



Современные стратегии и перспективы лечения язвенного колита

Шрайнер Е. В.^{1,2}, Хавкин А. И.^{3,4,5}, Новикова М. С.¹, Тикунов А. Ю.², Чечушков А. В.², Харахорин Р. А.¹, Тикунова Н. В.²

¹ Новосибирский Государственный Университет, ул. Пирогова, 1, Новосибирская обл., Новосибирск, 630090, Россия

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, пр. Ак. Лаврентьева, 8, Новосибирская обл., г. Новосибирск, 630090, Россия

³ ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия

⁴ «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ул. Талдомская, д. 2, Москва, 125412, Россия

⁵ ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, ул. Победы, д. 85 к.13, Белгород, 308015, Россия

Для цитирования: Шрайнер Е. В., Хавкин А. И., Новикова М. С., Тикунов А. Ю., Чечушков А. В., Харахорин Р. А., Тикунова Н. В. Современные стратегии и перспективы лечения язвенного колита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;209(1): 149–157. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-149-157

✉ Для переписки:

Хавкин

Анатолий Ильич

gastropedclin

@gmail.com

Шрайнер Евгения Владимировна, врач гастроэнтеролог, педиатр, доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета; научный сотрудник

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии; главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева МЗ РФ; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней

Новикова Мария Сергеевна, врач терапевт, ординатор

Тикунов Артем Юрьевич, научный сотрудник лаборатории геномных медицинских технологий

Чечушков Антон Владимирович, научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии

Харахорин Роман Андреевич, врач терапевт, ординатор

Тикунова Нина Викторовна, зав лаборатории молекулярной микробиологии

Резюме

При подборе тактики ведения пациентов с язвенным колитом необходим индивидуальный подход к каждому пациенту в зависимости от активности и длительности заболевания, а также от ответа на предыдущую терапию.

Хорошо известно, что кишечный микробиом оказывает глубокое влияние на патогенез воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Кишечный микробиом ВЗК в целом характеризуется сниженным видовым богатством и разнообразием, меньшей временной стабильностью, уменьшением количества полезных бактерий и увеличением болезнетворных бактерий.

Ведется поиск новых возможностей для воздействия на микробиоту, в том числе у пациентов для достижения ремиссии или предотвращения развития данной патологии. Ведь более раннее, более агрессивное ведение пациентов с использованием таргетных препаратов может кардинально изменить течение заболевания и уменьшить вероятность возникновения рецидивов, осложнений, необходимости в госпитализации и хирургического вмешательства.

Лучшее понимание микробиома кишечника человека может обеспечить инновационные цели для прогноза, лечения и даже излечения от этого актуального заболевания.

Ключевые слова: язвенный колит, лечение, микробиота, ремиссия, хронические воспалительные заболевания кишечника, виром

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: TAGPRN



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-149-157>

Modern strategies and prospects for the treatment of ulcerative colitis

E. V. Shrayner^{1,2}, A. I. Khavkin^{3,4,5}, M. S. Novikova¹, A. Yu. Tikunov², A. V. Chechushkov², R. A. Kharakhorin¹, N. V. Tikunova²

¹ Novosibirsk State University, 1 Pirogova str., Novosibirsk region, Novosibirsk, 630090, Russia

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Science, 8 Ak. Lavrentyev Ave., Novosibirsk region, Novosibirsk, 630090, Russia

³ Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, 62, B. Serpukhovskaya, Moscow, 115093, Russia

⁴ Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University Research Clinical Institute of Pediatrics, 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia

⁵ Belgorod National Research University, 85, st. Pobedy, Belgorod, 308015, Russia

For citation: Shrayner E. V., Khavkin A. I., Novikova M. S., Tikunov A. Yu., Chechushkov A. V., Kharakhorin R. A., Tikunova N. V. Modern strategies and prospects for the treatment of ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1): 149–157. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-149-157

✉ **Corresponding author:**

Anatoly I. Khavkin
gastropedclin@gmail.com

Evgenia V. Shrayner, M.D., PhD, gastroenterologist, pediatrician, docent of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty; researcher of the institute of chemical; ORCID: 0000-0003-3606-4068

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DrSci (Med), professor, head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery; chief researcher of the gastroenterology department of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Yu. Y. E. Veltishev; Professor, Chair of Pediatrics, Course of Pediatric Surgical Diseases; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Maria S. Novikova, general practitioner, resident doctor; ORCID: 0000-0002-6688-0640

Artem Yu. Tikunov, PhD, research associate, laboratory of genomic medical technology; ORCID: 0000-0001-5613-5447

Anton V. Chechushkov, M.D., PhD, research associate, laboratory of molecular microbiology; ORCID: 0000-0002-0238-4533

Roman A. Kharakhorin, general practitioner, resident doctor; ORCID: 0000-0003-3620-8464

Nina V. Tikunova, Ph.D., Sci.D., head of laboratory of molecular microbiology; ORCID: 0000-0002-1687-8278

Summary

The selecting tactics for managing patients with ulcerative colitis, an individual approach is required for each patient, depending on the activity and duration of the disease, as well as on the response to previous therapy.

It is well known that the gut microbiome has a profound impact on the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD). The IBD gut microbiome is generally characterized by reduced species richness and diversity, less temporal stability, decreased beneficial bacteria, and increased pathogenic bacteria.

A search is underway for new opportunities to influence the microbiota, the virome of patients to achieve remission or prevent the development of this pathology. After all, earlier, more aggressive management of patients using targeted drugs can dramatically change the course of the disease and reduce the likelihood of relapses, complications, the need for hospitalization and surgical intervention.

A better understanding of the human gut microbiome could provide innovative targets for prognosis, treatment, and even cure for this topical disease.

Keywords: ulcerative colitis, treatment, microbiota, remission, chronic inflammatory bowel disease, virome

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое инвалидирующее воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), которое обычно начинается в молодом возрасте, а последнее время в детском или подростковом и продолжается на протяжении всей жизни [1]. Частота и распространенность ЯК стабилизировались в регионах с высокой заболеваемостью – Западная Европа и Северная Америка и продолжает расти в регионах с низкой заболеваемостью, таких как Восточная Европа, Азия и большая часть развивающегося мира.

В настоящее время врачу-клиницисту доступно большое количество различных лекарственных средств для оптимального ведения пациентов с ЯК. Главной целью терапии является уменьшение выраженности симптомов, снижение вероятности развития осложнений, а также предупреждение обострения заболевания. В частности, с этой целью могут быть использованы следующие виды препаратов: для индукции и поддержания ремиссии (глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, биологические генно-инженерные препараты,

антибиотики, 5-аминосалициловая кислота и её производные) и для симптоматического лечения (препараты железа, средства для коррекции белково-электролитных нарушений и др.) [2]. Также в рамках данной работы будут рассмотрены лекарственные средства, которые находятся в настоящее время на разных этапах клинических исследований.

Терапию при ЯК подбирают индивидуально, в зависимости от активности заболевания, которая оценивается с помощью вычисления индекса активности. Предпочтение отдают препаратам 5-аминосалициловой кислоты, которые обладают противовоспалительной активностью и имеют широкий профиль безопасности. При высокой активности воспалительного процесса применяют глюкокортикостероиды (ГКС).

Следующим этапом является применение азатиоприна или метотрексата. Существуют данные, что терапия азатиоприном позволяет преодолеть резистентность к ГКС, а также поддержать ремиссию заболевания [3]. Основным механизмом действия азатиоприна заключается в ингибировании синтеза пурина. Азатиоприн является антагонистом гипоксантина и конкурентно взаимодействует за гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазу [4]. Этот фермент вносит вклад в формирование пуриновых нуклеотидов: трансформирует гипоксантин в инозинмонофосфат, а гуанин в гуанозинмонофосфат. Меркаптопурин и тиогуанин представляют собой активные метаболиты азатиоприна, которые встраиваются в дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), что останавливает репликацию, соответственно, деление клетки [5].

Азатиоприн хорошо всасывается после употребления внутрь, имеет низкое связывание с белками плазмы (около 30%). Достижение максимальной концентрации происходит за 1–2 часа [4]. Азатиоприн назначают внутрь с 1 мг/кг в сутки, через 6–8 недель доводят дозу до 2,5 мг/кг в сутки, длительность применения индивидуальна, но не менее 2–4 лет [2]. К недостаткам азатиоприна можно отнести медленное развитие действия (3 месяца и дольше), а также тератогенность и эмбриотоксичность. Не стоит забывать о лекарственных взаимодействиях: антимиотики, аллопуринол и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента повышают токсическое действие азатиоприна, а при сочетании с другими иммунодепрессантами возрастает риск активизации инфекционных процессов [6]. В этой связи, назначение аллопуринола может способствовать снижению дозы азатиоприна.

При непереносимости или недостаточном эффекте азатиоприна возможно назначение метотрексата, его структура аналогична фолиевой кислоте. Метотрексат ингибирует дегидрофолатредуктазу, которая косвенно отвечает за формирование пуриновых нуклеотидов, участвующих в синтезе ДНК, тем самым подавляя митоз. Угнетая активность Т- и В- лимфоцитов, а также связывание IL-1 с мембранными рецепторами, метотрексат приводит к развитию апоптоза этих клеток [7, 8]. Вводят препарат внутримышечно в дозе 25 мг еженедельно длительно. Препарат обладает достаточно хорошей

биодоступностью – 60%. Эффект насыщения наблюдается при превышении дозы свыше 80 мг [9]. Употребление пищи замедляет достижение максимальной концентрации метотрексата в крови на 20–40 минут. Связь с белками плазмы (преимущественно с альбумином) около 50–60%. Важно помнить, что метотрексат оказывает пагубное влияние на фертильность. Кумуляция возможна при приёме очень высоких доз препарата, вследствие накопления менее растворимого метаболита – гидроксиметотрексата [10].

Mesonero F. и соавторы показали, что монотерапия метотрексатом сопоставима с препаратами против фактора некроза опухоли (при их непереносимости): долгосрочная эффективность метотрексата составила 82% в течение года, 74% через два года терапии [11]. Метотрексат достаточно эффективен в индукции и поддержании ремиссии ЯК, начинает действовать в течение первых 3–4 недель, однако его противорецидивный эффект уступает азатиоприну [6]. С целью профилактики развития нежелательных явлений после приёма метотрексата следует принять фолиевую кислоту. Препараты, направленные против фактора некроза опухоли (ФНО), зачастую используют совместно с метотрексатом, так метотрексат уменьшает резистентность к инфликсимабу и адалимумабу за счёт подавления синтеза к нему антител, соответственно замедляется элиминация этого препарата [11].

При непереносимости или недостаточном ответе на ГКС, препаратами выбора становятся лекарства, направленные против фактора некроза опухоли (анти-ФНО) [12]. А при очень активном течении заболевания начинают лечение непосредственно с анти-ФНО препаратов.

Инфликсимаб является одним из первых анти-ФНО препаратов, который используется в терапии воспалительных заболеваниях кишечника. Препарат представляет собой химерный иммуноглобулин (Ig) G1, который имеет высокую аффинность как к растворимому ФНО, так и к расположенному на мембране, что с большей эффективностью уменьшает функциональную активность ФНО-альфа [13]. После применения инфлексимаба снижается концентрация провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, IL-8 и др. [12]. Он также сокращает активность металлопротеиназы, уровень молекул адгезии и острофазовых показателей крови. Суммарный эффект инфликсимаба – регресс воспалительных процессов в слизистой оболочке кишечника [14]. Индукционная терапия препаратом проводится на 0, 2 и 6-й неделях, после чего продолжают поддерживающую терапию каждые 8 недель [15]. Препарат вводят внутривенно каждые восемь недель в дозе 5–20 мг/кг длительно (годами) [13].

Отсечено, что ответ на терапию инфликсимабом может зависеть от генотипа гена IL-23. Так, при носительстве определённых аллелей может увеличиваться или уменьшаться вероятность ответа на терапию этим препаратом [14]. Препаратом выбора может выступить адалимумаб, который является рекомбинантным моноклональным антителом, чья пептидная последовательность идентична IgG1 человека, что означает большую эффективность

и меньшую вероятность развития побочных реакций [5]. Препарат вводят подкожно в дозе 80 мг. Препарат используется как для индукции ремиссии, так и для поддерживающей терапии, которую проводят длительно в дозе 40 мг каждые две недели. Адалimumаб блокирует активный центр ФНО-альфа посредством взаимодействия с p55 и p75 рецепторами [16]. Помимо анти-ФНО активности, адалimumаб снижает концентрации молекул адгезии, металлопротеиназ и IL-6, которые принимают активное участие в генерации воспаления [11]. Снижение хемотаксиса способствует уменьшению миграционной способности лимфоцитов.

В литературе описаны случаи более быстрого и стойкого ответа на терапию адалimumабом при генотипе *ATG16L1* (ТТ). Продукт этого гена связан с обработкой внутриклеточных сигналов, максимальная экспрессия белка наблюдается в энтероцитах [17]. Адалimumаб достигает максимальной концентрации в крови за 4–6 дней, биодоступность варьирует в диапазоне 60–65%. Выводится препарат из организма достаточно длительный период времени 10–20 дней [18]. Croft N. и соавторы изучили эффективность и безопасность применения адалimumаба в педиатрической практике [17]. В исследовании принимало участие достаточно большое количество пациентов – 93. Учёные обнаружили, что пациенты, получавшие адалimumаб, достигали ремиссии быстрее, более того, продолжительность ремиссии была выше у большего числа пациентов, чем в плацебо-контролируемой группе.

Пациентам со стероидорезистентностью, стероидозависимостью, непереносимостью ГКС или при возникновении рецидива через 3–6 месяцев после их отмены на фоне терапии азатиоприном или метотрексатом следует назначить биологические генно-инженерные препараты: устекинумаб или ведолизумаб. Главная цель терапии – это индукция ремиссии. В таком случае ремиссия достижима у 30% пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени [19]. Устекинумаб – это препарат на основе человеческого моноклонального антитела, которое подавляет биологическую активность IL-12 и IL-23 через белок p40. Так нарушается взаимодействие рецептора с антигенпрезентирующими клетками, прерывается каскад реакций по передаче сигнала с целью секреции цитокинов, что уменьшает активность воспалительного процесса [20].

В норме IL-12 способствует дифференцировке Th1, а IL-23 – Th17 клеток, которые ответственны за генерацию воспалительного процесса в толще слизистой оболочки кишечника. При приёме устекинумаба снижаются концентрации острофазовых показателей крови и кальпротектина в кале [21]. Применяют препарат подкожно в дозе 45 мг каждые 12 недель, после достижения ремиссии заболевания следует продолжить применение устекинумаба в качестве поддерживающей терапии [3]. Такой длительный интервал между инъекциями обусловлен продолжительным периодом полувыведения устекинумаба (около 21 дня). Препарат не следует сочетать с вакцинацией ослабленными микроорганизмами в виду развития соответствующего заболевания [21].

Наиболее селективным биологически генно-инженерным препаратом к клеткам кишечника является ведолизумаб, который представляет собой моноклональное антитело. Этот препарат взаимодействует с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином и подавляет его клеточную адгезию к адрессину-1 колоноцитов, что снижает хемотаксис Th2 клеток в слизистую оболочку кишечника [3]. Этот вид лимфоцитов ответственен за воспаление при язвенном колите. Ведолизумаб применяют в виде инфузий внутривенно в течение 30 минут в дозе 300 мг по схеме, клинический эффект следует оценивать через 14 недель [5]. Концентрация этого препарата в крови нарастает линейно с увеличением дозы, что говорит о предсказуемости эффекта и элиминации ведолизумаба. В виду длительного периода полувыведения (25 дней) снижается частота инфузий и вероятность постинъекционных осложнений [5]. Важно отметить особенности межлекарственных взаимодействий ведолизумаба. Его не следует сочетать с натализумабом, необходимо сделать минимум 12 недельный перерыв между инъекциями этих препаратов [5].

Относительно недавно разработан препарат моноклонального антитела – этролизумаб, который воздействует на $\beta 7$ интегрин. В опубликованной в 2022 году работе Danese S. и соавт. сравнили действие этролизумаба с инфликсимабом в качестве терапии пациентов со средней и тяжелой степени тяжести ЯК. Эффективность этих двух препаратов оказалась сопоставима, однако количество серьёзных нежелательных явлений при применении этролизумаба оказалось выше (16% против 10%). Данная работа – первое исследование III фазы, что требует продолжения дальнейшего изучения этого лекарственного средства, что сделает этролизумаб доступным для пациентов с язвенным колитом в ближайшее время [22].

Перспективным лекарственным средством, также проходящим III фазу клинических испытаний, является озанимод. Он конкурентно взаимодействует с сфингозин-1-фосфатными рецепторами 1 и 5 подтипов, блокируя выход активированных T-лимфоцитов из лимфоузлов, снижая их концентрацию в крови. Группой исследователей во главе с Sandborn W. была доказана его клиническая и гистологическая эффективность и безопасность [23]. К несомненным преимуществам озанимода относятся пероральный способ приёма. На данный момент препарат успешно зарегистрирован в России [24]. Этразимод – препарат с аналогичным механизмом действия, прошедший I фазу рандомизированного контролируемого исследования, который в скором времени будет доступен для пациентов с ЯК [25].

Существует альтернативный вариант терапии, который включает применение тофацитиниба. Данный препарат имеет преимущество в виде перорального способа приема. Тофацитиниб ингибирует янус-киназу, что приводит к блокаде сигналинга и подавлению провоспалительного цитокинового каскада, активирующего лимфоциты. Schreiber S. И соавт. выяснили, что под действием тофацитиниба наступает устойчивая ремиссия у пациентов с ЯК. Также этот препарат способен поддерживать ремиссию после неудачного лечения

пероральными ГКС, азатиоприном или анти-ФНО препаратами [26]. Тофацитиниб продемонстрировал быстрое начало действия со значительным снижением клинических проявлений (число дефекаций и ректальных кровотечений) в течение трех дней. Через 8 недель эндоскопическая ремиссия была достигнута у 19% пациентов (по сравнению с 8% при приеме плацебо) [27].

Все иммунодепрессанты, включая азатиоприн, метотрексат и анти-ФНО препараты, снижают активность и компетентность иммунной системы. Данный фактор может повышать риск возникновения лимфомы и различных инфекций, что может приводить к тяжелым заболеваниям, имеющим смертельный исход. Комбинированная терапия более чем одним иммунодепрессантом

значительно увеличивает вероятность индукции инфекционного процесса. В связи с этим, следует стремиться к уменьшению продолжительности применения комбинированной иммуносупрессивной терапии. С другой стороны, такая терапия показала себя наиболее эффективной, а в некоторых ситуациях единственно верной, особенно при тяжелом течении ЯК [5]. Однако для поддержания ремиссии заболевания не во всех случаях требуется назначение лекарственных средств, так как некоторые пациенты остаются в состоянии ремиссии без какой-либо терапии [3].

При сравнении с плацебо пробиотические препараты в составе комбинированной терапии увеличивают вероятность наступления клинической ремиссии на 73% [28].

Бактерии и язвенный колит

Одним из основных патологических аспектов ВЗК является избыточная реакция иммунной системы на измененную микробиоту кишечника с последующим возникновением воспалительного процесса [29, 30]. Это объясняет активный поиск терапевтических тактик помимо 5-АСК терапии, гормональных препаратов и генно-инженерной биологической терапии.

Исследования на животных моделях и людях показали, что существует стойкий дисбаланс кишечного микробиома [30, 31, 32]. Несмотря на многочисленные исследования трудно определить, являются ли эти изменения в микробиоме причиной ВЗК, или результатом воспаления после начала ВЗК. Следствие этой связи между кишечником и микробиомами заключается в том, что фармакологическая терапия, диета и другие вмешательства, направленные на хозяина, также существенно влияют на микробиоту кишечника. Большинство существующих исследований пытаются определить, является ли дисбиоз причиной или следствием воспаления, однако они имеют определенные ограничения, такие как различия в методологических подходах, включая различные методы для анализа микробиома кишечника, места отбора проб (стул/слизистая оболочка, места воспаления/не воспаления), различная активность болезни, диета и медикаментозные вмешательства. Так Fritsch J. и соавт. показали, что диета с низким содержанием жиров и высоким содержанием нерастворимых пищевых волокон снижает маркеры воспаления и дисбиоза кишечника, а также улучшает качество жизни пациентов с ЯК [33].

Хотя желудочно-кишечный тракт содержит триллионы резидентных микроорганизмов, включающих бактерии, археи, грибы и вирусы, исследования касаются в основном бактерий. Общие изменения в микробиоме пациентов с ВЗК:

1. снижение «полезных микроорганизмов», таких как *Clostridium* групп IV и XIVa, *Bacteroides*, *Suterella*, *Roseburia*, *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii*, участвующих в образовании коротко-цепочечных жирных кислот и выполняющих иммуномодулирующую функцию [34–40];

2. увеличение «условно-патогенных» бактерий- *Proteobacteria* (который включает в себя несколько потенциально патогенных родов, такие как *Escherichia*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Deulfovibrio*, *Helicobacter* включая инвазивные и прикрепляющиеся *Escherichia coli*, *Veillonellaceae*, *Pasteurellaceae*, виды *Fusobacterium* и *Ruminococcus gnavus*, а также *Fusobacterium* и *Ruminococcus gnavus*, деградирующих муцин, что увеличивает вероятность воспаления. [36];
3. снижение межвидового и внутривидового бактериального разнообразия [36].

Коррекция состава микробиоты посредством трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) стала рассматриваться как метод лечения ВЗК после убедительных доказательств эффективности данной процедуры в лечении антибиотик-резистентной клостридиальной инфекции [41, 42].

Первые положительные результаты использования трансплантации фекальной микробиоты были опубликованы в 1989 году, в ходе пересадки пациенту с ЯК, у которого спустя полгода с момента процедуры сохранялась клиническая и эндоскопическая ремиссия [41, 45].

Важно ответственно подойти к выбору доноров кала для последующей трансплантации – трансплантат может содержать патогенные микроорганизмы, которые могут нивелировать терапевтический эффект процедуры, вплоть до нанесения пациенту вреда. В 2019 году имел место инцидент в виде смертельного исхода пациента вследствие бактериемии, ассоциированной с трансплантацией кала, содержащего полирезистентные штаммы кишечной палочки [6]. Этот случай стал основанием для коррекции критериев отбора доноров материала для ТФМ.

Для снижения частоты нежелательных явлений используется трехэтапный отбор доноров:

1. Предварительный отбор – набор доноров с последующим анкетированием с целью оценки анамнеза жизни, привычек, анамнеза заболеваний
2. Формальный скрининг – оценка лабораторных показателей.
3. Окончательный скрининг – заключительный осмотр, регистрация доноров.

кишечника и патогенные состояния через взаимодействие бактериального сообщества с кишечником [55]. Вирусы, поражающие прокариотические клетки (бактерии и/или археи), составляют 90% всех вирусов, а оставшиеся 10% составляют эукариотические вирусы, поражающие растения и животных, включая человека [56]. Фаги реплицируются и размножаются в инфицированных клетках (бактерии) и впоследствии высвобождаются через разрыв клеток [56, 57]. Литический цикл изменяет пропорцию бактериальных штаммов и глубоко вовлечен в формирование бактериального сообщества кишечника.

В кишечнике многие фаги существуют в лизогенном или латентном состоянии и сохраняются в виде интегрированных профагов внутри бактерии-хозяина [58]. Этот процесс может изме-

нять либо иммуногенность бактерий, тем самым влияя на взаимодействие бактерии с хозяином, либо бактериальные функции, такие как устойчивость к антибиотикам и синтез токсинов [58].

Виром кишечника человека у здоровых людей в первую очередь различен у разных людей и стабилен во времени [55, 56]. У здоровых людей преобладают вирусы *Caudovirales* семейства *Microviridae*, латентно инфицирующие своих бактериальных хозяев и производящие мало потомства вирусов, которые могут инфицировать и убивать другие бактерии. У пациентов с ВЗК изменения в вироме кишечника выражаются в увеличении количества фагов, заражающих *Clostridiales*, *Alteromonadales* и *Clostridium acetobutylicum*, а также семейства *Retroviridae* [58].

Архейный дисбактериоз

Микробиота кишечника человека также содержит прокариоты домена Archaea. Метанпродуцирующие археи (метаногены) связаны с расстройствами желудочно-кишечного тракта и дисбактериозом. Метаногены играют важную роль в пищеварении, улучшая ферментацию полисахаридов. Количество *Methanosphaera stadtmanae* в образцах фекалий было значительно выше у пациентов с ВЗК, чем у здоровых людей. У пациентов с ВЗК выявлен значительный титр иммуноглобулина G Msp. *Stadtmanae*, что указывает на развитие аутоиммунного ответа [36].

Другое исследование продемонстрировало обратную связь между *Methanobrevibacter smithii*, которая была значительно выше у здоровых людей по сравнению с пациентами с ВЗК [59].

Хотя разнообразие архей в желудочно-кишечном тракте намного ниже, чем у бактерий, эти микроорганизмы также могут оказывать воспалительное действие, и их учет в исследованиях микробиома может иметь решающее значение для разработки оптимальных инструментов диагностики и прогноза.

Заключение

Таким образом, возможности для медикаментозной терапии язвенного колита представлены достаточно широко. Механизм действия препаратов различен, они имеют разные молекулярные мишени, однако неизменно одно – наличие иммуносупрессивного

действия. Учитывая широкомасштабные исследования, ведущиеся среди бактерий, вирусов, грибов и архей возможно в ближайшем будущем будет предложена дополнительная терапия как для достижения ремиссии, так и для предотвращения заболевания.

Работа финансировалась в рамках проекта РФФИ № 21–14–00360

The work was funded within the framework of the Russian Science Foundation project No. 21–14–00360

Литература | References

1. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):343–356.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.016.
2. Russian Gastroenterological Association; Association of Coloproctologists of Russia. Clinical guidelines for the management of patients with ulcerative colitis. 2020. 68 P. (in Russ.)
Клинические рекомендации по ведению пациентов с язвенным колитом. Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. Ассоциация колопроктологов России. – 2020–68с.
3. Rubin D., Ananthakrishnan A., Siegel C., Sauer B., Long M. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019. 114(3):384–413. doi:10.14309/ajg.000000000000152.
4. Mohammadi O, Kassim TA. Azathioprine. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31194347.
5. Raine T, Bonovas S, Burisch J et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022. 16(1):2–17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178. PMID: 34635919.
6. Mallick B., Malik S. Use of Azathioprine in Ulcerative Colitis: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2022;14(5): e24874. doi: 10.7759/cureus.24874.
7. Kononova S.V., Vakhitov T. Ya., Kudryavtsev I. V., Lazareva N.M., Sall T.S., Skalinskaya M. I., Bakulin I. G., Khavkin A. I., Sitkin S. I. Cytokine profile and immunological status of patients with ulcerative colitis. *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2021; 16(6): 52–62. (In Russ.) doi: 10.20953/1817–7646–2021–6–52–62.
Кононова С. В., Вахитов Т. Я., Кудрявцев И. В. и др. Цитокиновый профиль и иммунологический статус

- у пациентов с язвенным колитом. Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(6): 52–62. doi: 10.20953/1817-7646-2021-6-52-62.
8. Vakhitov T. Ya., Kudryavtsev I. V., Sall T. S., Lazareva N. M., Kononova S. V., Khavkin A. I., Sitkin S. I. T-helper cell subsets, key cytokines and chemokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (Part 2). *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2021; 16(1): 41–51. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2021-1-41-51.
Вахитов Т. Я., Кудрявцев И. В., Салль Т. С. и др. Субпопуляции Т-хелперов, ключевые цитокины и хемокины в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (часть 2). Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(1): 41–51. doi: 10.20953/1817-7646-2021-1-41-51
 9. Berends S., Strik A., Löwenberg M., D’Haens G., Mathôt R. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(1):15–37. doi: 10.1007/s40262-018-0676-z.
 10. Laube R., Paramsothy S., Leong R. Use of medications during pregnancy and breastfeeding for Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(3):275–292. doi: 10.1080/14740338.2021.1873948.
 11. Mesonero F., Castro-Poceiro J., Benítez J., Camps B. et al. Effectiveness and safety of methotrexate monotherapy in patients with Crohn’s disease refractory to anti-TNF- α : results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(9):1021–1029. doi: 10.1111/apt.16315.
 12. Bhattacharya A., Osterman M. Biologic Therapy for Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(4):717–729. doi: 10.1016/j.gtc.2020.08.002.
 13. Guo C., Wu K., Liang X. et al. Infliximab clinically treating ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2019;148:104455. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104455.
 14. Fatima R., Bittar K., Aziz M. Infliximab. *Treasure Island.* 2021. PMID: 29763197.
 15. Kniazev O. V., Parfenov A. I., Kagramanova A. V., et al. Long-term infliximab therapy for ulcerative colitis in real clinical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2016;88(8):46–52. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201688846-52.
Князев О. В., Парфенов А. И., Каграманова А. В., и др. Длительная терапия язвенного колита инфликсимабом в реальной клинической практике. Терапевтический архив. 2016. – № 8. – с. 46–52. doi: 10.17116/terarkh201688846-52.
 16. Watanabe K., Matsumoto T., Hisamatsu T. et al. Clinical and Pharmacokinetic Factors Associated With Adalimumab-Induced Mucosal Healing in Patients With Crohn’s Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(4):542–549. doi: 10.1016/j.cgh.2017.10.036.
 17. Croft N., Faubion W., Kugathasan S. et al. Efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with moderate-to-severe ulcerative colitis (ENVISION I): a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(8):616–627. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00142-4.
 18. Kim E. Infliximab versus Adalimumab, Which One Is Better for Ulcerative Colitis? *Gut Liver.* 2021;15(2):149–150. doi: 10.5009/gnl210098.
 19. Burri E., Maillard M., Schoepfer A. et al. Treatment Algorithm for Mild and Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: An Update. *Digestion.* 2020;101 (Suppl 1):2–15. doi: 10.1159/000504092.
 20. Stange E. Steroid-refractory ulcerative colitis: a critical review of national and international guideline recommendations. *Z Gastroenterol.* 2021;59(11):1214–1223. doi:10.1055/a-1482-9273.
 21. Guillo L., D’Amico F., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. *J Crohns Colitis.* 2021;15(7):1236–1243. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa260.
 22. Danese S., Colombel J., Lukas M. et al. Etrolizumab versus infliximab for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis (GARDENIA): a randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022. 7(2):118–127. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00294-6.
 23. Sandborn W., Feagan B., D’Haens G. et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2021;385(14):1280–1291. doi: 10.1056/NEJMoa2033617.
 24. Registration certificate LP-008283. State Register of Medicines. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4b0cd251-fac8-4ec8-bdab-83cfb78b67cd. (Access 05.05.2022)
Регистрационное удостоверение ЛП-008283. Государственный реестр лекарственных средств URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4b0cd251-fac8-4ec8-bdab-83cfb78b67cd.
 25. Chiorean M., Sandborn W., Peyrin-Biroulet L. et al. Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(3):550–561. doi: 10.1053/j.gastro.2019.10.035.
 26. Schreiber S., Su C., Vermeire S. et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723–36. doi: 10.1056/NEJMoa1606910.
 27. Cheifetz A., Reinisch W., Hanauer S. et al. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(1):139–47. doi: 10.1016/j.cgh.2018.07.009.
 28. Kaur L., Gordon M., Baines P., et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3): CD005573. doi:10.1002/14651858.CD005573.pub3.
 29. Khavkin A. I., Bogdanova N. M., Novikova V. P. Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2021;66(1):31–38. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38.
Хавкин А. И., Богданова Н. М., Новикова В. П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(1): 31–38. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38.
 30. Pittayanon R., Lau J. T., Leontiadis G. I., Tse F., Yuan Y., Surette M., Moayyedi P. Differences in Gut Microbiota in Patients With vs Without Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Gastroenterology.* 2020 Mar;158(4):930–946.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.294.
 31. Glassner K.L., Abraham B. P., Quigley E. M.M. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jan;145(1):16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.003.
 32. Zuo T., Ng S. C. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol.* 2018 Sep 25;9:2247. doi: 10.3389/fmicb.2018.02247.

33. Fritsch J., Garces L., Quintero M. et al. Low-Fat, High-Fiber Diet Reduces Markers of Inflammation and Dysbiosis and Improves Quality of Life in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(6):1189–1199. e30. doi:10.1016/j.cgh.2020.05.026.
34. Al-Bayati L., Nayeri Fasaei B., Merat S., Bahonar A. Longitudinal Analyses of Gut-Associated Bacterial Microbiota in Ulcerative Colitis Patients. *Arch Iran Med.* 2018 Dec 1;21(12):578–584. PMID: 30634855.
35. Zhang Y.L., Cai L. T., Qi J. Y., et al. Gut microbiota contributes to the distinction between two traditional Chinese medicine syndromes of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2019 Jul 7;25(25):3242–3255. doi: 10.3748/wjg.v25.i25.3242.
36. Aldars-García L., Chaparro M., Gisbert J.P. Systematic Review: The Gut Microbiome and Its Potential Clinical Application in Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms.* 2021 Apr 30;9(5):977. doi: 10.3390/microorganisms9050977.
37. Shrainer E. V., Kurilovich S. A., Osipenko M. F., Vlasov V. V. [Intestinal microbiota transplantation: therapeutic potential in diseases of the digestive system]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2014;24(6):63–68. (in Russ.)
Шрайнер Е. В., Курилович С. А., Осипенко М. Ф., Власов В. В. Трансплантация кишечной микробиоты: терапевтический потенциал при болезнях органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014. Т. 24. № 6. С. 63–68.
38. Khavkin A.I., Shrainer E. V., Denisov M. Yu., Derovs A. A., Gorelova Yu. S. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel diseases in children: experience and perspectives. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2018; 13(3): 20–28. (In Russian). doi: 10.20953/1817-7646-2018-3-20-28.
Хавкин А. И., Шрайнер Е. В., Денисов М. Ю., Деровс А. А., Горелова Ю. С. Трансплантация фекальной микрофлоры при воспалительных заболеваниях кишечника у детей: опыт и перспективы. *Вопросы практической педиатрии.* 2018; 13(3): 20–28. doi: 10.20953/1817-7646-2018-3-20-28.
39. Imhann F., Vich Vila A., Bonder M. J., et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2018 Jan;67(1):108–119. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312135.
40. Nishino K., Nishida A., Inoue R., et al. Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2018 Jan;53(1):95–106. doi: 10.1007/s00535-017-1384-4.
41. Altomare A., Putignani L., Del Chierico F., et al. Gut mucosal-associated microbiota better discloses inflammatory bowel disease differential patterns than faecal microbiota. *Dig Liver Dis.* 2019 May;51(5):648–656. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.021.
42. Parada Venegas D., De la Fuente M. K., Landskron G., González M. J., et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019 Mar 11;10:277. doi: 10.3389/fimmu.2019.00277.
43. Moustafa A., Li W., Anderson E. L., et al. Genetic risk, dysbiosis, and treatment stratification using host genome and gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018 Jan 18;9(1): e132. doi: 10.1038/ctg.2017.58.
44. Fang H., Fu L., Wang J. Protocol for Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2018 Sep 13;2018:8941340. doi: 10.1155/2018/8941340.
45. Iakupova A.A., Abdulkhakov S. R., Safin A. G., et al. Fecal microbiota transplantation: donor selection criteria, storage and preparation of biomaterials (review of current recommendations). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (2): 215–221. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.02.200615.
Якупова А. А., Абдулхаков С. Р., Сафин А. Г. и др. Трансплантация фекальной микробиоты: критерии выбора донора, подготовки и хранения биоматериала. *Терапевтический архив.* 2021;93(2):215–221. doi: 10.26442/00403660.2021.02.200615.
46. Zhang X., Ishikawa D., Nomura K., et al. Donor Screening Revisions of Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Ulcerative Colitis. *J Clin Med.* 2022;11(4):1055. Published 2022 Feb 17. doi: 10.3390/jcm11041055.
47. Costello S.P., Hughes P. A., Waters O., et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(2):156–164. doi: 10.1001/jama.2018.20046.
48. Qiu X., Ma J., Jiao C., Mao X., Zhao X., Lu M., Wang K., Zhang H. Alterations in the mucosa-associated fungal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Oncotarget.* 2017 Nov 20;8(64):107577–107588. doi: 10.18632/oncotarget.22534.
49. Imai T., Inoue R., Kawada Y., et al. Characterization of fungal dysbiosis in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2019 Feb;54(2):149–159. doi: 10.1007/s00535-018-1530-7.
50. Beheshti A., Shahrokh S., Ansari S., et al. Gut mycobiome: The probable determinative role of fungi in IBD patients. *Mycoses.* 2021;64:468–476. doi: 10.1111/myc.13238.
51. Shkoporov A. N., Clooney A. G., Sutton T. D.S., et al. The Human Gut Virome Is Highly Diverse, Stable, and Individual Specific. *Cell Host Microbe.* 2019 Oct 9;26(4):527–541.e5. doi: 10.1016/j.chom.2019.09.009.
52. Matijašić M., Meštrović T., Paljetak H. Č., Perić M., Barešić A., Verbanac D. Gut Microbiota beyond Bacteria-Mycobiome, Virome, Archaeome, and Eukaryotic Parasites in IBD. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 11;21(8):2668. doi: 10.3390/ijms21082668.
53. Zuo T., Lu X. J., Zhang Y., et al. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis. *Gut.* 2019 Jul;68(7):1169–1179. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318131.
54. Tisza M. J., Buck C. B. A catalog of tens of thousands of viruses from human metagenomes reveals hidden associations with chronic diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021 Jun 8;118(23): e2023202118. doi: 10.1073/pnas.2023202118.
55. Maronek M., Link R., Ambro L., Gardlik R. Phages and Their Role in Gastrointestinal Disease: Focus on Inflammatory Bowel Disease. *Cells.* 2020 Apr 18;9(4):1013. doi: 10.3390/cells9041013.
56. Ungaro F., Massimino L., D'Alessio S., Danese S. The gut virome in inflammatory bowel disease pathogenesis: from metagenomics to novel therapeutic approaches. *United European Gastroenterol J.* 2019 Oct;7(8):999–1007. doi: 10.1177/2050640619876787.
57. Andoh A., Nishida A. Alteration of the Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion.* 2023;104(1):16–23. doi: 10.1159/000525925.
58. Ghavami S. B., Rostami E., Sephay A. A., Shahrokh S., Balaii H., Aghdaei H. A., Zali M. R. Alterations of the human gut *Methanobrevibacter smithii* as a biomarker for inflammatory bowel diseases. *Microb Pathog.* 2018 Apr;117:285–289. doi: 10.1016/j.micpath.2018.01.029.