



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-121-129>



Прецизионная медицина и воспалительные заболевания кишечника: концепция, стратегии, будущее

Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Новиков Д.Г., Бамбульская Е.А.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Новиков Д.Г., Бамбульская Е.А. Прецизионная медицина и воспалительные заболевания кишечника: концепция, стратегии, будущее. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;190(6): 121–129. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-121-129

Бикбавова Галия Равильевна, кафедра госпитальной терапии, эндокринологии, доцент, к.м.н.

Ливзан Мария Анатольевна, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, профессор, д.м.н.

Новиков Дмитрий Георгиевич, заведующий центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент, к.м.н.

Бамбульская Евгения Александровна, студентка 6 курса лечебного факультета

✉ Для переписки:

Бикбавова Галия Равильевна
galiya1976@mail.ru

Резюме

Цель обзора: анализ и обобщение имеющейся на сегодняшний день информации и представление примеров применения современных подходов медицины в клинической практике на примере воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

Основные положения. С появлением современных клеточных и геномных технологий мы стали участниками интеграции в практическое здравоохранение таких направлений как персонализированная, предиктивная, превентивная, партисипативная медицина обозначаемых как 4П-медицина и вместе с прецизионной медициной составляющих 5П-медицину.

На смену классическим приемам диагностики и лечения заболеваний приходит медицина, которая дает возможность прогнозирования (предвидения) заболевания и персонального подхода к каждому пациенту с учетом его генетической, биохимической и физиологической уникальности. Прецизионная медицина стремится повысить качество медицинской помощи, открывая индивидуальный подход к пациенту и охватывает широкий круг областей, включая медикаментозную терапию, генетику, причинно-следственные связи для того, чтобы принимать верные решения на основе фактических данных. 5П-медицина объединяет в себе знания в области протеомики, метаболомики, геномики, биоинформатики с классическими подходами анатомии, терапии, лабораторной и инструментальной диагностики и общественного здоровья. Поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях проводился в системах PubMed и GoogleScholar по ключевым словам: прецизионная медицина, 4П-медицина, 5П-медицина, воспалительные заболевания кишечника.

Заключение. Несмотря на значительный прогресс в медицине в целом, до реализации принципов прецизионной медицины в области ВЗК предстоит пройти еще долгий путь, так как многие клиницисты продолжают вести пациентов с ВЗК симптоматически. Однако, применение специфических биомаркеров и новых стратегий в лечении, описанных в обзоре, могут значительно ускорить этот путь и способствовать совершенствованию диагностических и терапевтических подходов.

Ключевые слова: прецизионная медицина, 4П-медицина, воспалительные заболевания кишечника

Публикация подготовлена ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России за счет финансирования по Гранту Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075–15–2020–036 от 17 марта 2020 года) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-121-129>

Precision medicine and inflammatory bowel diseases: concept, strategies, future

G. R. Bikbavova, M. A. Livzan, D. G. Novikov, E. A. Bambulskaya

Federal State Educational Establishment of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 12 Lenina street, 644099 Omsk, Russia

For citation: Bikbavova G. R., Livzan M. A., Novikov D. G., Bambulskaya E. A. Precision medicine and inflammatory bowel diseases: concept, strategies, future. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;190(6): 121–129. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-121-129

✉ *Corresponding author:*

Galiya R. Bikbavova
galiya1976@mail.ru

Galiya R. Bikbavova, Department of Hospital Therapy, Endocrinology, Associate Professor, PhD in Medical sciences;
ORCID: 0000-0001-9252-9152

Mariya A. Livzan, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases, Professor, MD;
ORCID: 0000-0002-6581-7017

Dmitry G. Novikov, Head of the Central Research Laboratory, Associate Professor, PhD in Medical sciences;
ORCID: 0000-0002-4339-2222

Evgeniya A. Bambulskaya, 6th year student of the Faculty of Medicine; ORCID: 0000-0002-3574-294X

Summary

With the advent of modern cellular and genomic technologies, we have become participants in the integration of such areas as personalized, predictive, preventive, and precision medicine (referred to as 4P-medicine), into practical healthcare. In replace of the classic methods of diagnosis and treatment of diseases comes medicine, which makes it possible to predict (anticipate) the disease, and a personalized approach to each patient, taking into account their genetic, biochemical and physiological uniqueness. Precision medicine aims to improve the quality of medical care by opening up an individual approach to the patient and covers a wide range of areas, including drug therapy, genetics, and cause-and-effect relationships in order to make the right decisions based on evidence. 4P-medicine combines knowledge in the field of proteomics, metabolomics, genomics, bioinformatics with classical approaches of anatomy, therapy, laboratory and instrumental diagnostics as well as public health. The purpose of this review is to analyze and summarize the information available to date and to present examples of the application of modern approaches of medicine into clinical practice by diving into the example of inflammatory bowel diseases (IBD). The search for literature containing scientific information about relevant studies was conducted in the PubMed and Google Scholar systems with the use of the following keywords: precision medicine, 4P medicine, inflammatory bowel diseases. Despite significant progress in medicine in general, there is still a long way to go before implementing the principles of precision medicine in the field of IBD, since many clinicians continue to treat patients with IBD symptomatically. However, the use of specific biomarkers and new treatment strategies as described in the review, can significantly accelerate this path and contribute to the improvement of diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords: precision medicine, 4P-medicine, inflammatory bowel diseases.

The publication was prepared by the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia through funding under the Grant of the President of the Russian Federation for state support of leading scientific schools (NSh-2558.2020.7) (agreement No. 075-15-2020-036 of March 17, 2020) "Development of health preservation technologies of a comorbid gastroenterological patient on the basis of adherence control".

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Главная концепция стратегического направления медицины сфокусирована на предупреждении заболеваний и индивидуальном здоровье человека, предоставлении всех имеющихся возможностей фундаментальной науки конкретному пациенту. Появление направления 4П-медицины – логичное явление, обусловленное современным научно-техническим развитием, и представляет собой

интеграцию персонификации, предикции, профилактики, партисификации как между собой, так и в общую схему практического здравоохранения. Концепцию «медицины будущего» предложил в 2008 году известный ученый, президент Института системной биологии Сиэттла Лерой Худ. О деталях терминологии и раскрытии сути данной методологии речь пойдет ниже.

Основная часть

Предиктивная (предупредительная, предсказательная) медицина направлена на раннее выявление лиц с высоким риском наследственной предрасположенности к заболеваниям [1]. Первооткрыватель главного комплекса гистосовместимости лауреат Нобелевской премии французский гематолог, иммунолог Жан Доссе справедливо заметил «чтобы предупредить болезнь, надо ее предвидеть». С того момента медицинская генетика прошла путь от анализа единичных генов до исследования всего генома. Прогресс в области предиктивной медицины наметился в период снижения стоимости полногеномного секвенирования. В ходе выполнения программ секвенирования геномов жителей Европы, Северной Америки и России результаты совмещались с индивидуальными клиническими и лабораторными данными. К сожалению, как демонстрируют исследования, данный подход в настоящее время не смог обеспечить надежный прогноз предрасположенности, так как выявлял не более 10–15% наследственных факторов заболеваний [2].

Стратегии превентивной медицины направлены на корректирующие мероприятия для предотвращения развития заболеваний, отсрочку дебюта и/или течение болезни в более легкой форме.

В основе партисипативной (пациент-ориентированной) медицины лежит активное участие человека и его вовлеченность в профилактику возможных заболеваний и их лечение. Ранее пациент не вмешивался в лечебно-диагностический процесс, не задавал вопросы врачу и не просил пояснений о предписанных ему обследованиях и методах лечения. В современных реалиях все больше пациентов осознает, что ответственность за свое здоровье несет сам человек [3]. С появлением информационных технологий, социальных сетей пациент выбирает врача и задается вопросом, нужен ли ему доктор, который не знает о геноме, питании, профилактики, взаимодействии лекарственных препаратов и многих других интересующих его вопросах. Понятие партисипативной медицины очень широкое и охватывает такие области как выбор лекарственных препаратов с позиций удобства приема, выбор менее инвазивных и более информативных методов диагностики [4].

В 1998 г. американский исследователь Кевал Джейн впервые использовал термин «персонализированная медицина» в названии своей монографии [5]. В базе данных Medline употребление термина «персонализированная медицина» можно найти с 1999 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) рассматривает персонифицированную медицину как услуги по оказанию медицинской помощи с учетом индивидуальных генетических, анатомо-физиологических особенностей пациента, что означает «предоставление правильному пациенту правильного препарата в правильной дозе в нужное время» [6]. Существует много общего между терминами «персонифицированная медицина» и «прецизионная медицина». Более старый термин «персонифицированная медицина» подразумевает,

что лечение и профилактика заболевания и/или его осложнений разрабатывается индивидуально для каждого человека. В переводе с английского языка «precision» обозначает «точность», что подразумевает с одной стороны индивидуальные характеристики человека, включая его генетические особенности, историю заболевания и жизни, диету, физическую активность, географию проживания, состав микробиома, а с другой стороны точно подобранную стратегию профилактики, а при развитии болезни и таргетную терапию.

В широком понимании «прецизионная медицина» – это понятие, которое включает в себя и предиктивную и персонифицированную медицину, учитывая влияние факторов окружающей среды, образа жизни и генетического полиморфизма для каждого человека. Все указанные процессы являются взаимосвязанными: геномная медицина открывает и возможности индивидуальных превентивных программ, а именно вакцинацию, планирование семьи, процесс взаимодействия со средой обитания; и возможности персонифицированного подбора лекарственных препаратов с позиций ответа на терапию, формирования резистентности и зависимости, а также появлению побочных эффектов. Идея объединить хорошо изученные сведения о причинах, механизмах развития, проявлениях и диагностики различных патологических состояний с передовыми биомедицинскими технологиями и затем внедрить в практическую деятельность с целью профилактики заболеваний очень актуальна [7]. Хотя понятие «прецизионная медицина» и является новым, тем не менее эта концепция уже много лет используется в практической медицине. Например, человеку, нуждающемуся в переливании крови, не проводят гемотрансфузию от случайно выбранного донора; вместо этого группа крови донора подбирается к реципиенту.

Область прецизионной медицины также распространяется на выбор лекарственного препарата, подбор его дозировки, определение времени введения, а также диеты, назначаемой пациенту, и других аспектов лечения и ухода [8]. Прецизионная медицина базируется на оценке вероятности развития и течения болезни, производимой с учетом данных об уровнях биологических маркеров и предикторов, а также клинических характеристик пациента [9]. С позиций прецизионной медицины перспективным представляется дополнение уже широко применяемых унифицированных алгоритмов оказания помощи пациентам терапевтического профиля [10], новыми блоками, учитывающими индивидуальные биологические особенности пациента. Более того, концепции 4П- и прецизионной медицины взаимодополняют друг друга, поэтому на данном этапе научно-технологического развития, можно говорить о 5П- медицине, концепция которой была предложена российскими исследователями С. Н. Щербо и Д. С. Щербо [11].

4П- и прецизионная медицина стремятся повысить качество медицинской помощи, находя индивидуальный подход к каждому пациенту, и охватывает широкий круг областей, включая выбор

лекарственного препарата, его индивидуальной дозировки, времени введения, диеты, физической активности, ухода по отношению к конкретному больному, генетику/геномику, коммуникацию в области здравоохранения и причинно-следственные связи, для того чтобы научиться принимать решения на основе фактических данных [12]. На сегодняшний день мы постепенно уходим от подхода, который заключается в лечении «болезни» как симптомокомплекса, поскольку стало понятным, что для качественного выполнения своей работы в борьбе с динамически развивающимся патологическим процессом врачу необходимо учитывать

индивидуальные характеристики больного, которые влияют на течение заболевания, его прогноз и эффективность терапии [13].

Некоторые исследователи сходятся во мнении, что прецизионная медицина затрагивает только аспекты лечения, ориентированные на потребности конкретного пациента на основе его генетических, биомаркерных, фенотипических данных, а также его психосоциальные характеристики, в том числе приверженность лечению [14]. Другие описывают прецизионную медицину, применяемую к пациентам, объединенных в подгруппы, имеющих общие клинические и прочие данные.

5П- медицина и ВЗК

К ВЗК относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) [15]. Этиология ВЗК остается до сих пор остается неясной, однако современные данные свидетельствуют о сложных патофизиологических механизмах развития данных заболеваний [16]. Семейный характер наследования ВЗК был впервые установлен более полувека назад [17], а более поздние исследования демонстрируют, что отягощенный семейный анамнез отмечается лишь у 8–12% больных, причем при БК чаще, чем при ЯК [18].

При исследовании ВЗК широкое распространение в последнее время получили методы полногеномного поиска ассоциаций (GWAS). Цель подобных исследований – путем сравнения «референсных» геномов с геномами больных определенным заболеванием выявить регионы генома и отдельные однонуклеотидные замены (SNP), носительство которых ассоциировано с наличием этого заболевания. Исследования с использованием полногеномного поиска ассоциаций, полного геномного секвенирования и генетического картирования, выявили уже более 260 полиморфных локусов, ассоциированных с риском развития ВЗК [19]. Методы метаанализа результатов GWAS позволили выявить 71 новую ассоциацию, при этом 28 локусов были общими для двух форм ВЗК, тогда как часть локусов были ассоциированы и с другими заболеваниями, в патогенезе которых воспаление играет значительную роль (анкилозирующий спондилит, псориаз) [20]. Разрабатываются и более совершенные и доступные методы GWAS также основанные на принципе биочипов, позволяющие определить основные SNP ассоциированные с развитием различных воспалительных заболеваний (например, ImmunoChip) что, несомненно, приведет к большему числу находок новых полиморфных аллелей, ассоциированных с ВЗК [21]. Так, используя метод ImmunoChip I. Cleynens соавт. обнаружили три локуса NOD2, MST1 и MHC (включая аллели человеческого лейкоцитарного антигена – HLA), которые были связаны с субфенотипами ВЗК, в основном с локализацией заболевания [22]. Другими авторами также было описано шестнадцать аллельных ассоциаций HLA (в основном класс II) характерных для ЯК [23]. Кроме полиморфизма генов, участвующих в воспалительном ответе, были обнаружены миссенс-мутации (присутствующие в 0,6% случаев) в гене белка участвующего во внутриклеточном

сигналинге–аденилатциклазы 7 (ADCY7), которая увеличивает риск развития ЯК в два раза [24].

Выделяя аллели, для которых характерна наиболее сильная взаимосвязь с риском ВЗК, представляется возможным создания шкал генетического риска, для оценки вероятности развития определенной формы ВЗК и особенностей его клинического течения, по аналогии с попыткой, предпринятой авторским коллективом I. Cleynen [25]. Однако к настоящему моменту в клинической практике подобные исследования проводятся редко, преимущественно в научно-исследовательских целях. В перспективе создание генетической панели маркеров ВЗК поможет разрабатывать и внедрять персонализированные стратегии ведения пациентов. С другой стороны, широко используемые методы GWAS позволяют найти как общие аллели, носительство которых ассоциировано с предрасположенностью к ВЗК, так и различия в генотипе больных ЯК и БК, но не позволяют выяснить функциональную роль данных аллелей [26]. Поэтому, несмотря на достаточно большое количество обнаруженных генетических маркеров ВЗК, прогресс в понимании патофизиологических аспектов этих заболеваний по-прежнему достаточно небольшой.

Наряду с генетической предрасположенностью, на особенности течения заболевания могут влиять и эпигенетические факторы. Эпигенетические механизмы приводят к изменениям экспрессии генов или фенотипа клетки, но не затрагивают при этом последовательности ДНК. Основным эпигенетическими механизмами являются: метилирование ДНК, модификация гистонов, РНК-интерференция, позиционирование нуклеосом [27]. Показано, что более высокий уровень метилирования ДНК в генах AGTR1, WNT2 и SLIT2 связан с повышенным риском развития рака у пациентов с ЯК [28]. Ряд исследований в этой области демонстрируют, что особенности метилирования ДНК определяют тяжесть и характер течения ВЗК [29]. Так более высокий уровень метилирования MDR1 был связан с тотальным ЯК, тяжелыми атаками заболевания и молодым возрастом дебюта болезни [30], а более высокий уровень метилирования PAR2 в слизистой оболочке прямой кишки был связан со стероидозависимым или стероидорефрактерным течением ЯК [31]. Еще один эпигенетический механизм был обнаружен при БК: как у лабораторных

животных с моделированным колитом, так и в образцах биопсий пациентов с БК ацетилирование гистона H4 встречалось значительно чаще [32]. Применение ингибиторов деацетилазы защищает от ингибирования ген щелочной фосфатазы, играющей роль в детоксификации бактериальных липополисахаридов [33]. С другой стороны, противовоспалительные эффекты ингибиторов деацетилазы могут быть связаны не только с ингибированием деацетилирования гистонов, но и других белков – мишеней: NF- κ B, p53 [34].

Также при ВЗК обнаружены особенности профилей микроРНК. Так разными авторами показано повышение содержания miR-16, -21, -23a, -24, -29a, -126, -155, -195 и снижение содержания miR-143, -145, -192, -375, -422b в образцах биоптатов сигмовидной кишки у больных ЯК [35]. Тогда как в биоптатах толстой и подвздошной кишки при БК был несколько иной профиль микроРНК, однако частично перекрывающийся с таковым при ЯК. Отмечалось повышение содержания miR-16, -21, -23b, -106a, -191, -223, -594 и снижение miR-19b, -629 [39]. Различия были обнаружены и при сравнении образцов периферической крови больных БК и ЯК [36].

Представляется перспективным при исследовании ВЗК, провести анализ ко-локализации участков метилирования и SNP-локусов, выявленных методом GWAS, поскольку этот феномен был ранее обнаружен при других заболеваниях [37]. И несомненно, что эпигенетические изменения при ВЗК могут быть интересны в качестве потенциальных биомаркеров, что в первую очередь обусловлено тканеспецифической природой эпигенетических изменений [38].

Несомненно, что кроме генетических факторов на развитие и прогрессирование ВЗК оказывают влияние и факторы внешней среды, что подтверждается наличием региональных особенностей проявлений ВЗК, отличающихся от общемировых тенденций [39].

Более детальное понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития ВЗК, расширяет и арсенал терапевтических возможностей [40]. В 1997 г. парадигма терапии ВЗК с неселективного подавления иммунного ответа с помощью традиционных классов лекарственных препаратов сменилась высокоселективным подавлением воспалительного процесса генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Но на 17–20% увеличились затраты на лечение [41]. Потребность прогнозировать эффективность консервативной терапии, побочные эффекты, вероятность рецидива заболевания [42] привела к появлению индексов эффективности терапии, а при формулировке диагноза ЯК или БК разделов гормональная резистентность и гормональная зависимость [43]. К известным индексам эффективности терапии относится Оксфордский индекс – если на 3 день гормональной терапии частота стула превышает 8 раз в сутки или составляет от 3 до 8 раз в сутки и при этом концентрация С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови – более 45 мг/л, вероятность колэктомии достигает 85% [44].

Одним из классических маркеров в дифференциальной диагностике ВЗК является фекальный

кальпротектин (ФК) [45]. Но в дополнение к обозначенной области применения маркера комитет по выбору терапевтических мишеней при ВЗК (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease /STRIDE) рекомендовал использовать ФК и СРБ для мониторинга ответа на терапию; однако до недавнего времени не было единого мнения о том, как использовать эти маркеры для корректировки терапии. Heidac соавт. в метаанализе показали, что два последовательных результата лабораторного исследования с повышенным уровнем ФК предсказывают рецидив заболевания в течение следующих 2–3 месяцев [46].

Точно так же было показано, что уровень СРБ в образцах сыворотки крови коррелирует с клинической активностью процесса и эндоскопической картиной заболевания. Однако СРБ является крайне неспецифическим воспалительным маркером и часто может повышаться в других ситуациях, например, при наличии бактериальной инфекции. Кроме того, некоторые пациенты с активным заболеванием могут иметь нормальный уровень СРБ [47].

Еще одним перспективным лабораторным исследованием представляется оценка уровней ацетилирования гликопротеинов сыворотки крови (GlycA). Определение GlycA осуществляется с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Фракцию GlycA составляют различные гликопротеины крови, в том числе белки острой фазы, однако вклад их в формирование GlycA-сигнала не совсем ясен. Для данного показателя уже достаточно давно показана роль предиктора как смерти от всех причин, так и от сердечно-сосудистых катастроф или хронических воспалительных заболеваний в пятилетний период [48]. Высокая концентрация GlycA связана с умеренным повышением в крови 29 цитокинов, непосредственно участвующих в воспалении и иммунном ответе. Примечательно, что у взрослых высокий уровень GlycA может сохраняться до десяти лет, что, по всей видимости, отражает состояние «мягкотекущего» хронического воспаления. Кроме того, было установлено, что высокое содержание GlycA связано с повышением числа лейкоцитов и усилением активности нейтрофилов, что свидетельствует не только о наличии скрытого воспалительного процесса, но и существовании риска возникновения тяжелой инфекции в будущем [49]. В тоже время у больных ВЗК уровень GlycA может рассматриваться и в качестве биомаркера: было показано, что уровень GlycA снижается до нормальных показателей у больных ВЗК, достигших заживления слизистой оболочки, и значительно снижается у пациентов, имевших признаки улучшения эндоскопических показателей независимо от применяемого лечения. GlycA выглядит интегративным маркером хронического воспаления, поскольку позволяет оценивать этот процесс в комплексе, а не лишь одну из его сторон, как СРБ [50]. Сообщается, что стоимость измерения уровня GlycA сравнима с затратами проведения анализа на ФК [51].

В современной клинической практике использование биомаркеров терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) хорошо зарекомендовало себя в плане повышения шансов ответа и снижения

риска побочных эффектов терапии. Так, например, в ходе крупного мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования CALM (Effect of tight control management on Crohn's disease) было показано, что анти-ФНО- α терапия, проводимая с учетом клинических симптомов в сочетании с мониторингом биомаркеров – фекального кальпротектина и С-реактивного белка у пациентов с ранней БК приводит к лучшему клиническому и эндоскопическим результатам, в сравнении с тактикой, при которой решения принимались только на основании клинической симптоматики [52].

Разрабатываются и другие стратегии поиска предикторов и маркеров эффективности лекарственной терапии. Причем данные предикторы и маркеры не обязательно являются лабораторными. В период с 2013 по 2016 гг. в Великобритании было проведено многоцентровое проспективное когортное исследование, включавшее 1610 пациентов, наблюдавшихся с момента первого приема ФНО- α -терапии в течение 12 месяцев или до отмены терапии [53]. Исследование было проведено с целью выявить клинические и фармакокинетические предикторы отсутствия ответа на терапию на 14-й неделе после начала лечения, отсутствия ремиссии на 54-й неделе и возникновения побочных эффектов, приводящих к отмене препарата. Для этого у всех обследуемых в крови определялись концентрация самого препарата и антител к нему. Первичное отсутствие терапевтического ответа на 14-й неделе и отсутствие ремиссии на 54-й неделе были ассоциированы с низкими концентрациями препарата в крови. Отсутствие ремиссии на 54-й неделе было связано с наличием ожирения на момент начала исследования и было показано только для адалимумаба. Низкие концентрации препарата на 14 неделе были основным фактором, связанным с иммуногенностью к 54 неделе, и, наоборот, иммуногенность была основным фактором, связанным с низкими концентрациями лекарственного средства к 54 неделе, вероятно, за счет клиренса лекарственного средства [54]. Примечательно, что появление антител к препарату к 54-й неделе наблюдалась чаще у пациентов, получавших инфликсимаб, чем адалимумаб (62,8% против 28,5% соответственно), тогда как комбинированная терапия тиопурином или метотрексатом снижала этот риск. Таким образом, измерение уровня как анти-ФНО- α препарата в крови, так и выявление антител к нему позволяет оценить терапевтический эффект и помогает принять решение об изменении биологической терапии в случае первичного и вторичного отсутствия ответа [55].

В то же время на сегодняшний день пока не существует идеальной стратегии терапевтического лекарственного мониторинга для оценки анти-ФНО-терапии. Однако применение данного подхода при лечении ВЗК демонстрирует высокий клинический и экономический эффект [56].

Применение тиопуринов в свою очередь требует фармакогенетического тестирования. Так, носительство ряда полиморфных аллелей гена тиопуринметилтрансферазы – TPMT обуславливает снижение активности кодируемого этим геном фермента. При этом среди носителей таких аллелей

по фенотипическим характеристикам выделяют «нормальных», «промежуточных» и «медленных метаболизаторов». Последним двум категориям пациентов рекомендуется снижение дозировки препарата [57].

Второй ген-кандидат для фармакогенетического тестирования NUDT15 – ген гидролазы 15 семейства Nudix. Данная гидролаза также принимает участие в метаболизме тиопуринов и аллельные варианты данного гена формируют метаболические фенотипы с выделением «нормальных», «промежуточных» и «медленных метаболизаторов» [58]. Несомненно, что применение тиопуринов у лиц с БК также следует корректировать в зависимости от данных о генотипе пациента [59].

Прогнозирование отсутствия клинического эффекта и неудачных исходов лечения важно для ранней корректировки терапии, повышения вероятности повторного ответа на нее, и снижения затрат на лечение [60]. При исследовании в когорте из 131 пациента с ЯК было продемонстрировано, что более низкие уровни разветвленных N-гликанов в биоптатах толстой кишки являются предиктором низкого ответа на стандартную терапию (5-АСК, кортикостероиды и иммуномодуляторы). Более того, мультипараметрический анализ показал, что низкие уровни разветвленных N-гликанов и высокие уровни С-реактивного белка во время постановки диагноза действуют как независимые предикторы отсутствия ответа на стандартную терапию [61].

В свою очередь, применение лишь симптоматического контроля за течением ЯК не позволяет достичь заживления слизистой оболочки [62]. Несмотря на улучшение качества оказания помощи больным с ЯК, частота случаев колэктомии не снизилась за 10-летний период, что подчеркивает необходимость поиска новых терапевтических стратегий.

Программа Выбора терапевтических мишеней при ВЗК (STRIDE) была инициирована Международной организацией по изучению ВЗК (IOIBD) в 2013 году и ориентирована на клиническую практику в соответствии с принципами научно-обоснованного экспертного консенсуса. Для повышения качества ведения пациентов с ВЗК эксперты утвердили положения, определяющие терапевтические цели и конечные точки в алгоритме лечения и назвали предложенную концепцию “treat to target” (T2T), «лечение до цели». В 2021 году эксперты STRIDE-II обновили первые рекомендации 2015 года (STRIDE-I) и предложили рассматривать клинический ответ и клиническую ремиссию в качестве промежуточной цели, отметив, что клинический ответ или ремиссия недостаточны для того, чтобы их использовать в качестве долгосрочных целей лечения. Нормализация С-реактивного белка и фекального кальпротектина – это промежуточные мишени в лечении ВЗК. Если у больного не удается достигнуть нормализации этих показателей в процессе лечения, то следует подумать о замене лекарственных препаратов. Эндоскопическая ремиссия по данным сигмоскопии или колоноскопии – это долгосрочная цель, альтернативой при БК может быть капсульная эндоскопия и балонная

энтероскопия. Гистологическая ремиссия все еще не является мишенью лечения ни ЯК, ни БК, тем не менее при ЯК она может быть использована в качестве дополнения к эндоскопической ремиссии. Трансмуральное заживление не является целью лечения ни БК, ни ЯК, но при БК его следует использовать в качестве дополнения к эндоскопической ремиссии [63]. По данным исследования 2019 года, продемонстрировано, что пациенты

имели меньшую вероятность прогрессирования заболевания в течение последующих 3 лет, при регулярном мониторинговании биомаркеров ВЗК и соответствующей коррекции терапии в первый год курации. Однако, многие клиницисты продолжают вести пациентов с ВЗК ориентируясь лишь на контроль симптомов, поэтому повсеместное внедрение стратегии T2T остается крайне актуальным вопросом [64].

Заключение

Прецизионная медицина – это понятие, которое включает в себя и предиктивную и персонализированную медицину, учитывает влияние факторов окружающей среды, генетического полиморфизма и образа жизни на каждого человека. С увеличением доступных вариантов лечения потребность в прецизионной медицине при ВЗК становится первостепенной. Несмотря на значительный прогресс

в медицине в целом, до реализации принципов прецизионной медицины в области ВЗК еще предстоит пройти долгий путь. В будущем, расширение палитры современных биомаркеров позволит более точно прогнозировать развитие и исходы заболевания, что положительно повлияет на совершенствование диагностических и терапевтических подходов.

Литература | References

- Shcherbo, S. N. Shcherbo, D. S. (2019), "Laboratory diagnostics as a basis for 5P medicine", *Bulletin of RSMU*, no. 1, p. 5–12. DOI: 10.24075/brsmu.2018.095
Щербо С. Н., Щербо Д. С. Лабораторная диагностика как основа медицины 5П // Вестник РГМУ. – 2019. – № 1. – С. 5–14.
- Baranov V. S. Evolution of predictive medicine. Old ideas and new entities. *Medical Genetics*. 2017; vol. 16, no. 5, pp. 4–9. (In Russ.)
Баранов В. С. Эволюция предиктивной медицины. Старые идеи, новые понятия // Медицинская генетика. – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 4–9.
- Grens K. FDA to 23 and Me: Stop marketing kits. *The Scientist*. November 26, 2013. <https://www.the-scientist.com/the-nutshell/fda-to-23andme-stop-marketing-kits-38354>
- Usova E. V., Popovich M. V., Manyshina A. V., Drakkin O. M. Responsibility of citizens Beginning health (research in the focus group). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021, Vol. 24 Issue 1, p35–44. 10p. (in Russ.) Doi: 10.17116/profmed20212401135.
Усова Е. В., Попович М. В., Маньшина А. В., Драпкина О. М. Ответственность граждан за свое здоровье (исследование в фокус-группе) // Профилактическая медицина. – 2021. – Ч. 1. – Т. 24, № 1. – С. 35–43. Doi: 10.17116/profmed20212401135.
- Hood L., Auffra Muxhin B. E. y C. Participatory medicine: a driving force for revolutionizing healthcare. *Genome Med*, 2013;5(12):110. doi:10.1186/gm514
- Jain K. K. Personalized Medicine. *Terra Medica*, 2009, no. 1, pp. 4–11 (In Russ.)
Джайн К. К. Персонализированная медицина // Terra Medica. – 2009. – № 1. – С. 4–11.
- Shherbo S. N., Shherbo D. S. Personalizirovannaja medicina. [Personalized medicine]. Biological basis-Laboratory technologies. Moscow. RUDN Publ. 2016, Vol. 1–2, pp. 224–437 (In Russ.)
Щербо С. Н., Щербо Д. С. Персонализированная медицина: монография в 2 т. – Т. 1 Биологические основы. – Москва: РУДН, 2016. – 224 с.; Т. 2 Лабораторные технологии. – Москва: РУДН, 2017. – 437 с.
- U. S. Food and Drug Administration (FDA) Department of Health and Human Services. Paving the Way for Personalized Medicine FDA's: Role in a New Era of Medical Product Development. 28 october 2013. Available from: <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/10/10-28-13-Personalized-Medicine.pdf>
- König I., Fuchs O., Hansen G., et. al. What is precision medicine? *Europ Respir J*, 2017, vol. 50, no. 4, pp. 1700391. doi:10.1183/13993003.00391-2017
- Kosorok M. R., Laber E. B. Precision Medicine. *Ann Rev Stat Appl*, 2019, vol. 6, pp. 263–286. doi:10.1146/annurev-statistics-030718-105251
- Pal'cev M. A. Personificirovannaja medicina. [Personalized medicine]. *Nauka v Rossii*, 2011, vol. 1, pp. 12–17. (In Russ.) Available from: https://portalus.ru/modules/medecine/rus_readme.php?subaction=show-full&id=1407769757&archive=&start_from=&ucat=&
Пальцев М. А. Персонализированная медицина // Наука в России. – 2011. – № 1. – С. 12–17. [
- Aleekseenko S. A., Bagdasaryn A. A., Bakulin I. G., et. al. Brief algorithms of patient management at the stage of primary health. Moscow, Vidox, 2019. 20 p. (In Russ.)
Алексеев С. А., Багдасарян А. А., Бакулин И. Г., Брико Н. И., Вергазова Э. К., Гамбарян М. Г., и др. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: Пособие для врачей-терапевтов. – Москва: Видокс, 2019, 20 с.
- Jameson L., Longo J., Dan L. Precision Medicine – Personalized, Problematic, and Promising. *N Engl J Med*, 2015, vol. 70, no. 10, pp. 612–614. doi:10.1056/NEJMs1503104.
- Robinson P. N. Deep phenotyping for precision medicine. *Hum Mutat*, 2012, vol. 33, no. 5, pp. 777–780. doi:10.1002/humu.22080.
- McGrath S., Ghera D. Building towards precision medicine: empowering medical professionals for the next revolution. *BMC Med Genomics*, 2016, vol. 9, no. 1, p. 23. doi:10.1186/s12920-016-0183-8.
- Borg-Bartolo S. P., Boyapati R. K., Satsangi J., Kalla R. Precision medicine in inflammatory bowel disease:

- concept, progress and challenges. *F1000Res*, 2020, vol. 9, F1000, FacultyRev-54. doi:10.12688/f1000research.20928.1
17. Prendes-Alvarez S., Nemeroff C. B. Personalized medicine: Prediction of disease vulnerability in mood disorders. *Neurosci Lett*, 2018; vol. 669, pp. 10–13. doi:10.1016/j.neulet.2016.09.049.
 18. Mayeux R. Biomarkers: Potential uses and limitations. *NeuroRx*, 2004, vol. 1, no. 2, pp. 182–188. doi:10.1602/neurorx.1.2.182.
 19. Livzan M. A., Makeikina M. A. Inflammatory bowel diseases: modern aspects of diagnosis and treatment. *Gastroenterology. Application to the journal CONSILIUM MEDICUM*, 2010, no. 2, pp. 60–65. (In Russ.)
Ливзан М. А., Макейкина М. А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения // Гастроэнтерология. Приложение к журналу CONSILIUM MEDICUM. – 2010. – № 2. – С. 60–65. [
 20. Ungaro R., Mehandru S., Allen P. B., Peyrin-Biroulet L., Colombel J.-F. Ulcerative colitis. *Lancet*, 2017, vol. 389, no. 10080, pp. 1756–1770. doi:10.1016/S0140-6736(16)32126-2
 21. Santos M. P. C., Gomes C., Torres J. Familial and Ethnic Risk in Inflammatory Bowel Disease. *Ann Gastroenterol*, 2018, vol. 31, no. 1, pp. 14–23. doi:10.20524/aog.2017.0208
 22. Chen G., Lee S. H., Brion M. A., Montgomery G. W., et al. Estimation and partitioning of (co)heritability of inflammatory bowel disease from GWAS and immunochip data. *Hum Mol Genet*, 2014, vol. 23, no. 17, pp. 4710–4720. doi:10.1093/hmg/ddu174
 23. Jostins L., Ripke S., Weersma R. K., et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2012, vol. 491, no. 7422, pp. 119–124. doi:10.1038/nature11582
 24. Liu J. Z., Sommeren S. V., Huang H., Ng S. C., Alberts R., Takahashi A., et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*, 2015, vol. 47, no. 9, pp. 979–986. doi:10.1038/ng.3359
 25. Luo Y., de Lange K. M., Jostins L., Moutsianas L., Randall J., Kennedy N. A. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7. *Nat Genet*, 2017, vol. 49, no. 2, pp. 186–192. doi:10.1038/ng.3761
 26. Huang H., Fang M., Jostins L., et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature*, 2017, vol. 547, no. 7662, pp. 173–178. doi:10.1038/nature22969
 27. Makeikina M. A., Livzan M. A. Genetic prognostic factors for the course of non-specific ulcerative colitis. *Practical medicine*, 2012, vol. 9, no. 65, pp. 133–136. (In Russ.)
Макейкина М. А., Ливзан М. А. Генетические прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита // Практическая медицина. – 2012. – Т. 9. – № 65. – С. 133–136.
 28. Cleynen I., Boucher G., Jostins L., et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*, 2016, vol. 387, no. 10014, pp. 156–167. doi:10.1016/S0140-6736(15)00465-1.
 29. Goyette P., Boucher G., Mallon D., et al. High-density mapping of the MHC identifies a shared role for HLA-DRB1*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis. *Nat Genet*, 2015, vol. 47, no. 2, pp. 172–179. doi:10.1038/ng.3176
 30. Ventham N. T., Kennedy N. A., Nimmo E. R., Satsangi J. Beyond Gene Discovery in Inflammatory Bowel Disease: The Emerging Role of Epigenetics. *Gastroenterology*, 2013, vol. 145, no. 2, pp. 293–308. doi:10.1053/j.gastro.2013.05.050
 31. Koizumi K., Alonso S., Miyaki Y., et al. Array-based identification of common DNA methylation alterations in ulcerative colitis. *Int J Oncol*, 2012, vol. 40, no. 4, pp. 983–994. doi:10.3892/ijo.2011.1283
 32. Häslér R., Feng Z., Bäckdahl L., et al. A functional methylome map of ulcerative colitis. *Genome Res*, 2012, vol. 22, no. 11, pp. 2130–2137. doi:10.1101/gr.138347.112
 33. Cooke J., Zhang H., Greger L., et al. Mucosal Genome-wide Methylation Changes in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, vol. 18, no. 11, pp. 2128–2137. doi:10.1002/ibd.22942
 34. Tahara T., Shibata T., Nakamura M., et al. Effect of MDR1 gene promoter methylation in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med*, 2009, vol. 23, no. 4, pp. 521–527. doi:10.3892/ijmm_00000160
 35. Tahara T., Shibata T., Nakamura M., et al. Promoter methylation of protease-activated receptor (PAR2) is associated with severe clinical phenotypes of ulcerative colitis (UC). *Clin Exp Med*, 2009, vol. 9, no. 2, pp. 125–130. doi:10.1007/s10238-008-0025-x
 36. Paramsothy S., Rosenstein A. K., Mehandru S., Colombel J. F. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immuno*, 2018, vol. 11, no. 6, 1558–1570. doi:10.1038/s41385-018-0050-3
 37. Loukia G. T., Kazuhiro I., Jonathan J. P., Ian M. A., Neville P. Differential patterns of histone acetylation in inflammatory bowel diseases. *J Inflamm (lond)*, 2011, vol. 8, no. 11, p. 1. doi:10.1186/1476-9255-8-1
 38. Singh S., George J., Boland B. S., Casteel N. V., Sandborn W. J. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*, 2018, vol. 12, no. 6, pp. 635–643. doi:10.1093/ecco-jcc/jyy004
 39. Wu F., Zikusoka M., Trindade A., Themistocles D., Mary L. H., Bayless T. M., et al. MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptide-2 alpha. *Gastroenterology*, 2008, vol. 135, no. 5, pp. 1624–1635. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.068
 40. Wu F., Zhang S., Dassopoulos T., et al. Identification of microRNAs associated with ileal and colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, vol. 16, no. 10, pp. 1729–1738. doi:10.1002/ibd.21267
 41. Wu F., Guo N. J., Tian H., et al. Peripheral blood microRNAs distinguish active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, vol. 17, no. 1, pp. 241–250. doi: 10.1002/ibd.21450
 42. Lee J. C. Predicting the course of IBD: light at the end of the tunnel? *Dig Dis*, 2012, vol. 30, no. 1, pp. 95–99. doi:10.1159/000341132
 43. Belousova E. A., Abdulganieva D. I., Alexeeva O. P., et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–463. (In Russ.) Doi:10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463
Белюсова Е. А., Абдулганиева Д. И., Алексеева О. П., и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения

- воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 18. – № 5. – С. 445–463. [
44. Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Khalif I. L., et. al. Clinical guide of russian association of gastroenterology and russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of crohn's disease. *Koloproktologija*, 2017, vol. 2, no. 60, pp. 7–29. (In Russ.) doi:10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29
Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Халиф И. Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона // Колопроктология. – 2017. – Т. 2, № 60. – С. 7–29.
 45. Travis S. P. L., Farrant J. M., Ricketts C., et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*, 1996, vol. 38, no. 6, pp. 905–910. doi:10.1136/gut.38.6.905
 46. Colombel J-F., Panaccione R., Bossuyt P., et. al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2017, vol. 390, no. 10114, pp. 2779–2789. doi:10.1016/S0140-6736(17)32641-7
 47. Heida A., Park K. T., Rhee P. F. Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. *Inflam Bowel Dis*, 2017, vol. 23, no. 6, pp. 894–902. doi:10.1097/MIB.0000000000001082
 48. Florin T. H. J., Paterson E. W. J., Fowler E. V., Radford-Smith G. L. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scan J Gastroenterol*, 2006, vol. 41, no. 3, pp. 306–311. doi:10.1080/00365520500217118
 49. Osipenko M. F., Livzan M. A., Skalinskaja M. I., Lia-liukova E. A. Fecal calprotectin concentration in the differential diagnosis of bowel diseases, 2015, vol. 87, no. 2, pp. 30–33. (In Russ.)
Осипенко М. Ф., Ливзан М. А., Скалинская М. И., Лялюкова Е. А. Концентрация фекального кальпроктетина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – № 2. – С. 30–33.
 50. Ritchie S. C., Würtz P., Nath A. P., et. al. The biomarker GlycA is associated with chronic inflammation and predicts long-term risk of severe infection. *Cell Syst*, 2015, vol. 1, no. 4, pp. 1–9. doi:10.1016/j.cels.2015.09.007
 51. Dierckx T., Verstockt B., Vermeire S., Weyenbergh J. GlycA, a Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy Measure for Protein Glycosylation, is a Viable Biomarker for Disease Activity in IBD. *J Crohns Colitis*, 2019, vol. 13, no. 3, pp. 389–394. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy162
 52. Kennedy N. A., Heap G. A., Green H. D., et. al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, vol. 4, no. 5, pp. 341–353. doi:10.1016/S2468-1253(19)30012-3
 53. Mitrev N., Castele N. V., Seow C. H., et. al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, vol. 46, no. 11–12, pp. 1037–1053. doi:10.1111/apt.14368
 54. Ricciuto A., Dhaliwal J., Walters T. D., Griffiths A. M., Church P. C. Clinical Outcomes With Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Crohns Colitis*, 2018, vol. 12, no. 11, pp. 1302–1315. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy109
 55. Dean L., Pratt V., McLeod H., Rubinstein W., Dean L., Kattman B., et. al. Azathioprine Therapy and TPMT and NUDT15 Genotype. *Medical Genetics Summaries*, 2012, sep. 20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100661/>
 56. Boer N. K. H., Peyrin-Biroulet L., Jharap B., et. al. Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease: New Findings and Perspectives. *J Crohns Colitis*, 2018, vol. 12, no. 5, pp. 610–620. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx181
 57. Pereira M. S., Maia L., Azevedo L. F., et. al. A [Glyco] biomarker that Predicts Failure to Standard Therapy in Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis*, 2019, vol. 13, no. 1, pp. 39–49. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy139
 58. Chambrun G. P., Peyrin-Biroulet L., Lémann M., Colombel J-F. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, vol. 7, no. 1, pp. 15–29. doi:10.1038/nrgastro.2009.203
 59. Fumery M., Singh S., Dulai P. S., Gower-Rousseau C., Peyrin-Biroulet L., Sandborn W. J. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: A systematic review. *Clini Gastroenterol Hepatol*, 2018, vol. 16, no. 3, pp. 343–356. doi:10.1016/j.cgh.2017.06.016
 60. Turner D., Ricciuto A., Lewis A., et. al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*, 2021, vol. 161, no. 5, pp. 1570–1583. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031
 61. Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B. E., Reinisch W., Bemelman W., Bryant R. V., et. al. Selecting Therapeutic targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *The Am J Gastroenterology*, 2015, vol. 110, no. 9, pp. 1324–1338. doi:10.1038/ajg.2015.233
 62. Arijis I., Hertogh G. D., Lemmens B., et. al. Effect of vedolizumab (anti-alpha4beta7-integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC. *Gut*, 2018, vol. 67, no. 1, pp. 43–52. doi:10.1136/gutjnl-2016-312293
 63. Yzet C., Ungaro R., Bossuyt P., et. al. OP35 Endoscopic and deep remission at 1 year prevents disease progression in early Crohn's disease: Long-term data from CALM. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2019, vol. 13, S024–S025. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy222.032
 64. Bryant V. R., Costello P. S., Schoeman S., et. al. Limited uptake of ulcerative colitis "treat to target" recommendations in real-world practice. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33, no. 3, pp. 599–607. doi:10.1111/jgh.13923