,6%) пациентов с БК и у 15 (62,5%) пациентов с ЯК.

Через 6 мес терапии эндоскопическая ремиссия наблюдалась у 11 (26,8%) пациентов, эндоскопический ответ – у 18 (43,9%), клиническая ремиссия – у 16 (39,0%) и клинический ответ – у 25 (61,0%) пациентов с БК. Среди пациентов с ЯК эндоскопическая ремиссия отмечена у 12 (50,0%), эндоскопический ответ – у 12 (50,0%), клиническая ремиссия – у 14 (58,3%), клинический ответ – у 16 (66,7%) пациентов.

Через 12 мес терапии эндоскопическая ремиссия наблюдалась у 13 (31,7%) пациентов, эндоскопический ответ – у 21 пациента (51,2%), клиническая ремиссия – у 19 (46,3%)



Рис. 2. Эффективность ведолизумаба при ЯК через 6 мес терапии.

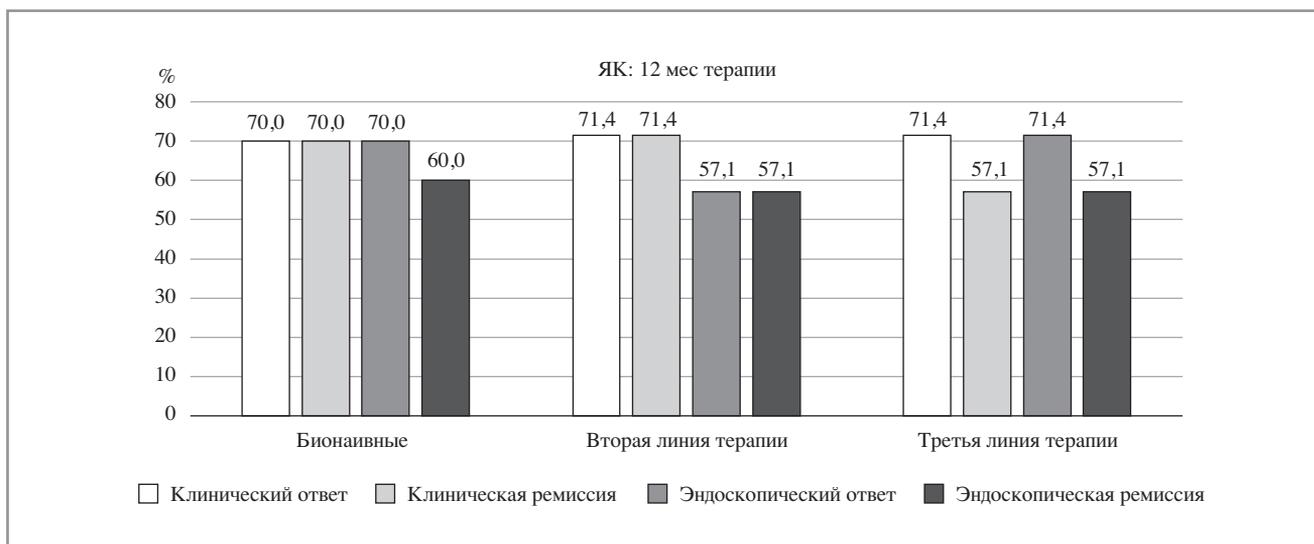


Рис. 3. Эффективность ведолизумаба при ЯК через 12 мес терапии.

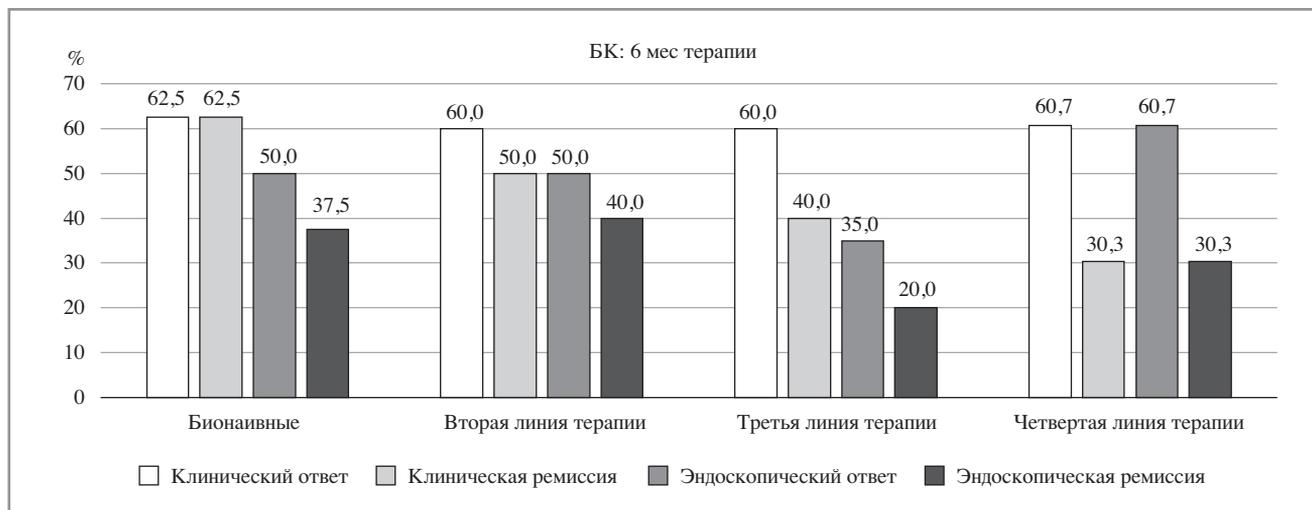


Рис. 4. Эффективность ведолизумаба при БК через 6 мес терапии.

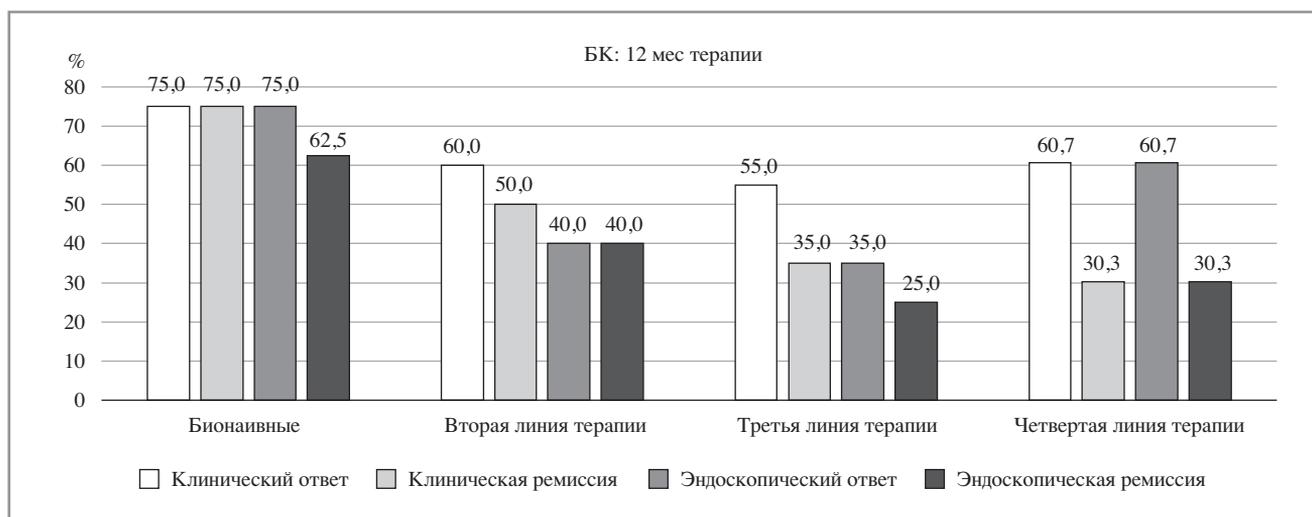


Рис. 5. Эффективность ведолизумаба при БК через 12 мес терапии.

и клинический ответ – у 25 (61,0%) пациентов с БК. Среди пациентов с ЯК эндоскопическая ремиссия отмечена у 14 (58,3%), эндоскопический ответ – у 16 (66,7%), клиническая ремиссия – у 16 (66,7%), клинический ответ – у 17 (70,8%) пациентов.

Отдельно проанализирована эффективность терапии в зависимости от проводимой ранее биологической терапии: у бионаивных пациентов и в качестве второй, третьей и четвертой линии терапии. Результаты представлены на рис. 2–5.

Таким образом, среди пациентов с БК эффективность выше у бионаивных пациентов, тогда так для ЯК эта взаимосвязь не показана.

Кроме того, при анализе взаимосвязи между ответом на терапию и формой БК выявлено, что эффективность ведолизумаба достоверно выше у пациентов с нестриктурирующей непенетрирующей формой заболевания, что показано на рис. 6.

Что касается ЯК, то ведолизумаб показал большую эффективность в отношении среднетяжелых рецидивов по сравнению с тяжелыми. Результаты представлены на рис. 7.

При лечении ЯК ведолизумаб оказался более эффективным в отношении гормонозависимой формы по сравнению с гормонорезистентной, как показано на рис. 8.

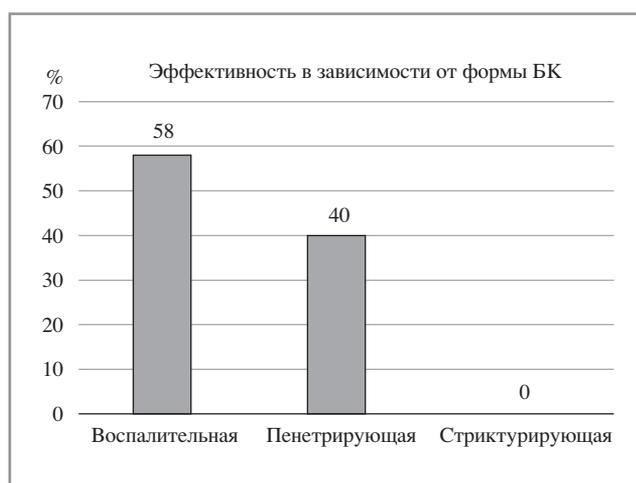


Рис. 6. Эффективность ведолизумаба при БК через 12 мес терапии в зависимости от формы БК.

В течение года наблюдения за пациентами не выявлено ни одного нежелательного явления. Препарат характеризовался хорошей переносимостью, в том числе у пациентов,

перенесших туберкулез в анамнезе и имевших аллергические реакции на другие биологические препараты.

### Обсуждение

Данное исследование показало достаточно хорошую эффективность применения ведолизумаба у пациентов с ЯК и БК. В данном исследовании, как и в других исследованиях ведолизумаба в реальной практике, эффективность препарата оказалась выше, чем по результатам клинических исследований [11]. Необходимо отметить, что популяцию исследования составили пациенты, которые в основном получали многокомпонентную терапию, включавшую ГКС. Большинство пациентов на момент начала терапии ведолизумабом имели протяженное поражение, среднетяжелое или тяжелое обострение заболевания с наличием внекишечных проявлений как при ЯК, так и при БК и перианальных проявлений при БК. Примерно у половины пациентов имелась стриктурирующая или пенетрирующая форма БК. Кроме того, больные БК в 79% случаев имели в анамнезе неэффективность как минимум одного анти-ФНО-препарата, в сравнении с 55,9% пациентов с ЯК. Исследование данной группы пациентов позволило выявить ряд существенных закономерностей, которые могут повлиять на применение ведолизумаба на практике.

В клинических исследованиях показано, что ведолизумаб более эффективен у биоинвазивных пациентов [7]. В нашем исследовании мы подтвердили данный факт для БК, однако при лечении ЯК эффективность препарата при применении в качестве биологического препарата первой и второй линии была сопоставимой. В отношении ЯК большее значение имели тяжесть текущей атаки и ответ на предшествующую гормональную терапию. Клиническая ремиссия через 12 мес терапии ведолизумабом в 100% случаев соответствовала бесстероидной ремиссии, т. е. у всех пациентов, достигших клинической ремиссии, удалось отменить ГКС согласно рекомендациям в течение первых 12 нед.

Кроме того, данное исследование показало хороший профиль безопасности, так как в ходе исследования не отмечено ни одного нежелательного явления, в том числе у пациентов с отягощенным аллергоанамнезом и пациентов, ранее перенесших туберкулез.

### Заключение

Ведолизумаб в реальной клинической практике показывает большую эффективность по сравнению с клиническими испытаниями препарата. Анализ различных категорий пациентов позволяет выявить группу пациентов, у которых данная терапия может быть использована с максимальной эффективностью. Среди пациентов с БК к ним относятся биоинвазивные пациенты с нестриктурирующей непенетрирующей формой заболевания. Что касается ЯК, то наибольший эффект отмечен у пациентов со среднетяжелым ЯК и гормональной зависимостью. В случае назначе-



Рис. 7. Эффективность ведолизумаба при ЯК через 12 мес терапии в зависимости от тяжести атаки (на основании индекса Мейо).



Рис. 8. Эффективность ведолизумаба при ЯК через 12 мес терапии в зависимости от ответа на гормональную терапию.

ния его при БК в качестве второй, третьей и четвертой линии терапии следует особенно внимательно оценивать динамику и ответ на терапию, так же как и в случае гормонорезистентного ЯК. Необходимо отметить, что в указанной популяции пациентов в целом отмечается резистентность к терапии, связанная, по-видимому, с особенностями течения заболевания.

Таким образом, эффективность препарата в сочетании с безопасностью, обусловленной кишечной селективностью действия, позволяет рекомендовать применение ведолизумаба для лечения ВЗК в качестве препарата первой линии терапии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О. и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):54-62 [Khalif IL, Shapina MV, Golovenko AO, et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course

and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):54-62 (In Russ.]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62

2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению

- болезни Крона. *Колопроктология*. 2017;2(60):7-29 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologia*. 2017;(2):7-29 (In Russ.)].
3. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017;1(59):6-30 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2017;1(59):6-30 (In Russ.)].
  4. Wyant T, Fedyk ER, Abhyankar B. An Overview of the Mechanism of Action of the Monoclonal Antibody Vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2016;10(12):1437-44.
  5. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:644-59 (quiz 660).
  6. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Apr;41(7):613-23. doi: 10.1111/apt.13083
  7. Lam MC, Bressler B. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. *Immunotherapy*. 2014;6(9):963-71. doi: 10.2217/imt.14.66
  8. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, et al. Vedolizumab Versus Adalimumab for Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1215-26.
  9. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *PLoS One*. 2016 Oct 24;11(10):e0165435. doi: 10.1371/journal.pone.0165435
  10. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 May;45(10):1291-302. doi: 10.1111/apt.14030
  11. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018;53:1048-64.

Поступила 01.11.2019