



Точка зрения

Иммунологические аспекты определения правильной последовательности биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника. Резолюция совета экспертов (Санкт-Петербург, 22 мая 2021 г.)

Белоусова Е.А.¹ • Козлов И.Г.^{2,3} • Абдулганиева Д.И.⁴ • Алексеева О.П.^{5,6} • Губонина И.В.⁷ • Лищинская А.А.⁸ • Тарасова Л.В.^{9,10} • Чашкова Е.Ю.¹¹ • Шапина М.В.¹² • Шифрин О.С.³ • Щукина О.Б.¹³

22 мая 2021 г. в Санкт-Петербурге состоялся совет экспертов на тему «Иммунологические аспекты определения правильной последовательности биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника». Целью совета экспертов было обсуждение современных подходов к определению последовательности назначения биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и выработка единой точки зрения по этому вопросу. Основными темами дискуссии стали участие иммунной системы в развитии болезни Крона и язвенного колита и их осложнений, эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на разных этапах лечения ВЗК. Участие в заседании ведущих экспертов России по вопросам лечения ВЗК, а также привлечение более узких специалистов позволило рассмотреть проблему с позиций мультидисциплинарности, глубже взглянуть на патогенез ВЗК, лучше понять процессы течения заболевания

в противоречивых ситуациях, когда клиническая ремиссия не сопровождается ремиссией эндоскопической. Одним из ожидаемых эффектов данного заседания совета экспертов должно стать улучшение практики назначения ГИБП, что достижимо прежде всего за счет внесения изменений в клинические рекомендации. Это позволило бы уточнить и закрепить алгоритмы назначения ГИБП при ВЗК, в том числе и оптимальную последовательность терапии в зависимости от механизма действия препарата и профиля пациента. Следствием закрепления оптимальной последовательности ГИБП в клинических рекомендациях может также стать расширение практики применения ГИБП на уровне локальных учреждений в субъектах, в которых, по причине малого опыта назначения ГИБП и отсутствия их четкого позиционирования в клинических рекомендациях, назначение ГИБП находится на недостаточном уровне.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли- α , антиинтегрины, ингибиторы интерлейкина-12/23, ингибиторы янус-киназ, ведолизумаб

Для цитирования: Белоусова ЕА, Козлов ИГ, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Губонина ИВ, Лищинская АА, Тарасова ЛВ, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Шифрин ОС, Щукина ОБ. Иммунологические аспекты определения правильной последовательности биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника. Резолюция совета экспертов (Санкт-Петербург, 22 мая 2021 г.). Альманах клинической медицины. 2021;49(7):485–495. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-060.

Поступила 13.10.2021; доработана 03.11.2021; принята к публикации 26.11.2021; опубликована онлайн 16.12.2021

22 мая 2021 г. в Санкт-Петербурге состоялся совет экспертов на тему «Иммунологические аспекты определения правильной последовательности биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника». Его целью было обсуждение современных подходов к определению последовательности назначения биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и выработка единой точки зрения по этому вопросу. Основными темами дискуссии стали участие иммунной системы в развитии болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК) и их осложнений, а также эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на разных этапах лечения ВЗК.

Совет экспертов был открыт выступлением профессора Е.А. Белоусовой, которое было

посвящено обзору существующих классов ГИБП и их месту в терапии ВЗК. Далее профессор О.С. Шифрин сделал доклад, посвященный современным представлениям о лечении ВЗК. В серии коротких выступлений профессор И.Г. Козлов осветил особенности механизма действия разных классов ГИБП, а также механизмы развития ключевых патологических процессов при ВЗК. После всех выступлений была организована дискуссия, посвященная позиционированию ГИБП с учетом особенностей механизмов действия препаратов и иммунных реакций на фоне ВЗК.

После заседания модераторы предложили участникам проект резолюции, отредактировали его в соответствии с полученными замечаниями и предложениями. Окончательный вариант резолюции, публикуемый ниже, утвержден всеми участниками совета экспертов.



Цели лечения воспалительных заболеваний кишечника

Основа современной терапии ВЗК – персонализированный подход, который подразумевает определение индивидуальных целей лечения, направленных на предотвращение и устранение инвалидизации, серьезных осложнений, а также на нормализацию качества жизни пациента. В процессе лечения проводится регулярный мониторинг состояния пациента, определение степени достижения поставленных целей лечения, эффективности проводимой терапии [1, 2]. Излечение ВЗК на современном этапе невозможно, поэтому задачей терапии является достижение ремиссии – клинической и эндоскопической, а также нормализации лабораторных показателей и позитивных изменений при гистологических исследованиях.

Белоусова Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 684 48 58.
E-mail: eabelous@yandex.ru

Козлов Иван Генрихович – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии²; профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Института профессионального образования³

Абдулганиева Диана Ильдаровна – д-р мед. наук, профессор, первый проректор, заведующая кафедрой госпитальной терапии⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>. E-mail: diana_s@mail.ru

Алексеева Ольга Поликарповна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии⁵; директор Поволжского федерального гастроэнтерологического центра⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Губонина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)⁷; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>. E-mail: giv70@bk.ru

Лищинская Альбина Александровна – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог отделения воспалительных заболеваний кишечника⁸; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>

Тарасова Лариса Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии медицинского факультета⁹; заведующая гастроэнтерологическим отделением, заведующая Республиканским гастроэнтерологическим центром¹⁰

Чашкова Елена Юрьевна – канд. мед. наук, врач-колопроктолог, вед. науч. сотр., заведующая лабораторией реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии¹¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>.
E-mail: elenachash1027@yandex.ru

Шапина Марина Владимировна – канд. мед. наук, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника¹²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>.
E-mail: shapina.mv@yandex.ru

Шифрин Олег Самуилович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко³

Щукина Оксана Борисовна – д-р мед. наук, руководитель Центра воспалительных заболеваний кишечника¹³. E-mail: burmao@gmail.com

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Российская Федерация

⁶ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»; 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190, Российская Федерация

⁷ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6А, Российская Федерация

⁸ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова ДЗМ»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86–6, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»; 428015, г. Чебоксары, Московский пр-т, 15, Российская Федерация

¹⁰ Бу ЧР «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии; 428018, г. Чебоксары, Московский пр-т, 9, Российская Федерация

¹¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Российская Федерация

¹² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; 123423, г. Москва, ул. Салая Адиля, 2, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация



отсутствие базального плазмозитоза и воспалительной инфильтрации, эпителизацию язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки [3].

Клиническая ремиссия при БК характеризуется исчезновением абдоминальной боли, нормализацией частоты и консистенции стула, отсутствием продуцирующих (активных или функционирующих) свищей и индивидуальных осложнений болезни. Эндоскопическая ремиссия определяется заживлением язв. Оценивают следующие основные лабораторные показатели: С-реактивный белок, уровень фекального кальпротектина, отсутствие анемии, лейкоцитоза, ускоренной скорости оседания эритроцитов. Желательна также положительная динамика гистологических исследований, однако она труднодостижима в случае БК в отличие от ЯК, поэтому не всегда может входить в цели лечения [3].

Лекарственная терапия

Подбор лекарственной терапии при ВЗК осуществляется непосредственно для конкретного пациента, необходима разработка индивидуальных схем терапии и регулярный мониторинг их эффективности. В целом, значимое влияние на исход лечения оказывает раннее начало терапии. Лучшие результаты достигаются в дебюте заболевания, в частности, при БК в течение первых 18 месяцев [4] с момента установления диагноза. По мере прогрессирования воспаления и развития осложнений достигнуть необходимых терапевтических целей становится все труднее, что сопровождается возрастающими частотой инвалидизации, потребностью в хирургическом лечении и частотой госпитализаций.

Лекарственная терапия ВЗК направлена главным образом на подавление воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и разрешение внекишечных проявлений, поэтому арсенал лекарственных средств ранее был представлен в основном противовоспалительными средствами и иммунодепрессантами.

Препараты первого поколения

Препараты первых поколений включают в себя глюкокортикостероиды, 5-аминосалициловую кислоту, тиопурины, метотрексат, циклоспорин. К недостаткам этих препаратов следует отнести их профиль безопасности, невозможность длительного приема отдельных препаратов, системную иммуносупрессию.

Генно-инженерные биологические препараты. Самым перспективным направлением лечения ВЗК в настоящее время принято считать применение ГИБП, которые сочетают в себе высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности, подходят для продолжительной поддерживающей терапии.

В терапии ВЗК применяются следующие классы ГИБП и малых молекул:

- ингибиторы фактора некроза опухоли- α (иФНО- α , представители: инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб);
- антиинтегрины (ведолизумаб);
- ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-12/23 (устекинумаб);
- ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб).

Считается, что ГИБП для лечения ВЗК сопоставимы между собой по эффективности, однако целевые популяции пациентов для назначения конкретного ГИБП и последовательность их применения по-прежнему остаются предметом дискуссии [5, 6].

Ингибиторы фактора некроза опухоли- α

Исторически самой ранней группой ГИБП для лечения ВЗК были иФНО- α . Их внедрение позволило добиться заметных успехов в лечении ЯК и БК. Однако в данный момент клиническая практика определяет необходимость применения новых биологических молекул, так как часть пациентов не отвечает или теряет ответ на иФНО- α : у 15–30% пациентов развивается первичная неэффективность [7] и у 15–20% отмечается потеря ответа (вторичная неэффективность) [8]. Кроме того, доказан риск развития оппортунистических инфекций и ряда других нежелательных явлений на фоне терапии иФНО- α [9].

Ингибиторы интерлейкина-12/23

Еще один тип биологических препаратов – ингибиторы ИЛ-12/23. Показано, что устекинумаб, например, высоко эффективен и при ЯК, и при БК [10]. Как и иФНО- α , ингибиторы ИЛ-12/23 являются препаратами системного действия: так, устекинумаб помимо ЯК и БК показан для терапии бляшечного псориаза и псориатического артрита [11].

Ингибиторы янус-киназ

Ингибиторы янус-киназ, в частности их представитель тофацитиниб, представляют собой не биологические препараты, а малые молекулы. Как и все перечисленные выше группы препаратов,



ингибиторы янус-киназ оказывают системное действие. В настоящее время тофацитиниб одобрен для терапии ЯК (но не БК). Препарат характеризуется высокой эффективностью и быстрым ответом, в том числе у пациентов с сопутствующим поражением костно-суставной системы. Удобен в применении за счет таблетированной лекарственной формы. Однако тофацитиниб имеет значимые нежелательные явления в старшей возрастной группе пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями – повышенный риск тромбозов [9].

Ингибиторы интегринов

Уникальным по своему механизму действия представителем ГИБП для терапии ВЗК является ведолизумаб из группы антиинтегринов, характеризующийся селективным эффектом. Подавляющее большинство пациентов с ВЗК не имеют внекишечных проявлений [12, 13], что делает данную когорту потенциально актуальной для назначения кишечного-селективной терапии.

В регистрационном исследовании GEMINI-2 ведолизумаб показал высокую эффективность при БК в достижении как клинической, так и эндоскопической ремиссии, при этом был получен быстрый клинический ответ на терапию [14–16]. Подобные выводы подтверждаются и данными реальной клинической практики, преимущественно у пациентов с БК средней степени тяжести [17, 18]. Схожие показатели эффективности ведолизумаба отмечены при ЯК [19, 20]. Более того, прямое сравнение ведолизумаба и адалимумаба при ЯК показало статистически значимое превосходство ведолизумаба в отношении частоты клинической ремиссии и частоты заживления слизистой оболочки кишечника [19, 20]. Ведолизумаб проявляет максимальную эффективность у бионаивных пациентов, то есть у пациентов без применения ГИБП в предшествующих линиях терапии [14–16, 19, 20]. Вместе с тем при применении ведолизумаба в первой линии эффективность терапии иФНО-α во второй и последующих линиях не снижается, что было установлено в исследовании EVOLVE [21].

Одним из критериев целесообразности применения определенного ГИБП в конкретной клинической ситуации может быть его механизм действия, поэтому обсуждение патогенеза протекания ВЗК и особенностей механизма действия ГИБП с иммунологической точки зрения может способствовать выработке экспертной позиции по вопросам позиционирования ГИБП при ВЗК.

Иммунологические особенности терапии воспалительных заболеваний кишечника

Противовоспалительный эффект генно-инженерных биологических препаратов не абсолютен

Противовоспалительный эффект ГИБП из групп иФНО-α, ингибиторов ИЛ-12/23 и янус-киназ реализуется за счет ингибирования определенных цитокинов или цитокиновых сигнальных путей, что влечет за собой снижение интенсивности каскада воспалительных реакций [22, 23]. Однако на фоне применения ГИБП не происходит абсолютного понижения уровня соответствующего цитокина. Более того, оно крайне нежелательно, так как полное подавление определенных путей воспаления на системном уровне ведет к абсолютной иммуносупрессии, что является жизнеугрожающим состоянием. В ходе разработки ГИБП, предназначенных для подавления цитокинов, исследователи подбирают молекулы со сбалансированным ингибиторным эффектом, который дает определенное (не абсолютное!) снижение уровня цитокина. Чрезмерное подавление активности цитокинов может привести и к другому негативному явлению – за счет механизма отрицательной обратной связи продукция цитокина может значительно возрасти, что нивелирует эффект препарата и лишь усугубит течение заболевания.

Следующим обоснованием относительности противовоспалительного действия антицитокиновых ГИБП является тот факт, что воспалительная реакция может быть активирована посредством разных путей, и подавление одного цитокина способно уменьшить выраженность воспаления, но не подавить его полностью, так как воспаление будет поддерживаться продолжающейся или даже возросшей активностью других цитокинов [24–26]. На уровне клеток (например, Т-лимфоцитов) воспаление может быть запущено через продукцию целого спектра цитокинов в ходе межклеточных взаимодействий – за счет альтернативных путей активации воспаления. В клинической практике иллюстрацией этого механизма служат ситуации, когда теряется эффективность терапии препаратом при сохраненном уровне подавления целевого цитокина, либо когда наблюдается недостижение или частичное достижение эндоскопической ремиссии на фоне явного улучшения клинических проявлений заболевания и/или биохимических показателей.

Таким образом, несмотря на то что появление биологической терапии совершило революцию в лечении ВЗК, позволив достигать



долгосрочной ремиссии и хорошего качества жизни у ряда пациентов, большинство ГИБП приводят не к полному, а к частичному (хоть и выраженному) подавлению провоспалительных цитокинов в сложном воспалительном каскаде. Возможно, это обуславливает определенный процент пациентов-«неответчиков» и способствует дальнейшему прогрессированию заболевания. Правильный подбор биологической терапии, индивидуальный подход к лечению ВЗК остаются актуальнейшими задачами, при решении которых следует учитывать все составляющие лечебного процесса, включая социально-экономическую.

Локализация противовоспалительного эффекта имеет значение

На фоне терапии ингибиторами цитокинов провоспалительная активность Т-лимфоцитов снижена сильно, но не полностью, что позволяет им, находясь в слизистой оболочке органов ЖКТ, поддерживать хроническое воспаление на том или ином уровне. Дополнительное негативное следствие системного применения большинства ингибиторов цитокинов – иммуносупрессия в «нецелевых» тканях, на фоне которой может повышаться риск возникновения оппортунистических инфекций [9].

Принципиально иное решение проблемы предлагают ГИБП, ингибирующие интегрины. В норме контролируемая миграция Т-лимфоцитов в слизистую оболочку кишечника играет ключевую роль в иммунном надзоре здорового кишечника [24, 27, 28]. Усиленная миграция патогенных Т-лимфоцитов признана наиболее важным механизмом в патогенезе ВЗК и поддержании порочного круга высвобождения провоспалительных цитокинов в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника [25, 26, 29–31]. Терапевтические мишени при ВЗК включают как системную активность цитокинов (иФНО- α , анти-ИЛ-12/23, янус-киназные ингибиторы), так и миграцию лимфоцитов (ведолизумаб) [32, 33]. Селективное целенаправленное взаимодействие с молекулами, которые опосредуют органоспецифический возврат (хоминг) активированных патогенных лимфоцитов в кишечник [34], позволяет снизить локальную воспалительную нагрузку [35–38] без системной иммуносупрессивной активности [39] и уменьшает повреждение тканей кишечника [15, 35, 38]. Предотвращение повышенной миграции Т-лимфоцитов, лежащей в основе раннего провоспалительного иммунного

ответа, представляет собой рациональный подход, помогающий ослабить последствия ВЗК [31, 40]. Массивная инфильтрация патогенными Т-лимфоцитами собственной пластинки кишечника – ключевой признак aberrантного иммунного ответа, определяющего начало ВЗК [25, 26, 29–31]. Одним из первых сигналов, возникающих после повреждения или инфицирования ткани, выступает активация специфических эндотелиальных молекул адгезии (лигандов), которые управляют инфильтрацией этими патогенными лимфоцитами [41]. Усиленная миграция также обусловлена индукцией поверхностных рецепторов хоминга (интегринов) на самих лимфоцитах в кишечнике [33]. Оказавшись в собственной пластинке, патогенные Т-лимфоциты могут напрямую повреждать ткань кишечника, что увеличивает проницаемость кишечного барьера [33, 42, 43] и делает возможным усиленное проникновение антигенов [26, 33]. Патогенные Т-лимфоциты также выделяют провоспалительные цитокины, что способствует дифференцировке других иммунных клеток, которые в дальнейшем повреждают слизистую оболочку и дополнительно высвобождают цитокины [26, 30, 33]. Возникающее в результате хроническое воспаление со временем приводит к структурным и функциональным нарушениям кишечника с последующей инвалидностью [26, 44].

Ведолизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG1, которые специфически связываются с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином, блокируя таким образом направленную миграцию лейкоцитов в ЖКТ и препятствуя развитию воспалительного процесса в кишечнике [45]. Ведолизумаб был одобрен для лечения язвенного колита и болезни Крона в США и странах Евросоюза в 2014 г., в России – в 2016 г.

Селективная блокада ведолизумабом миграции лимфоцитов в кишечник представляет собой уникальный специфический механизм, способствующий уменьшению миграции патогенных Т-лимфоцитов в собственную пластинку и тем самым ослаблению иммунного ответа и воспалительного процесса [32, 33, 35–38]. Поскольку экспрессия MAdCAM-1 (лиганд для $\alpha 4\beta 7$) усиливается в очагах воспаления в кишечнике [38, 46, 47], но не в других местах воспаления [47], возможно селективное воздействие на миграцию лимфоцитов в кишечник путем нарушения взаимодействия $\alpha 4\beta 7$, преимущественно экспрессируемого на патогенных Т-лимфоцитах,



возвращающихся в кишечник, с MAdCAM-1 [32, 33, 37]. Целенаправленное воздействие венолизумабом на активированные лимфоциты, экспрессирующие $\alpha 4\beta 7$, может приводить к вытеснению провоспалительных патогенных клеток менее патогенными/провоспалительными иммунными клетками, что способствует развитию иммунной толерантности в слизистой оболочке кишечника [48, 49].

Блокировка интегринов ведет к снижению уровня проникновения патогенных Т-лимфоцитов в стенку кишечника и подавлению воспаления, что является преимуществом венолизумаба. За счет селективности механизма подавления миграции путем нарушения функционирования $\alpha 4\beta 7$, экспрессируемого главным образом на патогенных Т-лимфоцитах, происходит их вытеснение менее патогенными/провоспалительными иммунными клетками, что способствует развитию иммунной толерантности в слизистой оболочке кишечника.

Фиброз как проявление прогрессирования воспалительного заболевания кишечника

Острое воспаление направлено на элиминацию повреждающего агента, регенерацию тканей и восстановление их функции, однако при ВЗК наряду с физиологическим имеется и патологическое воспаление. Помимо хронизации и перехода в состояние аутовоспаления возможен и другой исход – фиброзирование очага воспаления, то есть физическое ограничение очага воспаления или его замещение соединительной тканью. С одной стороны, это приводит к подавлению воспаления, с другой – к потере функции ткани в месте ее замещения фиброзной соединительной тканью, которая не способна дифференцироваться и подстраиваться под окружение. Более того, интеграция соединительной ткани с окружающими тканями ограничена, так как имеющиеся различия в строении клеточного матрикса не позволяют формировать полноценные межклеточные контакты, а ангиогенез через фиброзную соединительную ткань крайне затруднен. Появление фиброзной ткани в органе затрудняет его регенерацию и восстановление функциональности.

Необходимо отметить, что появление в органе фиброза не всегда означает, что он сохранится до конца жизни человека. При стечении определенных неблагоприятных обстоятельств (например, гипоксии) или вследствие физиологических механизмов элиминации фиброзных очагов возможна

их деструкция или регрессия. Деструкция очагов фиброза в результате активации встроенных в саму соединительную ткань металлопротеиназ сопровождается расплавлением области, что клинически может проявляться открытием язв или возникновением перфораций в слизистой оболочке и повторной активацией процесса воспаления.

В данном случае фиброз может быть рассмотрен как осложнение течения ВЗК [50], и его предотвращение будет способствовать сохранению функциональности ЖКТ пациента. У пациентов с БК недостаточное подавление воспалительного процесса может проявляться возникновением незаживающих либо медленно заживающих язв или афт в очагах воспаления даже на фоне клинической ремиссии, что приводит к недостижению эндоскопической и/или гистологической ремиссии. Одним из способов снизить вероятность данного варианта развития событий может стать селективная блокада миграции лимфоцитов в собственную пластинку кишечника на ранних этапах ВЗК [32, 33, 35–38].

Позиционирование генно-инженерных биологических препаратов в терапии воспалительных заболеваний кишечника

Системные генно-инженерные биологические препараты – ингибиторы фактора некроза опухоли- α , ингибиторы интерлейкинов-12/23, ингибиторы янус-киназ

Учитывая выраженный противовоспалительный эффект системных ГИБП, оптимальными группами пациентов для их назначения являются:

- 1) пациенты с осложненным тяжелым и среднетяжелым течением ЯК и БК;
- 2) пациенты с выраженными внекишечными проявлениями ВЗК.

В ситуации правильной и своевременной медицинской помощи при ВЗК системные ГИБП могут рассматриваться как препараты выбора у пациентов с неблагоприятным течением заболевания, в остальных случаях – во второй и дальнейших линиях терапии.

Селективные генно-инженерные биологические препараты – антиинтегрины (венолизумаб)

Среди ключевых особенностей венолизумаба следует выделить локальность действия, проявляющуюся в ограничении миграции патогенных Т-лимфоцитов в стенку кишечника и подавлении их провоспалительного потенциала, отсутствие



доказанных рисков для инфекции, отсутствие влияния на эффективность системных ГИБП в последующей после ведолизумаба линии терапии.

Дополнительно можно отметить, что ведолизумаб характеризуется высоким потенциалом регенерации слизистой оболочки, так как при его применении в слизистой оболочке снижена концентрация Т-лимфоцитов, в той или иной степени сохраняющих провоспалительный потенциал.

На основании перечисленных особенностей представляется оптимальным применение антиинтегриновых ГИБП в следующих клинических ситуациях:

- 1) на ранних стадиях ЯК и БК;
- 2) в качестве первой линии биологической терапии;
- 3) у пациентов с отсутствием тяжелых осложнений;
- 4) у пациентов с отсутствием внекишечных проявлений ВЗК;
- 5) у среднетяжелых пациентов с умеренной активностью ВЗК;
- 6) у пациентов с дебютом ВЗК в пожилом возрасте – возможно, даже до препаратов конвенциональной терапии, в связи с сочетанием эффективности терапии и благоприятного профиля безопасности препарата (стратегия top-down).

Ожидается, что при организации своевременной медицинской помощи раннее назначение ведолизумаба целевой группе пациентов позволит заметно отсрочить возникновение осложнений ВЗК, а значит, снизить инвалидизацию и продлить срок качественной жизни пациентов¹.

COVID-19

В ходе дискуссии, посвященной возможности проведения вакцинации от COVID-19 на фоне терапии ГИБП при ВЗК, большинство экспертов высказалось против отмены ГИБП перед вакцинацией. Это означает допустимость вакцинации на фоне ГИБП, хотя, исходя из механизма действия системных ГИБП, можно ожидать, что ввиду иммуносупрессии вакцина может не оказать должного эффекта. Вышеуказанные опасения подтверждаются и клиническими данными [51].

Ведолизумаб характеризуется значительно меньшей иммуносупрессией, чем инфликсимаб,

что выражается в большей частоте сероконверсий у пациентов, получающих ведолизумаб, по сравнению с пациентами, получающими инфликсимаб, как при инфицировании, так и при вакцинации от COVID-19 [51, 52].

Заключение

Участие в совете ведущих экспертов России по вопросам лечения ВЗК, а также привлечение более узких специалистов позволило рассмотреть проблему с позиций мультидисциплинарности, глубже взглянуть на патогенез ВЗК, лучше понять процессы течения заболевания в противоречивых ситуациях, когда клиническая ремиссия не сопровождается ремиссией эндоскопической.

Важно отметить, что ГИБП в целом сопоставимы между собой по эффективности, и допустимо использовать каждый из них в любой линии терапии. Однако с целью максимизации выгоды для пациента, увеличения длительности ремиссии заболевания, уменьшения риска появления и прогрессирования осложнений необходимо определить целевые группы пациентов для назначения того или иного ГИБП. Ключом к индивидуализации терапии ВЗК может быть определение оптимальной последовательной терапии. Одним из аспектов выбора правильной последовательности терапии являются иммунологические механизмы действия каждого из ГИБП, а также возможные опции дальнейших линий терапии после назначения того или иного препарата.

Мнение большинства экспертов по вопросам позиционирования ГИБП при ВЗК в целом было согласованным. Ведолизумаб, вследствие селективного механизма действия, основанного на избирательной блокаде миграции лимфоцитов в ЖКТ, наиболее целесообразен для первой линии биологической терапии у пациентов с умеренной активностью ВЗК и отсутствием внекишечных проявлений. При этом важно назначать ведолизумаб на ранних сроках ВЗК. Результаты исследования VICTORY показали наибольшую эффективность препарата по сравнению с иФНО-α при его назначении в первые 24 месяца с момента установления диагноза, а также в целом его более высокую эффективность [53]. Раннее назначение ведолизумаба позволит в дальнейшем снизить риски осложнений ВЗК. Назначение ведолизумаба в первой линии не сопровождается

¹Ряд экспертов высказались за возможность комбинирования антиинтегринов с иммуносупрессорами из группы малых молекул, а также за возможность в ряде случаев (при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости средств конвенциональной терапии) применения ведолизумаба в качестве монотерапии на ранних стадиях ВЗК согласно стратегии top-down.



снижением эффективности ГИБП иного механизма действия, в частности анти-ФНО, в последующих линиях терапии, что было подтверждено результатами исследования EVOLVE [21].

Одним из озвученных и ожидаемых эффектов данного заседания совета экспертов должно стать улучшение практики назначения ГИБП, что достижимо прежде всего за счет внесения изменений в клинические рекомендации. Это позволило бы уточнить и закрепить алгоритмы назначения ГИБП при ВЗК, в том числе и оптимальную

последовательность терапии в зависимости от механизма действия препарата и профиля пациента. Следствием закрепления оптимальной последовательности ГИБП в клинических рекомендациях может также стать расширение практики их применения на уровне локальных учреждений в субъектах, в которых, по причине малого опыта назначения ГИБП и отсутствия их четкого позиционирования в клинических рекомендациях, назначение данных препаратов находится на недостаточном уровне. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Заседание совета экспертов проведено при финансовой поддержке компании Такеда.

Конфликт интересов

Е.А. Белоусова – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации, Bristol Myers Squibb; И.Г. Козлов – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда; Д.И. Абдулганиева – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации, О.П. Алексеева – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации; И.В. Губонина – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации; А.А. Лишинская – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации; Л.В. Тарасова – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс,

ЮСБ, Пфайзер Инновации, Ферринг Фармасетикалс; Е.Ю. Чашкова – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации; М.В. Шапина – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации, Abbvie; О.С. Шифрин – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации; О.Б. Щукина – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации, Bristol Myers Squibb.

Участие авторов

Е.А. Белоусова, И.Г. Козлов – модераторы Совета экспертов; Д.И. Абдулганиева, О.П. Алексеева, И.В. Губонина, А.А. Лишинская, Л.В. Тарасова, Е.Ю. Чашкова, М.В. Шапина, О.С. Шифрин, О.Б. Щукина – участники Совета экспертов. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M, Färkkilä M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lémann M; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9857):1909–1915. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61084-8.
- Baumgart DC. Conventional medical management of ulcerative colitis: Tacrolimus. In: Baumgart D, editor. *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*. Boston: Springer; 2012. pp. 487–494. doi: 10.1007/978-1-4614-0998-4_40.
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Gearray R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–1338. doi: 10.1038/ajg.2015.233.
- Peyrin-Biroulet L, Billioud V, D'Haens G, Panaccione R, Feagan B, Panés J, Danese S, Schreiber S, Ogata H, Hibi T, Higgins PD, Beaugerie L, Chowers Y, Louis E, Steinwurz F, Reinisch W, Rutgeerts P, Colombel JF, Travis S, Sandborn WJ. Development of the Paris definition of early Crohn's disease for disease-modification trials: results of an international expert opinion process. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1770–1776. doi: 10.1038/ajg.2012.117.
- Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. Язвенный колит. Клинические рекомендации. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. КР 193/1. 2020. 68 с. [Интернет]. Доступно на: <https://ibd-care.ru/wp-content/uploads/2021/05/yazvennyj-kolit-2020.pdf>. [Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Coloproctology. Ulcerative Colitis. Clinical Guidelines. КР 193/1. 2020. 68 p. [Internet]. Available from: <https://ibd-care.ru/wp-content/uploads/2021/05/yazvennyj-kolit-2020.pdf>].
- Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. Болезнь Крона. Клинические рекомендации. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. КР 176. 2020. 54 с. [Интернет]. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1. [Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Coloproctology. Crohn's Disease. Clinical Guidelines. КР 176. 2020. 54 p. [Internet]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1].
- Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):685–698. doi: 10.1038/ajg.2011.103.
- Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(9):987–995. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04612.x.



9. Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(5):831–842. doi: 10.1093/ibd/izy313.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O'Brien CD, Ott E, Marano C, Baker T, Zhou Y, Volger S, Tikhonov I, Gasink C, Sands BE, Ghosh S. Safety of ustekinumab in inflammatory bowel disease: Pooled safety analysis of results from Phase 2/3 studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(7):994–1007. doi: 10.1093/ibd/izaa236.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Стелара® [Интернет]. Доступно на: https://www.janssen.com/russia/sites/www_janssen_com_russia/files/stelara_shpr_imp_31.05.2021.pdf. [Stelara® – Instruction for medical use [Internet]. Available from: https://www.janssen.com/russia/sites/www_janssen_com_russia/files/stelara_shpr_imp_31.05.2021.pdf.]
12. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, French LE, Safroneeva E, Fournier N, Straumann A, Froehlich F, Fried M, Michetti P, Seibold F, Lakatos PL, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer AM. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1794–1800. doi: 10.1097/MIB.0000000000000429.
13. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1116–1122. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x.
14. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711–721. doi: 10.1056/NEJMoa1215739.
15. Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, Glover SC, Rimola J, Siegelman J, Jones S, Bornstein JD, Feagan BG. Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2019;157(4):1007–1018.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.038.
16. Vermeire S, Loftus EV, Colombel J-F, Feagan B, Sandborn W, Sands B, Danese S, D'Haens G, Kaser A, Panaccione R, Rubin D, Shafran I, O'Byrne S, Geransar P, Previtali A, Khalid JM, Kavya A. DOP021 Long-term effectiveness and safety of vedolizumab in patients with Crohn's disease: 5-year cumulative exposure of GEMINI 2 completers rolling into the GEMINI open-label extension study. *J Crohns Colitis.* 2017;11(Suppl 1):S39. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.058.
17. Patel KR, Lee HH, Rastogi S, Singam V, Vakharia PP, Silverberg JL. Association of psoriasis with psychiatric hospitalization in United States children and adults. *Dermatology.* 2019;235(4):276–286. doi: 10.1159/000499564.
18. Bohm M, Sagi SV, Fischer M, Kadire S, Tran G, Rahal M, Aniwani S, Meserve J, Weiss A, Kochhar G, Shashi P, Faleck D, Winters A, Chablaney S, Koliani-Pace JL, Boland B, Singh S, Hirten R, Schmidt E, Lasch K, Luo M, Hudesman D, Chang S, Lukin D, Sultan K, Swaminath A, Gupta N, Siegel CA, Kane S, Loftus EV, Sands BE, Sandborn WJ, Colombel J-F, Shen B, Dulai PS. OP025 Comparative effectiveness of vedolizumab and tumour necrosis factor-antagonist therapy in Crohn's disease: a multicentre consortium propensity score-matched analysis. *J Crohns Colitis.* 2018;12(Suppl 1):S018. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.024.
19. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Danese S, Colombel JF, Abhyankar B, Chen J, Rogers R, Lirio RA, Bornstein JD, Schreiber S. Vedolizumab shows superior efficacy versus adalimumab: results of varsity – the first head-to-head study of biologic therapy for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2019;156(6 Suppl 1):S-81. doi: 10.1016/S0016-5085(19)36989-6.
20. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, Jonaitis L, Abhyankar B, Chen J, Rogers R, Lirio RA, Bornstein JD, Schreiber S; VARSITY Study Group. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1215–1226. doi: 10.1056/NEJMoa1905725.
21. Bressler B, Yarur A, Kopylov U, Bassel M, Brett N, Lissos T, Lopez C, Natsios A, Saha S, Kifnidi C, Demuth D, Patel H, Mantzaris GJ. Clinical effectiveness of first-line anti-TNF therapies and second-line anti-TNF therapy post-vedolizumab discontinuation in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(Suppl 8):624–625. doi: 10.1177/2050640619854671.
22. Billmeier U, Dieterich W, Neurath MF, Atreya R. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(42):9300–9313. doi: 10.3748/wjg.v22.i42.9300.
23. Hindryckx P, Vande Castele N, Novak G, Khanna R, D'Haens G, Sandborn WJ, Danese S, Jairath V, Feagan BG. The expanding therapeutic armamentarium for Inflammatory Bowel Disease: How to choose the right drug[s] for our patients? *J Crohns Colitis.* 2018;12(1):105–119. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx117.
24. Carman CV, Martinelli R. T Lymphocyte-endothelial interactions: Emerging understanding of trafficking and antigen-specific immunity. *Front Immunol.* 2015;6:603. doi: 10.3389/fimmu.2015.00603.
25. Arseneau KO, Cominelli F. Targeting leukocyte trafficking for the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97(1):22–28. doi: 10.1002/cpt.6.
26. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329–342. doi: 10.1038/nri3661.
27. Kogan AN, von Andrian UH. Lymphocyte Trafficking. In: Tuma RF, Durán WN, Ley K, editors. *Microcirculation.* 2nd edition. San Diego, CA: Elsevier Inc; 2008. p. 449–482.
28. Habtezion A, Nguyen LP, Hadeiba H, Butcher EC. Leukocyte trafficking to the small intestine and colon. *Gastroenterology.* 2016;150(2):340–354. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.046.
29. Eksteen B, Liaskou E, Adams DH. Lymphocyte homing and its role in the pathogenesis of IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(9):1298–1312. doi: 10.1002/ibd.20453.
30. Silva FA, Rodrigues BL, Ayriso ML, Leal RF. The immunological basis of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:2097274. doi: 10.1155/2016/2097274.
31. Bamias G, Cominelli F. Exploring the early phase of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;51542-3565(20)31283-0. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.023.
32. Neurath MF. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. *Nat Immunol.* 2019;20(8):970–979. doi: 10.1038/s41590-019-0415-0.
33. Zundler S, Becker E, Schulze LL, Neurath MF. Immune cell trafficking and retention in inflammatory bowel disease: mechanistic insights and therapeutic advances. *Gut.* 2019;68(9):1688–1700. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317977.
34. Wyant T, Leach T, Sankoh S, Wang Y, Paolino J, Pasetti MF, Feagan BG, Parikh A. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut.* 2015;64(1):77–83. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307127.
35. Coletta M, Paroni M, Alvisi MF, De Luca M, Rulli E, Mazza S, Facciotti F, Lattanzi G, Strati F, Abrignani S, Fantini MC, Vecchi M, Geginat J, Caprioli F. Immunological variables associated with clinical and endoscopic response to vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2020;14(9):1190–1201. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa035.
36. Rath T, Billmeier U, Ferrazzi F, Vieth M, Ekici A, Neurath MF, Atreya R. Effects of anti-integrin treatment with vedolizumab on immune pathways and cytokines in inflammatory bowel diseases. *Front Immunol.* 2018;9:1700. doi: 10.3389/fimmu.2018.01700.
37. Veny M, Garrido-Trigo A, Corraliza AM, Masamunt MC, Bassolas-Molina H, Esteller M, Arroyes M, Tristán E, Fernández-Clotet A, Ordás I, Ricart E, Esteve M, Panés J, Salas A. Dissecting common and unique effects of anti-α4β7 and anti-tumor necrosis factor treatment in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2021;15(3):441–452. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa178.



38. Arijis I, De Hertogh G, Lemmens B, Van Lommel L, de Bruyn M, Vanhove W, Cleynen I, Machiels K, Ferrante M, Schuit F, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S. Effect of vedolizumab (anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC. *Gut*. 2018;67(1):43–52. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312293.
39. Vedolizumab [summary of product characteristics]. Taastrup, Denmark: Takeda Pharma A/S; 2020.
40. Patel H, Latremouille-Viau D, Burne R, Shi S, Adsul S. Comparison of real-world treatment outcomes with vedolizumab versus infliximab in biologic-naïve patients with inflammatory bowel disease. *Crohn's & Colitis* 360. 2019;1(2):otz022. doi: 10.1093/crocol/otz022.
41. Panés J, Salas A. Past, present and future of therapeutic interventions targeting leukocyte trafficking in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(Suppl 2):S633–S640. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy011.
42. Allez M, Tieng V, Nakazawa A, Treton X, Paucault V, Dulphy N, Caillat-Zucman S, Paul P, Gornet JM, Douay C, Ravet S, Tamouza R, Charron D, Lémann M, Mayer L, Toubert A. CD4+ NKG2D^+ T cells in Crohn's disease mediate inflammatory and cytotoxic responses through MICA interactions. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2346–2358. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.025.
43. Boschetti G, Nancey S, Moussata D, Cotte E, Francois Y, Flourié B, Kaiserlian D. Enrichment of circulating and mucosal cytotoxic CD8+ T cells is associated with postoperative endo-

Immunological aspects of determination of an adequate biological treatment sequence for inflammatory bowel diseases: the expert board statement (St. Petersburg, May 22, 2021)

E.A. Belousova¹ • I.G. Kozlov^{2,3} • D.I. Abdulganieva⁴ • O.P. Alexeeva^{5,6} • I.V. Gubonina⁷ • A.A. Lishchinskaya⁸ • L.V. Tarasova^{9,10} • E.Yu. Chashkova¹¹ • M.V. Shapina¹² • O.S. Shifrin³ • O.B. Shchukina¹³

On May 22, 2021, the Expert Board met in St. Petersburg to discuss their position on immunological aspects of determination of an adequate biological treatment sequence for inflammatory bowel diseases (IBD). The Expert Board aimed at discussion of current strategies, development of a consensus on determination of an adequate biological treatment sequence for IBD. The main topics of the agenda were the contribution of immune system to the pathophysiology of Crohn's disease, ulcerative colitis and their complications, efficacy of genetically engineered biological agents (GEBA) at various stages of IBD management. Participation of the leading Russian experts in IBD, as well as involvement of other specialties, made it possible to consider the topic by a multi-disciplinary team, with an in-depth analysis of IBD pathophysiology, to better understand the course

of the disease in some contradictory situation, for instance, when clinical remission is not associated with an endoscopically confirmed remission. One of the expected effects of this Expert Board meeting would be an improvement of GEBA administration in clinical practice, mostly due to the modification of clinical guidelines. This would ascertain and confirm the algorithms for GEBA administration for IBD, including the optimal treatment sequence depending on an agent's mechanism of action and the patient profile. The clarification of the optimal GEBA sequence in the clinical guidelines could lead to more frequent GEBA administration in local medical clinics and institutions in the regions, where GEBA are used insufficiently due to little experience and absence of their precise positioning in the clinical guidelines.

Key words: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, genetically engineered biological agents, tumor necrosis factor α inhibitors, anti-integrins, interleukin 12/23 inhibitors, janus kinase inhibitors, vedolizumab

For citation: Belousova EA, Kozlov IG, Abdulganieva DI, Alexeeva OP, Gubonina IV, Lishchinskaya AA, Tarasova LV, Chashkova EYu, Shapina MV, Shifrin OS, Shchukina OB. Immunological aspects of determination of an adequate biological treatment sequence for inflammatory bowel diseases: the expert board statement (St. Petersburg, May 22, 2021). *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(7):485–495. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-060.

Received 13 October 2021; revised 3 November 2021; accepted 26 November 2021; published online 16 December 2021

Funding

The Expert Board meeting was run under the financial support from Takeda.

Conflict of interests

E.A. Belousova, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations, Bristol Myers Squibb; I.G. Kozlov, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda; D.I. Abdulganieva, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations; O.P. Alexeeva, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations; I.V. Gubonina, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations, Bristol Myers Squibb; A.A. Lishchinskaya, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations; L.V. Tarasova, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations, Ferring Pharmaceuticals; E.Yu. Chashkova, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations; M.V. Shapina, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations, Abbvie; O.S. Shifrin, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations; O.B. Shchukina, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations, Bristol Myers Squibb.

Authors' contribution

E.A. Belousova, I.G. Kozlov, moderators of the Expert Board; D.I. Abdulganieva, O.P. Alexeeva, I.V. Gubonina, A.A. Lishchinskaya, L.V. Tarasova, E.Yu. Chashkova, M.V. Shapina, O.S. Shifrin, O.B. Shchukina, members of the Expert Board. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.



- scopic recurrence in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):338–345. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv211.
44. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, Chowers Y, D'Haens G, Feagan BG, Hibi T, Hommes DW, Irvine EJ, Kamm MA, Loftus EV Jr, Louis E, Michetti P, Munkholm P, Oresland T, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Sands BE, Schoelmerich J, Schreiber S, Tilg H, Travis S, van Assche G, Vecchi M, Mary JY, Colombel JF, Lémann M. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1415–1422. doi: 10.1002/ibd.21506.
45. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Энтививо® [Интернет]. Доступно на: <https://www.takeda.com/4ab48e/siteassets/ru-ru/home/what-we-do/1/33/entyvio28022018>. [Entyvio® – Instruction for medical use [Internet]. Available from: <https://www.takeda.com/4ab48e/siteassets/ru-ru/home/what-we-do/1/33/entyvio28022018>.]
46. Fischer A, Zundler S, Atreya R, Rath T, Voskens C, Hirschmann S, López-Posadas R, Watson A, Becker C, Schuler G, Neufert C, Atreya I, Neurath MF. Differential effects of $\alpha 4\beta 7$ and GPR15 on homing of effector and regulatory T cells from patients with UC to the inflamed gut in vivo. *Gut*. 2016;65(10):1642–1664. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310022.
47. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, Cochran N, Bloom S, Wilson J, McEvoy LM, Butcher EC, Kassam N, Mackay CR, Newman W, Ringler DJ. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*. 1997;151(1):97–110.
48. Lord JD, Long SA, Shows DM, Thorpe J, Schwedhelm K, Chen J, Kita M, Buckner JH. Circulating integrin $\alpha 4/\beta 7$ lymphocytes targeted by vedolizumab have a pro-inflammatory phenotype. *Clin Immunol*. 2018;193:24–32. doi: 10.1016/j.clim.2018.05.006.
49. Becker E, Wiendl M, Dedden M, Schulz-Kuhnt A, Atreya I, Atreya R, Neurath MF, Zundler S. Dose-dependent differential effects of vedolizumab therapy on adhesion of regulatory and effector T cells. *United European Gastroenterology J*. 2020;8(Suppl 8):9. doi: 10.1177/2050640620927344.
50. Rieder F, Focchi C. Intestinal fibrosis in IBD – a dynamic, multifactorial process. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(4):228–235. doi: 10.1038/nrgastro.2009.31.
51. Kennedy NA, Lin S, Goodhand JR, Chanchlani N, Hamilton B, Bewshea C, Nice R, Chee D, Cummings JF, Fraser A, Irving PM, Kamperidis N, Kok KB, Lamb CA, Macdonald J, Mehta S, Pollok RC, Raine T, Smith PJ, Verma AM, Jochum S, McDonald TJ, Sebastian S, Lees CW, Powell N, Ahmad T; Contributors to the CLARITY IBD study. Influximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut*. 2021;70(10):1884–1893. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324789.
52. Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C, Nice R, Chee D, Lin S, Chanchlani N, Butterworth J, Cooney R, Croft NM, Hart AL, Irving PM, Kok KB, Lamb CA, Limdi JK, Macdonald J, McGovern DP, Mehta SJ, Murray CD, Patel KV, Pollok RC, Raine T, Russell RK, Selinger CP, Smith PJ, Bowden J, McDonald TJ, Lees CW, Sebastian S, Powell N, Ahmad T; Contributors to the CLARITY IBD study. Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut*. 2021;70(5):865–875. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324388.
53. Bohm M, Xu R, Zhang Y, Varma S, Fischer M, Kochhar G, Boland B, Singh S, Hirten R, Ungaro R, Shmidt E, Lasch K, Jairath V, Hudesman D, Chang S, Lukin D, Swaminath A, Sands BE, Colombel JF, Kane S, Loftus EV Jr, Shen B, Siegel CA, Sandborn WJ, Dulai PS; VICTORY Collaboration. Comparative safety and effectiveness of vedolizumab to tumour necrosis factor antagonist therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(4):669–681. doi: 10.1111/apt.15921.
- Elena A. Belousova** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology; Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 48 58.
E-mail: eabelous@yandex.ru
- Ivan G. Kozlov** – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Experimental and Clinical Pharmacology²; Professor, Chair of Medicines Organization and Management, Institute of Professional Education³
- Diana I. Abdulganieva** – MD, PhD, Professor, First Vice-rector, Head of Chair of Hospital Therapy⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>. E-mail: diana_s@mail.ru
- Olga P. Alexeeva** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy⁵; Director, Federal Gastroenterological Center of Povolzhye⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>
- Irina V. Gubonina** – MD, PhD, Associate Professor, 2nd Therapy Chair of Postgraduate Education⁷; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>. E-mail: giv70@bk.ru
- Albina A. Lishchinskaya** – MD, PhD, Gastroenterologist, Department of Inflammatory Bowel Diseases⁸; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>
- Larisa V. Tarasova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Intermediate Level and Hospital Therapy, Medical Faculty⁹; Head of Department of Gastroenterology, Head of Republican Gastroenterological Center¹⁰
- Elena Yu. Chashkova** – MD, PhD, Coloproctologist, Leading Research Fellow, Head of Laboratory of Reconstructive Surgery, Scientific Department of Clinical Surgery¹¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>. E-mail: elenachash1027@yandex.ru
- Marina V. Shapina** – MD, PhD, Head of Department of Research in Inflammatory and Functional Bowel Disorders¹²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>. E-mail: shapina.mv@yandex.ru
- Oleg S. Shifrin** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Chronic Intestinal Tract and Pancreas Diseases³
- Oksana B. Shchukina** – MD, PhD, Head of Center of Inflammatory Bowel Disease¹³. E-mail: burmao@gmail.com

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1 Samory Mashela ul., Moscow, 117198, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

⁴ Kazan State Medical University; 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation

⁵ Privolzhsky Research Medical University; 10/1 Minina i Pozharskogo ploshchad', Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

⁶ Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190 Rodionova ul., Nizhny Novgorod, 603126, Russian Federation

⁷ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6A Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

⁸ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86–6 Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russian Federation

⁹ I.N. Ulianov Chuvash State University; 15 Moskovskiy prospekt, Cheboksary, 428015, Russian Federation

¹⁰ Republican Clinical Hospital of Chuvashia; 9 Moskovskiy prospekt, Cheboksary, 428018, Russian Federation

¹¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; 1 Bortsov Revolyutsii ul., Irkutsk, 664003, Russian Federation

¹² National Medical Research Centre for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh; 2 Salyama Adilya ul., Moscow, 123423, Russian Federation

¹³ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation