



Новые возможности в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника

Першко А. М., Гриневич В. Б., Иванюк Е. С.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», МО РФ, (ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия)

Для цитирования: Першко А. М., Гриневич В. Б., Иванюк Е. С. Новые возможности в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;217(9): 13–19. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-13-19

✉ Для переписки:
**Иванюк
Елена Сергеевна**
gastroperm
@gmail.com

Першко Анатолий Михайлович, д.м.н., профессор, вторая кафедра (терапии усовершенствования врачей)
Гриневич Владимир Борисович, д.м.н., профессор, заведующий второй кафедрой (терапии усовершенствования врачей)
Иванюк Елена Сергеевна, к.м.н., вторая кафедра (терапии усовершенствования врачей)

Резюме

Изучение воспалительных заболеваний кишечника характеризуется динамичностью и новыми открытиями. Расшифрованы тонкие и новые механизмы участия в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника генетических и внешнесредовых факторов, а также появились новые классы лекарственных препаратов, позволяющих воздействовать на многие звенья воспалительного процесса. Однако парадоксальность ситуации заключается в том, что чем больше новейших достижений и открытий в области биологии и медицины, тем больше становится «серых пятен» в нашем понимании патогенеза и подходов к терапии этой категории пациентов. При этом фундаментальные проблемы ВЗК, касающиеся снижение риска хирургических вмешательств и восстановления качества жизни пациентов до популяционного уровня, далеки от своего разрешения.

В статье обсуждаются новые методические подходы к терапии пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника с применением новых классов цитостатиков и гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, препараты биологической терапии, цитостатики, гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы роста

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-13-19>

New opportunities in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases

A. M. Pershko, V. B. Grinevich, E. S. Ivanyuk

S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, (6, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, Russia)

For citation: Pershko A. M., Grinevich V. B., Ivanyuk E. S. New opportunities in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;217(9): 13–19. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-13-19

✉ *Corresponding author:*

Elena S. Ivanyuk
gastroperm
@gmail.com

Anatoli M. Pershko, MD, professor, second department of therapy for advanced medical training.

Vladimir B. Grinevich, MD, professor, Head of the second department for advanced medical training; *SPIN*: 1178–0242, *Scopus Author ID*: 7005167197, *ORCID*: 0000–0002–1095–8787

Elena S. Ivanyuk, PhD(Med), second department of therapy for advanced medical training; *ORCID*: 0000–0002–2785–6699

Summary

The study of inflammatory bowel disease is characterized by dynamism and new discoveries. Subtle and new mechanisms of participation of genetic and environmental factors in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases have been deciphered, as well as new classes of drugs have appeared that allow influencing many parts of the inflammatory process. However, the paradox of the situation lies in the fact that the more recent advances and discoveries in the field of biology and medicine, the more “gray spots” become in our understanding of the pathogenesis and approaches to the treatment of this category of patients. At the same time, the fundamental problems of IBD, related to reducing the risk of surgical interventions and restoring the quality of life of patients to the population level, are far from being resolved. The article discusses new methodological approaches to the treatment of patients with inflammatory bowel diseases using new classes of cytostatics and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn’s disease, biological therapy drugs, cytostatics, granulocyte-macrophage colony stimulating factors

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым традиционно относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), остаются одной из самых сложных и востребованных для понимания проблем современной гастроэнтерологии. Парадоксальность ситуации заключается в том, что чем больше новейших достижений и открытий в области биологии и медицины, тем больше «серых пятен» в нашем понимании патогенеза и подходов к терапии. При этом фундаментальные проблемы ВЗК, касающиеся снижение риска хирургических вмешательств и восстановления качества жизни пациентов до популяционного уровня, далеки от своего разрешения. Такое состояние дел обусловлено, по

меньшей мере, тремя важнейшими обстоятельствами. Во-первых, становится очевидным, что ЯК, как и БК, это гетерогенные группы заболеваний с различными иммунопатологическими механизмами, определяющими клинический фенотип и тяжесть течения заболевания (1). Во-вторых, отсутствием «чувствительных» и «специфических» прогностических критериев прогноза, затрудняющими проведение персонализированной терапии. И, в третьих, низкой эффективностью и множественными побочными эффектами современной медикаментозной терапии. Становится очевидным, что необходим поиск принципиально новых подходов в диагностике и лечении этих заболеваний.

Механизмы патогенеза

В исторической ретроспективе ВЗК всегда рассматривались как заболевания с генетической предрасположенностью. Это подтверждалось наличием семейной распространенности ЯК и БК, уровнем генетической конкордантности близнецов и этническими различиями восприимчивости к этим заболеваниям. Именно исследования пар близнецов послужили сильнейшим толчком к дальнейшим

генетическим исследованиям при этих заболеваниях. Было установлено, что у монозиготных близнецов при БК фенотипическая конкордантность наблюдается у 50–75% случаев, а относительный риск развития заболевания в 800 раз выше по сравнению с общей популяцией (16). При ЯК фенотипическая конкордантность у монозиготных близнецов встречается реже (у 10–20%), что

подчеркивает роль факторов окружающей среды в восприимчивости к этому заболеванию. При этом относительный риск развития БК у родственников первой степени родства повышается в 5–35 раз, и при ЯК – в 10–15 (38).

Завершение проекта геном человека ознаменовалось открытием более 235 генетических модификаций с повышенным риском ВЗК (12, 18, 27, 28). Одним из самых ярких результатов представленных работ заключался в том, что 110 измененных генетических локусов являлись общими для ЯК и БК и только 30 – непосредственно ассоциировались с БК и 23 – с ЯК (8, 43). Это подтверждает тот факт, что наследственная предрасположенность по БК может приводить к повышенному риску возникновения ЯК, и наоборот. Тем не менее, некоторые локусы восприимчивости оказались довольно уникальными для БК и ЯК. Например, NOD-подобные рецепторы (NOD2), полиморфизм генов *интеллектинов* (ITLN1) и аутофагии (ATG16L1 и IRGM) оказались высокоспецифичными для БК. В свою очередь полиморфизм локусов, связанных с регуляторными путями (IL10 и ARPC2), функцией кишечных эпителиальных клеток (ECM1) и нарушениями процессов убиквитинирования достоверно сочетались с развитием ЯК. Более того, некоторые ассоциации в области HLA достоверно ассоциировались с ЯК по сравнению с БК (15, 43). Другой непосредственный и ожидаемый вывод – 70% генных полиморфизмов, выявляемых при ВЗК, ассоциировались с другими аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, включая туберкулез, лепру и первичные иммунодефициты (ПИД). Распределение ассоциаций между различными иммуноопосредованными заболеваниями подразумевает тот факт, что между ними существуют общие иммунопатологические механизмы, а экологические (эпигенетические) факторы, возможно, определяют не только конкретное заболевание, но и его фенотип. Особый интерес представляют результаты исследований взаимосвязи между первичными нарушениями иммунитета (ПИД) и ВЗК. Общеизвестно, что определенный спектр ПИД может представлять собой ВЗК-подобный фенотип в качестве начального проявления заболевания. Принято считать, что это гетерогенная группа из более чем 330 различных расстройств с примерно 300 генами. Международный союз иммунологических обществ (IUIS) признает 9 фенотипических групп ПИД (6, 8). На сегодняшний день открыто только несколько моногенных дефектов, которые приводят к преобладающему фенотипу ВЗК в педиатрической популяции, включая ADAM17, IL10, IL10RA, IL10RB, GUCY2C, ИЛ- 21, LRBA, TTC7A и XIAP. У старших возрастных групп пациентов ВЗК отмечается полигенный тип наследственной предрасположенности с заметным обогащением генами ПИД. Гены, участвующие в этом перекрытии, коррелируют с пониженными уровнями циркулирующих Т-клеток (ADA, CD40, TAP1/2, NBS1, BLM, DNMT3B) или таких как Th17 (STAT3), памяти лимфоцитов (SP110) или регуляторных Т-клеток (STAT5). Текущий консенсус считает, что около 20–25% генетических дефектов, лежащих в основе ПИД, могут проявляться воспалением кишечника.

При этом процент пациентов с генетически диагностированным ПИД-фенотипом ЯК или БК варьирует между медицинскими центрами в зависимости от направленности медицинских исследований и колеблется от 5% до 31% (3, 5, 19, 21, 35). Это новое понимание ПИД позволяет более эффективно идентифицировать подгруппы пациентов с ВЗК и, следовательно, направлять стратегии лечения к персонализированной медицине (36).

Поиск аномальных белков, индуцируемых геномом, позволил также приблизиться к пониманию важнейших патофизиологических механизмов, лежащих в основе ВЗК. Ими явились: дефекты эпителиального барьера (PTPN22), нарушения врожденного распознавания и реакций на микробиоту (CARD9, IRGM, NOD2), измененные процессы аутофагии (ATG16L1 и IRGM), дисрегуляция Т-хелперов 17 типа (JAK2, IRF4, IL23R, STAT3) в адаптивных иммунных реакциях и др.

В последние десятилетия возникло новое направление в изучение иммуноопосредованных заболеваний – генетика сложных заболеваний. Его суть заключается в изучении клинико-генетических вариантов в рамках единой нозологической формы, при которой множественные генетические дефекты, каждый из которых дает небольшие клинические эффекты (отношение шансов [OR] < 1,20), однако в совокупности определяют клинический фенотип заболевания (25). Основное требование к результатам этих исследований – возможность воспроизведения в последующих исследованиях. Было установлено, что генетические вариации в зародышевой линии IL23R, IL12B, JAK2 и STAT3 ассоциировались с восприимчивостью к воспалительным заболеваниям кишечника, что согласуется с недавно описанной ролью передачи сигналов IL23 и клеток Th17 в патогенезе заболевания. Подтверждена роль генов, участвующих в процессах распознавания бактерий, в частности, NOD2 и генов аутофагии ATG16L1 и IRGM при БК. В свою очередь, полиморфизмы генов IL10 и ECM1 ассоциировались с развитием ЯК. Общеизвестно, что ИЛ-10 выполняет множество противовоспалительных и иммунорегуляторных функций и может продуцироваться различными регуляторными подгруппами Т-клеток, В-клеток, дендритных клеток и др. (4, 31). В свою очередь, продукт гена ECM1 (хромосома 1) предоставляет собой инструкцию по созданию белка, который содержится в большинстве тканей внеклеточного матрикса и представляет сложную решетку, образующуюся в пространстве между клетками. Кроме того, продукт гена ECM1 может связываться с многочисленными структурными белками и принимать участие в росте и созревании клеток, а также может регулировать образование кровеносных сосудов (ангиогенез).

В этом контексте представляются чрезвычайно важными результаты исследований Международного консорциума IBD Genetics (10), представившего предварительные данные фенотипирования 29 828 пациентов с ВЗК, из них 16 902 пациентов с БК и 12 597 – с ЯК, в котором использовались данные иммуночипа для определения генетических факторов, прогнозирующих фенотип

заболевания. Было установлено, что измененные генетические локусы NOD2, HLA и MST1 (3p21) были связаны с фенотипами воспалительного заболевания кишечника, в основном с локализацией поражений, которые оставались фиксированным на протяжении многих лет (медиана наблюдения около 10 лет). Так, генетические вариации NOD2 и HLA достоверно ассоциировались с клиническим фенотипом и тяжестью заболевания, соответственно, при БК и ЯК, а полиморфизм гена MST1 был связан с поражением толстой кишки при БК. При этом следует

также отметить, что идентифицировалось лишь небольшое количество пациентов с неопределенными генетическими профилями риска, которые значительно чаще имели пересмотренный диагноз после последующего наблюдения. Представляет интерес тот факт, что продукт гена MST1 является специализированным белком, стимулирующим функцию макрофагов. Это предоставляет действительно новые и важные сведения о патогенезе БК и открывает множество привлекательных целей для разработки будущих терапевтических средств.

О новой классификации

По современным представлениям, все многообразие иммуноопосредованных заболеваний (ИОЗ) в зависимости от преобладающих механизмов патогенеза подразделяется на две основные категории: аутоиммунные, в развитии которых основное значение приобретает активация приобретенного иммунитета, и аутовоспалительные – ассоциированные с реакциями врожденного иммунитета. Отдельную группу пациентов представляют ПИД с фенотипом ВЗК, поскольку подходы к терапии у этих пациентов несколько разнятся по сравнению с пациентами с ВЗК, а пересадка костного мозга в ряде случаев может приводить к полному излечению. Первые гипотезы о роли врожденной иммунной системы в поддержании здоровья и защиты от инфекционных заболеваний были предложены Ильей Ильичем Мечниковым (1845–1916), российским ученым, работающим в лаборатории Луи Пастера и заложившим основы теории фагоцитоза. В 1908 году автор за помощь в создании клеточной и гуморальной иммунологии получает Нобелевскую премию. К сожалению, в дальнейшем И. И. Мечников был подвергнут необоснованной критике со стороны своих коллег, полагавших, что дни фагоцитоза в современной иммунологии сочтены. И вот уже две независимые группы исследователей (32, 34) полагают, что болезнь Крона – первое полигенное заболевание с генетически определенным аутовоспалительным компонентом. По аналогии с теорией великого мыслителя эпохи Возрождения Иммануила Канта «вещь в себе», суть аутовоспалительных заболеваний можно обозначить как «воспаление в себе». И для того, чтобы понять причину и механизмы его возникновения, необходимо изучить его внутренний смысл: причинный ген и кодируемый им продукт, определяющий это воспаление. Общеизвестно, что NOD2 и гены аутофагии (ATG16L1 и IRGM) представляют собой

важнейшие компоненты врожденной иммунной системы. Первые из них – служат внутриклеточными сенсорами для бактерий, а вторые – ответственные за внутриклеточный клиренс патогенов. Вышеуказанные гены экспрессируются в кишечном эпителии, клетках Панета и тканевых макрофагах. Установлено, что полиморфизмы этих генов сопровождаются повышенной кишечной проницаемостью, составляющей основу ВЗК, и нарушением спектра синтеза антимикробных пептидов клетками Панета, за счет чего и формируется своеобразный локальный дисбиоз, провоцирующий иммунную систему кишечника (24). В свою очередь, кишечные макрофаги, изолированные от пациентов с болезнью Крона и несущие измененные аллели этих генов, продуцируют повышенные уровни провоспалительных цитокинов, включая TNF α , и IL-1 β и IL-6 (23, 29, 41). Дендритные клетки пациентов БК с полиморфизмами NOD2 и ATG16L1 дефектны не только в индукции аутофагии, но и презентации антигенов МНС класса II (11). В этом, по-видимому, и заключаются принципиальные отличия аутовоспалительных от аутоиммунных заболеваний, при которых основную роль в инициации воспаления играют скорее всего внешнесредовые факторы.

Формальное признание аутовоспаления имеет значение для лучшего клинического понимания таргетной терапии иммуноопосредованных заболеваний. Например, антицитокиновая терапия против ИЛ-16 (анакинра) особенно эффективна при аутовоспалительных заболеваниях, равным образом, как и анти-ФНО препараты. С другой стороны, стратегии нацеливания на лимфоциты особенно эффективны при аутоиммунных заболеваниях. Наконец, цитокиновая блокада заболеваний с сильной аутовоспалительной основой может усугубить или ускорить аутоиммунные заболевания.

Современная терапия

В качестве препаратов базисной терапии используются производные 5-аминосалициловой кислоты. На рынке их 4 группы и все они позиционируются как препараты с одинаковой эффективностью. Для контроля активности заболевания показаны системные глюкокортикостероиды. Доступность и дешевизна делают их весьма привлекательными среди пациентов. Принципиальное значение имеет

не столько выбор препарата, сколько доза и его продолжительность терапии. Эти схемы лечения нами предложены еще в 2000 г. (1) и нашли свое отражение в последующих рекомендациях ЕССО с 2017 г. Однако, как показывает наша практика, системные ГКТ эффективны только при первой атаке и последующих 2–3 рецидивах заболевания с последующей высокой частотой развития

гормонорезистентности и гормонозависимости. Преодолеть эти состояния, которые встречаются примерно у 38–42% пациентов с тяжелыми атаками ВЗК (30), по-прежнему, представляет собой сложную терапевтическую проблему. В качестве возможных решений обсуждаются назначение инфликсимаба и/или циклоспорина (но только при ЯК). Ранее мы сообщали о высокой эффективности пульс-терапии метипредом и циклофосфамидом при острых формах ЯК (2), что подтверждается и результатами исследований других авторов (17, 39). В частности, Schmidt С. и соавт. (2006) было установлено, что назначение циклофосфамида в дозе 750 мг внутривенно 1 раз в неделю (в среднем 4 инфузии) в комбинации с азатиоприном или метотрексатом позволяет достичь клиническую ремиссию у 13 из 16 пациентов (81%) в течение 8 недель. При этом индекс активности болезни Крона уменьшился с 294 до 111 (средняя медиана значений) и ремиссия заболевания сохранялась в течение 19 месяцев.

Традиционные иммуносупрессанты: азатиоприн, меркаптопурин и метотрексат главным образом показаны при непрерывном хроническом течении заболевания и/или развитии осложнений гормональной терапии. Главный недостаток – медленное развитие клинического эффекта. Вместе с тем, их назначение позволяет у $\frac{2}{3}$ пациентов индуцировать и поддерживать клиническую ремиссию, однако еще одной трети потребуются препараты биологической терапии. Наш клинический опыт свидетельствует о более скромных результатах терапии, возможно из-за того, что не всегда терапия проводилась под контролем уровня препарата в крови.

Сейчас учёные всего мира тестируют лекарственные препараты, которые смогут направленно воздействовать на процессы аутофагии при ВЗК (33). Это фундаментальным образом может изменить наш подход к лечению пациентов с ЯК и БК. Управление уровнями кишечной аутофагии при БК является интригующим терапевтическим вариантом, поскольку несколько препаратов, усиливающих процессы аутофагии, в клинической практике уже используются. К примеру, сиролимус применяется в качестве иммунодепрессанта после трансплантации солидных органов, а стенты, выделяющие сиролимус, отличаются низкой частотой рестенозов после стентирования коронарных артерий. В литературе описано клиническое применение сиролимуса у пациента с тяжелой формой БК, что привело к заметному и стойкому улучшению симптомов и эндоскопических проявлений (7). В эксперименте было продемонстрировано, что рапамицин так же эффективен, как и циклоспорин, в уменьшении экспериментального хронического колита, индуцируемого тринитрохлорбензолом.

На сегодняшний день в РФ зарегистрировано 3 группы препаратов биологической терапии и тофацитиниб для лечения ЯК. Факт удивительный, несмотря на разные механизмы действия, все они обладают примерно сходной эффективностью. У биологически наивных пациентов при среднетяжелом и тяжелом течении эндоскопическую ремиссию удается достичь примерно у 35–40% случаев (40). У биологически не наивных и при тяжелом

течении – только у 20%. И после нескольких неудач, единственной альтернативой является терапия двумя препаратами биологической терапии. И здесь не более 29% (42). Что же касается частоты достижения безлекарственной ремиссии, то во временном лаге 8–10 лет это всего лишь 5–10% (9, 14). И остро стоят вопросы безопасности, как тематика отдельного и большого разговора. Более того, препараты БАТ не только не профилактируют образование стриктур, но и ряде случаев способствуют их развитию, что подтверждается результатами наших исследований.

Общеизвестно, что в реализации воспалительного каскада при ЯК и БК принимают участие большое количество клеточных элементов и цитокинов. Это в высшей степени сбалансированный процесс, требующий скоординированного действия многих белков для обеспечения оптимальных и эффективных иммунных ответов. Ингибирование одного из этих звеньев закономерно сопровождается снижением активности воспалительного процесса, что мы и видим при использовании препаратов биологической терапии, однако развитие второй фазы воспаления, призванной обеспечить процессы регенерации, при таком лечении не наступает. Возможным решением данной проблемы могло бы быть использование макрофагальных факторов роста, клиническая эффективность которых подтверждена в ряде клинических исследований (13, 22). Другим направлением повышения эффективности терапии ВЗК, могло бы явиться использование, по аналогии с ревматологами, «якорного» препарата из группы иммунодепрессантов в зависимости от результатов генетического тестирования. Предложения раннего лечения препаратами биологической терапии с целью изменить естественное течение БК упираются в серьезную морально-этическую проблему. Популяционные исследования показывают, что примерно у 30% пациентов с БК после 1–2 атак наблюдается мягкое течение заболевания и которым никогда не требуется назначение биологической терапии.

Некоторые открытия полиморфизма генов, описанные ранее, поддаются потенциальному терапевтическому вмешательству в качестве патогенетической терапии. Так, достаточно хорошо изучена ассоциация генов OCTN1/SLC22A4 и OCTN2/SLC22A5 с риском развития БК. Варианты C1672T (SLC22A4) и G207C (SLC22A5) увеличивают риск развития БК в 2–2,5 раза у гетерозигот и в 4 раза при монозиготном состоянии. Анализ количественного признака экспрессии (eQTL) показывает, что SLC22A5 в OCTN2 сопровождается измененным синтезом белка – переносчика L-карнитина и органических катионов. Карнитин играет обязательную роль в переносе длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии для β -окисления, что имеет особое значение для энергетического метаболизма кишечного эпителия и печени (37). В эксперименте показано, что нарушение окисления жирных кислот может приводить к появлению клинических и морфологических признаков колита. Карнитин, как лекарственный препарат, представлен на отечественном рынке и широко используется в медицинской практике.

Идентификация генетических полиморфизмов NOD2 также открывает новые перспективы его потенциальной роли в клинической практике. Может ли обнаружение генетических полиморфизмов NOD2 использоваться в диагностическом процессе? Ответ, безусловно, да. Наличие клинической картины эрозивно-язвенного поражения кишечника с полиморфизмом NOD2 является веским основанием для постановки диагноза БК. Это принципиальное положение для пациентов с ВЗК, когда речь идет о необходимости проведения тотальной колонэктомии. Во-вторых, наличие мутации R702W в NOD2 увеличивает риск перианальной болезни БК. В третьих, наличие генетических полиморфизмов NOD2 позволяет с высокой вероятностью прогнозировать стенозирующую форму БК с поражением дистального отдела подвздошной кишки. При этом важно также отметить, что у подавляющего большинства людей, которые несут мутации NOD2 или даже являются гомозиготами по мутациям NOD2, БК не развивается.

Дальнейшее применение полногеномных ассоциативных исследований при БК и ЯК оказалось успешным и в построении генетической архитектуры тяжести этих заболеваний. Как результат, появились предварительные схемы с построением архитектуры тяжести и прогноза течения этих заболеваний (26), а за этим будущее, которое и будет гарантировать проведение персонализированной терапии.

Таким образом, существует острая, неудовлетворенная терапевтическая потребность в терапии ВЗК, поскольку многие из существующих методов лечения ограничены низкой эффективностью, неприемлемыми побочными эффектами и плохой переносимостью пациентами. Предлагаемая новая парадигма в диагностике и лечении ВЗК, которая основывается на расширении возможностей более точной диагностики (генетика, микробиом, нутригенетика и др.), приобретает новый и принципиальный смысл в диагностике и терапии этих заболеваний.

Литература | References

- Pershko A.M. [Clinical and morphological variants of nonspecific ulcerative colitis: prognosis of the course and approaches to therapy (clinical and experimental study)]. Diss... med. Science. St. Petersburg, 2000. 38 p. (in Russ.)
Першко А. М. Клинико-морфологические варианты неспецифического язвенного колита: прогнозирование течения и подходы к терапии (клинико-экспериментальное исследование). \Автоферат докт. диссертации. - СПб, 2000. - 38 с.
- Pershko A.M., Pronin I. A., Gubonina I. V. [Clinical efficacy of pulse therapy with metipred and cyclophosphamide in patients with acute forms of ulcerative colitis]. [Materials of the scientific-practical conference. Advanced medical technologies for practical healthcare]. St. Petersburg, 2008. 283 P. (in Russ.)
Першко А. М., Пронин И. А., Губонина И. В. Клиническая эффективность пульс-терапии метипредом и циклофосфамидом у больных с острыми формами неспецифического язвенного колита. \Передовые медицинские технологии практическому здравоохранению \ Материалы научно-практической конференции. - СПб, 2008. - С.283.
- Ashton J.J., Andreoletti G., Coelho T., Haggarty R., Batra A., Afzal N. A., Beattie R. M., Ennis S. Identification of Variants in Genes Associated with Single-gene Inflammatory Bowel Disease by Whole-exome Sequencing. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Oct;22(10):2317–27. doi: 10.1097/MIB.0000000000000890.
- Autschbach F., Braunstein J., Helmke B., Zuna I., Schürmann G., Niemir Z. I., Wallich R., Otto H. F., Meuer S. C. In situ expression of interleukin-10 in non-inflamed human gut and in inflammatory bowel disease. *Am J Pathol*. 1998 Jul;153(1):121–30. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65552-6.
- Oh S.H., Baek J., Kim K. M., Lee E. J., et al. Is Whole Exome Sequencing Clinically Practical in the Management of Pediatric Crohn's Disease? *Gut Liver*. 2015 Nov 23;9(6):767–75. doi: 10.5009/gnl15176.
- Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):129–143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8.
- Massey D.C., Bredin F., Parkes M. Use of sirolimus (rapamycin) to treat refractory Crohn's disease. *Gut*. 2008 Sep;57(9):1294–6. doi: 10.1136/gut.2008.157297.
- Budarf M.L., Labbé C., David G., Rioux J. D. GWA studies: rewriting the story of IBD. *Trends Genet*. 2009 Mar;25(3):137–46. doi: 10.1016/j.tig.2009.01.001.
- Casanova M.J., Chaparro M., Nantes Ó., et al; EVODIS Study Group*. Clinical outcome after anti-tumour necrosis factor therapy discontinuation in 1000 patients with inflammatory bowel disease: the EVODIS long-term study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Jun;53(12):1277–1288. doi: 10.1111/apt.16361.
- Cleynen I., Boucher G., Jostins L., Schumm L. P., et al; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; Parkes M., Vermeire S., Rioux J.D., Mansfield J., Silverberg MS., Radford-Smith G., McGovern DP, Barrett JC, Lees CW. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 2016 Jan 9;387(10014):156–67. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00465-1.
- Cooney R., Baker J., Brain O., Danis B., Pichulik T., Allan P., Ferguson D. J., Campbell B. J., Jewell D., Simmons A. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med*. 2010 Jan;16(1):90–7. doi: 10.1038/nm.2069.
- de Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, Lamb CA, et al. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2017 Feb;49(2):256–261. doi: 10.1038/ng.3760.
- Dieckgraefe B.K., Korzenik J. R. Treatment of active Crohn's disease with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Lancet*. 2002 Nov 9;360(9344):1478–80. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11437-1.
- Dohos D., Hanák L., Szakács Z., Kiss S., Párnitzky A., Erőss B., Pázmány P., Hegyi P., Sarlós P. Systematic review with meta-analysis: the effects of immunomodulator or biological withdrawal from mono- or combination therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Jan;53(2):220–233. doi: 10.1111/apt.16182.

15. Gregersen P.K., Olsson L. M. Recent advances in the genetics of autoimmune disease. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:363–91. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132653.
16. Halme L., Paavola-Sakki P., Turunen U., Lappalainen M., Farkkila M., Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2006 Jun 21;12(23):3668–72. doi: 10.3748/wjg.v12.i23.3668.
17. Hirschmann S., Atreya R., Englbrecht M., Neurath M. F. Safety and efficacy of intravenous cyclophosphamide pulse therapy in therapy refractory Crohn's disease patients. *J Physiol Pharmacol.* 2017 Feb;68(1):57–67. PMID: 28456770.
18. Jostins L., Ripke S., Weersma R. K., et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012 Nov 1;491(7422):119–24. doi: 10.1038/nature11582.
19. Kammermeier J., Drury S., James C. T., et al. Targeted gene panel sequencing in children with very early onset inflammatory bowel disease – evaluation and prospective analysis. *J Med Genet.* 2014 Nov;51(11):748–55. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102624.
20. Kammermeier J., Dziubak R., Pescarin M., Drury S., et al. Phenotypic and Genotypic Characterisation of Inflammatory Bowel Disease Presenting Before the Age of 2 years. *J Crohns Colitis.* 2017 Jan;11(1):60–69. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw118.
21. Kelsen J.R., Dawany N., Moran C. J., et al. Exome sequencing analysis reveals variants in primary immunodeficiency genes in patients with very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015 Nov;149(6):1415–24. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.006.
22. Korzenik J.R., Dieckgraefe B. K., Valentine J. F., Hausman D. F., Gilbert M. J.; Sargramostim in Crohn's Disease Study Group. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005 May 26;352(21):2193–201. doi: 10.1056/NEJMoa041109.
23. Lala S., Ogura Y., Osborne C., Hor S. Y., Bromfield A., Davies S., Ogunbiyi O., Nuñez G., Keshav S. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology.* 2003 Jul;125(1):47–57. doi: 10.1016/S0016-5085(03)00661-9.
24. Lavoie S., Conway K. L., Lassen K. G., et al. The Crohn's disease polymorphism, *ATG16L1* T300A, alters the gut microbiota and enhances the local Th1/Th17 response. *Elife.* 2019 Jan 22;8: e39982. doi: 10.7554/eLife.39982.
25. Lees C.W., Satsangi J. Genetics of inflammatory bowel disease: implications for disease pathogenesis and natural history. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 Oct;3(5):513–34. doi: 10.1586/egh.09.45.
26. Liefferinckx C., Franchimont D. Viewpoint: Toward the Genetic Architecture of Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Jun 8;24(7):1428–1439. doi: 10.1093/ibd/izy109.
27. Liu J.Z., van Sommeren S., Huang H., et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet.* 2015 Sep;47(9):979–986. doi: 10.1038/ng.3359.
28. Luo Y., de Lange K. M., Jostins L., et al. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7. *Nat Genet.* 2017 Feb;49(2):186–192. doi: 10.1038/ng.3761.
29. Maeda S., Hsu L. C., Liu H., Bankston L. A., Iimura M., Kagnoff M. F., Eckmann L., Karin M. Nod2 mutation in Crohn's disease potentiates NF-kappaB activity and IL-1beta processing. *Science.* 2005 Feb 4;307(5710):734–8. doi: 10.1126/science.1103685.
30. Malchow H., Ewe K., Brandes J. W., Goebell H., Ehms H., Sommer H., Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1984 Feb;86(2):249–66. PMID: 6140202.
31. Maynard C.L., Weaver C. T. Diversity in the contribution of interleukin-10 to T-cell-mediated immune regulation. *Immunol Rev.* 2008 Dec;226:219–33. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00711.x.
32. McGonagle D., McDermott M. F. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006 Aug;3(8): e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297.
33. Nguyen H.T., Lapaquette P., Bringer M. A., Darfeuille-Michaud A. Autophagy and Crohn's disease. *J Innate Immun.* 2013;5(5):434–43. doi: 10.1159/000345129.
34. Ogura Y., Bonen D. K., Inohara N., et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001 May 31;411(6837):603–6. doi: 10.1038/35079114.
35. Ostrowski J., Paziewska A., Lazowska I., Ambroziewicz F., et al. Genetic architecture differences between pediatric and adult-onset inflammatory bowel diseases in the Polish population. *Sci Rep.* 2016 Dec 23;6:39831. doi: 10.1038/srep39831.
36. Pazmandi J., Kalinichenko A., Ardy R. C., Boztug K. Early-onset inflammatory bowel disease as a model disease to identify key regulators of immune homeostasis mechanisms. *Immunol Rev.* 2019 Jan;287(1):162–185. doi: 10.1111/imr.12726.
37. Petermann I., Triggs C. M., Huebner C., Han D. Y., Geary R. B., Barclay M. L., Demmers P. S., McCulloch A., Ferguson L. R. Mushroom intolerance: a novel diet-gene interaction in Crohn's disease. *Br J Nutr.* 2009 Aug;102(4):506–8. doi: 10.1017/S0007114509276446.
38. Russell R.K., Satsangi J. IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004 Jun;18(3):525–39. doi: 10.1016/j.bpg.2003.12.006.
39. Schmidt C., Wittig B. M., Moser C., Zeitz M., Stallmach A. Cyclophosphamide pulse therapy followed by azathioprine or methotrexate induces long-term remission in patients with steroid-refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jul 15;24(2):343–50. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02988.x.
40. Singh S., Fumery M., Sandborn W. J., Murad M. H. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jan;47(2):162–175. doi: 10.1111/apt.14422.
41. Thein W., Po W. W., Choi W. S., Sohn U. D. Autophagy and Digestive Disorders: Advances in Understanding and Therapeutic Approaches. *Biomol Ther (Seoul).* 2021 Jul 1;29(4):353–364. doi: 10.4062/biomolther.2021.086.
42. Yang E., Panaccione N., Whitmire N., et al. Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Jun;51(11):1031–1038. doi: 10.1111/apt.15719.
43. Zhernakova A., van Diemen C. C., Wijmenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. *Nat Rev Genet.* 2009 Jan;10(1):43–55. doi: 10.1038/nrg2489.