

УДК: 616.318

Болезнь Крона

И.Л. Кляритская

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: болезнь крона, патогенез, диагностика, лечение

Болезнь Крона (БК) — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся трансмуральным гранулематозным воспалением с сегментарным поражением разных отделов пищеварительного тракта (В. Crohn, 1932).

Заболевание характерно для индустриально развитых стран.

БК поражает преимущественно молодых людей (средний возраст заболевших 20-40 лет).

Мужчины и женщины болеют приблизительно с одинаковой частотой.

Распространенность БК в разных регионах мира колеблется в широком диапазоне — 20-150 случаев на 100000 населения, достигая максимальных показателей в скандинавских странах, Северной Америке, Канаде, Израиле. Ежегодный прирост заболеваемости в Европе составляет 5-10 случаев на 100000 жителей. В последние годы в Европе отмечена четкая тенденция к росту заболеваемости БК, особенно среди детей.

В следующем десятилетии прогнозируется резкий рост заболеваемости БК в Восточной Европе (в т.ч. в России) и Азии.

БК часто сопровождается системным поражением органов, что является проявлением аутоиммунного компонента в патогенезе заболевания (артропатии, РА, анкилозирующий спондилит, сакроилеит).

Кожные поражения чаще проявляются узловой эритемой и гангренозной пиодермией.

Наиболее типичные и часто встречающиеся осложнения

- воспалительные стриктуры с последующим развитием кишечной непроходимости,

- абдоминальные инфильтраты,

- межорганные и наружные (кишечно-кожные) свищи и абсцессы,

- парапроктиты, свищи, стриктуры прямой кишки и глубокие анальные трещины.

Патогенез БК

БК представляется многофакторным заболеванием и главными звеньями патогенеза являются:

1. генетическая предрасположенность,
2. бактериальные антигены и

их токсины,

3. аутоантигены,

4. провоспалительные цитокины: фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) — ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18; интерферон- γ (ИФ- γ).

Из провоспалительных цитокинов наиболее значима роль фактора некроза опухолей- β .

Биологические реакции, связанные с избыточной продукцией ФНО- α , и его патологическим действием:

- активация нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, в т.ч. Тх1 с индукцией соответствующих провоспалительных медиаторов (ИЛ-2, ИФ- γ);

- активация макрофагов и индукцию синтеза ИЛ-1 и ИЛ-6;

- стимуляция воспалительных реакций и симптомов эндотоксемии — лихорадки, похудания, лейкоцитоза, сепсиса;

- образование в печени острофазных воспалительных белков (С-реактивный белок, серомукоид, α_1 -антитрипсин);

- индукция синтеза свободных кислородных радикалов;

- увеличение экспрессии мо-

Табл. 1

Рекомендуемые дозы лекарственных средств и время ожидания максимального эффекта

| Препарат | Доза | Время ожидания |
|---------------------|---|----------------|
| Сульфасалазин/5-АСК | 4–6 г/сут | 14 сут |
| Кортикостероиды | 1–1,5 мг на 1 кг массы тела преднизолонового эквивалента/сут | 7–21 сут |
| Циклоспорин | 4 мг/кг/сут внутривенно (1–2 нед), затем 5 мг/кг/сут перорально | 7–10 сут |
| Азатиоприн | 2–2,5 мг/кг/сут | 2–3 мес |
| 6-меркаптопурин | 1 мг/кг/сут | 2–3 мес |
| Инфликсимаб | 5 мг/кг внутривенно, повторение через 8 нед | 14 сут |

лекул адгезии на лейкоцитах и клетках эндотелия;

- увеличение сосудистой проницаемости и миграции лейкоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления;
- торможение апоптоза воспалительных клеток;
- индукцию экспрессии HLA II класса на нейтрофилах.

ФНО- α участвует в развитии остеопороза и остеомаляции.

Возможно, что именно ФНО- α определяет иммуновоспалительный компонент в развитии остеопороза, как внекишечного проявления БК. Очень важной функцией ФНО- α является его участие вместе с ИФ- γ и ИЛ-1 в формировании гранулем при БК.

Прогноз и течение заболевания

Развитие рефрактерности к лечению наблюдается у 35% больных с БК и приводит к тяжелым осложнениям, хирургическим вмешательствам и выходу на инвалидность лиц молодого трудоспособного возраста.

Кумулятивный риск рецидива

в течение первого года после установления диагноза составляет при БК 47%.

Среди пациентов с БК, леченных глюкокортикостероидами, лишь у 44% наблюдается стойкая ремиссия в течение первого года, в то время как у 36% формируется стероидозависимость, а у 20% стероидорезистентность.

Анализ естественного течения БК свидетельствует, что у большинства пациентов отмечается рецидивирующее течение с разной длительностью ремиссий, а у 10–15% больных на фоне лечения заболевание имеет непрерывный характер с постоянной более или менее выраженной активностью.

У 60% больных БК в связи с развитием осложнений возникает необходимость в оперативном лечении.

Частота послеоперационных рецидивов составляет 20–40% в течение 5 лет после резекции и, как минимум, каждый 3-й больной нуждается в повторной операции.

Расходы на лечение БК

В Великобритании, прямые затраты составляют более £2000

в год на одного больного, в Бельгии – 2500 Euro за 6 месяцев. При этом основная часть затрат (43%) приходится на госпитализации, включая хирургическое лечение. На амбулаторное наблюдение приходится 12,2%, на обследование – 15,4%, на медикаментозное лечение – 29% от общей стоимости лечения БК.

Даже при адекватном лечении у большинства больных заболевание имеет прогрессирующий характер с развитием осложнений или формированием непрерывных форм заболевания.

Лечение БК

Базисные патогенетические средства:

- Препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) - для лечения БК с легким течением,

- Кортикостероидные гормоны - при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания или в случае неэффективности 5-АСК,

- Иммуносупрессоры - препараты резерва, в случаях стероидорезистентности и стероидозависимости

Альтернативой при развитии побочных эффектов на фоне системных кортикостероидов становятся топические (местные) кортикостероиды, например, будесонид.

Будесонид особенно важен в терапии болезни Крона с поражением дистального отдела подвздошной кишки и правых отделов толстой кишки, так как отщепление препарата от носителя и максимальный уровень всасывания и действия осуществляются именно на этом участке.

Эффективность базисной терапии:

Частота достижения клинического эффекта и выхода в ремиссию как для азатиоприна, так и для метотрексата не превышает 70%. Циклоспорин при БК менее эффективен.

Табл. 2

Побочные эффекты сульфасалазина

| Дозозависимые (токсические) | Дозонезависимые (аллергические) |
|-----------------------------|--|
| Частые | Редкие |
| Тошнота | Экзантема |
| Рвота | Гемолитическая анемия |
| Лихорадка | Агранулоцитоз |
| Головная боль | Эпидермолиз |
| Выпадение волос | Фиброз легких |
| Мальабсорбция кислоты | Нарушение подвижности сперматозоидов Гепатит Панкреатит |

Побочные эффекты препаратов базисной терапии:

- Для азатиоприна (6-20%) - тошнота, рвота, диарея, гриппоподобный синдром с повышением температуры и миалгией, угнетение костного мозга с лейкопенией, нейтропенией (реже с агранулоцитозом), тромбоцитопенией; гепатотоксические реакции в виде цитолита и холестаза, панкреатит, развитие полиневритов; считается, что препарат повышает риск малигнизации,

- Для метотрексата (10-20%) - тошнота, рвота, диарея, язвенный стоматит, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, гепатотоксическое действие, легочный фиброз, алоpecia; при длительном применении возможен некроз гепатоцитов и фиброз печени.

- Для циклоспорина - парестезии, гипертензия, судорожные припадки, пневмоцистная пневмония, абсцесс легкого, герпетическое поражение пищевода.

Действие азатиоприна и метотрексата развивается медленно, улучшение — не

ранее, чем через 3-4 недели, максимальный эффект через 4-6 месяцев, т.е. не могут применяться в острых ситуациях, они при-

годны только для лечения хронических вялотекущих активных форм БК (Табл. 1).

Азатиоприн используется также для поддержания ремиссии, способность метотрексата поддерживать длительную ремиссию считается сомнительной.

Ремиссия, индуцированная метотрексатом, сохраняется в течение одного года лишь у 40% больных.

Применение иммуносупрессоров лимитировано, с одной стороны, побочными эффектами и медленно развивающимся действием, с другой, - частым отсутствием желаемого результата.

Побочные эффекты сульфасалазина представлены в таблице 2.

Альтернативным методом лечения пациентов с резистентным течением БК является оперативное вмешательство. Большинство больных нуждается в операции, однако хирургическое лечение не предотвращает рецидивы болезни у половины пациентов.

Данные по первичной резекции тонкой кишки и послеоперационных рецидивах ретроспективно оценивались на 1,936 больных (1955–1989) [Bernell O et al. Ann Surg. 2000;231:38-45]. Получены следующие результаты:

75% больных будут нуждаться по меньшей мере, в 1 резекции

У 50% этих больных будут рецидивы заболевания.

Биологические методы лечения

Основная задача биологических методов лечения — подавление эффекторных сигналов на разных уровнях и разрыв порочного круга воспаления.

Эта стратегия основана на концепции о ведущей роли воспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1 и др.) в патогенезе кишечного воспаления и возможной блокаде их биологических эффектов специфическими ингибиторами или противовоспалительными цитокинами.

Точки приложения биологических методов лечения:

1. супрессия эффектов провоспалительных цитокинов специфическими антителами или ингибиторами,

2. применение цитокинов с противовоспалительным действием,

3. использование антител к разным сигнальным молекулам: интегринам, адгезинам, NFκB, активированным субпопуляциям лимфоцитов.

«Биологические» агенты («biologics») — противовоспалительные препараты 21 века:

- моноклональные антитела (mAT) против мембранных «провоспалительных» цитокинов

- рекомбинантные «анти-воспалительные» цитокины

- естественные ингибиторы цитокинов (растворимые рецепторы, антагонисты и др.)

Фактор некроза опухоли-α — важная мишень для «антицитокиновой» терапии mAT.

Эффективность mAT к ФНО-α доказана или предполагается при:

- ревматоидном артрите
- серонегативных спондило-

Биологические методы лечения воспалительных заболеваний кишечника

| Цитокины | Антицитокины (антитела и ингибиторы) | Ингибирование других сигнальных молекул |
|----------------|--|---|
| ИЛ-10 ИЛ-11 | анти-ФНО- α анти-ИЛ-12 анти-ИЛ-1 β анти-ИФ- γ ИЛ-1ra | анти-CD4+ анти- α 4-интеурин (энтеурен) анти-ICAM-1 анти-CD40 и CD40L ингибиторы NF κ B |

артропатиях (анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит)

- ювенильном артрите и увеите у детей
- болезни Стилла у взрослых
- системной склеродермии
- идиопатических воспалительных миопатиях (полимиозит и дерматомиозит)
- гранулематозе Вегенера
- болезни Крона (включая спондилоартрит)
- демиелинизирующих поражений нервной системы
- застойной сердечной недостаточности

Химерные МАТ к ФНО- α (Infliximab, REMICADE, Shering-Plough):

- первые внедренные в клиническую практику МАТ к ФНО- α
- структура: вариабильная (Fv) область высоко аффинных нейтрализующих мышинных МАТ к

ФНО- α (одна треть молекулы), соединенных с фрагментом IgG1k человека (две трети молекулы)

- высокая аффинность к ФНО- α (Kd – 100pM) обуславливает образование стабильного комплекса с ФНО- α
- эффективно подавляют биологическую активность секретируемого и мембран-ассоциированного ФНО- α

Фармакология REMICADE

- при однократном введении (1-20 мг/кг) максимальная концентрация в плазме (Cmax) и площадь под кривой (AUC) пропорциональна вводимой дозе препарата
- объем распределения соответствует внутрисосудистому
- период полужизни - 8-12 дней

• при повторных инъекциях выявляется в сыворотке в течение 8 недель

- концентрация в кровяном русле соответствует вводимой дозе
- колебания клиренса или объема распределения в зависимости от возраста или веса больных отсутствуют
- не подвергается метаболизму в печени цитохромом P-450

Доказанные механизмы действия REMICADE при БК:

1. Связывает растворимые тримеры ФНО- α
2. Ингибирует активацию CD4+.
3. Усиливает апоптоз активированных Т-лимфоцитов путем увеличения синтеза Bcl-2 (ген-регулятор апоптоза)
4. Влияет на продукцию T α 1-цитокинов ИЛ-2 и ИНФ- γ

Ведет к:

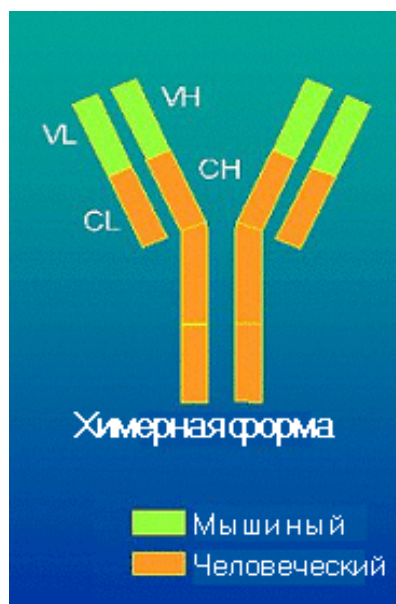
1. ограничению гранулематозного воспаления
2. восстановлению кишечного барьера

Эффективность, токсичность и побочные эффекты Инфликсимаба изучались в целом ряде многоцентровых исследованиях.

Исследование S.Targan и соавт. показало, что Инфликсимаб эффективен при среднетяжелой и тяжелой формах БК, не ответивших на стандартную терапию. Ответ на терапию через 4 недели был достигнут у 82% в группе инфликсимаба в дозе 5 мг/кг, против 16% в группе плацебо; ремиссия через 4 недели достигнута у 48%, про-

Химерные моноклональные антитела (Ремикейд)

Рис. 1



- 75% - человеческий константный участок тяжёлых цепей
- 25% - мышинный вариабельный участок лёгких и тяжёлых цепей
- связывает растворимый и трансмембранный ФНО- α
- вызывает лизис ФНО- α -продуцирующих клеток

тив 4%, соответственно по группам ($p < 0,001$).

В исследовании D.Present и соавт. получены следующие результаты: частота ответа у больных со свищевой формой болезни Крона достигала на 14 неделе в группе И 5 мг/кг - 48%, против - 26% в группе плацебо; к концу исследования к 22 неделе - 55% и 13%, соответственно.

Исследование ACCENT I:

Однократная инфузия инфликсимаба - к в активности почти у 60% б-х с БК, не ответивших

ранее на стандартное лечение;

- Длительная поддерживающая терапия инфликсимабом обеспечивала сохранение ремиссии почти у 50% б-х;

- Сроки потери эффекта (19 нед. - у преднизолона; 46 нед - у инфликсимаба);

- Выраженный стероидосберегающий эффект инфликсимаба.

Заключение по исследованию ACCENT II:

- Ответ на первичную терапию И достигнут у 69% б-х

- Частота полного ответа в группе И: через 2 нед - 31%; через

6 нед - 43%; через 14 нед - 48%

- У б-х, ответивших на первичные инфузии И, достигнутый эффект на фоне поддерживающей терапии, сохранялся дольше (40 нед., против 14 нед в группе плацебо)

- Ответ на лечение утрачен у 42% б-х в группе И, против 62% в группе плацебо

- Необходимость в модификации терапии имела место у 25% (И) и 38% (плацебо) и открытие свищей у 16% (И) и 22% (плацебо)

- Ответ на лечение через 54 нед сохранялся у 46% (И) и 23%

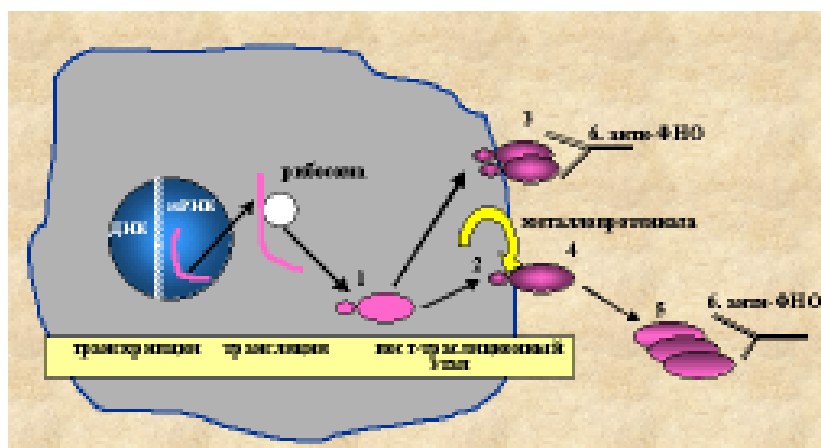
Табл. 4

Патогенетическое обоснование применения REMICADE при некоторых воспалительных заболеваниях

| Заболевание | Роль ФНО-а |
|-------------------------------|--|
| Анкилозирующий спондилоартрит | <ul style="list-style-type: none"> ✓ ИРНК ФНО-а в зоне воспаления крестцово-подвздошного сочленения ✓ связь с полиморфизм гена ФНО-а ✓ эффективность ингибиторов ФНО-а - талидомида и памидроната (косвенно) |
| Псориатический артрит | <ul style="list-style-type: none"> ✓ ФНО-а в синовиальной ткани |
| Системная склеродермия | <ul style="list-style-type: none"> ✓ увеличение ФНО-а в сыворотке коррелирует с фиброзом легких ✓ гиперэкспрессия ФНО-а в лейкоцитах ✓ гиперэкспрессия ФНО-а в лимфоцитах инфильтрирующих кожу и фибробластах |
| Воспалительные миопатии | <ul style="list-style-type: none"> ✓ увеличение ФНО-а в сыворотке ✓ связь с полиморфизмом гена ФНО-а308А |
| Гранулематоз Вегенера | <ul style="list-style-type: none"> ✓ увеличение ФНО-а в сыворотке коррелирует с активностью гломерулонефрита ✓ увеличение синтеза ФНО-а стимулированными лейкоцитами и CD4 Т клетками ✓ гиперэкспрессия ФНО-а в инфильтрирующих мононуклеарных клетках и эпителиальных клетках капсулы Боумена в зоне воспаления почек |
| Болезнь Крона | <ul style="list-style-type: none"> ✓ увеличение ФНО-а в слизистой оболочке кишечника коррелирует с активностью воспаления в СОК ✓ увеличение синтеза ФНО-а стимулированными лейкоцитами и CD4 Т клетками ✓ гиперэкспрессия ФНО-а в инфильтрирующих мононуклеарных клетках и эпителиальных клетках в зоне подслизистого слоя к-ка, т.е. участвует в образовании гранулем |

Рис. 2

Продукция фактора некроза опухолей и механизм действия Инфликсимаба



Примечание: 1. Неактивный «первичный» ФНО. 2. Образование активного трансмембранного ФНО на пост-трансляционном этапе. 3. Трансмембранная форма ФНО. 4. Образование свободного ФНО под влиянием металлопротеиназы. 5. Растворимые тримеры ФНО. 6. Точки приложения инфликсимаба.

(плацебо); в т.ч. полный — у 36% (И) и 19% (плацебо)

- в SDAI на 70 баллов или на 25% в сравнении с исходным — у 36% (И) и 6% (плацебо)

- Эффект среди б-х, не ответивших на первичную терапию, был достигнут у 21% (И) и 16% (плацебо)

- “Перекрест” терапии позволил восстановить достигнутый ранее эффект у 61% (И) и 57% (плацебо).

Таким образом, в результате исследования ASCENT II сделаны

следующие выводы:

- Длительная терапия И приводит к быстрому закрытию кожно-кишечных свищей

- Продолжение терапии при отсутствии первичного ответа не целесообразно

- «Перекрест» терапия восстанавливает достигнутый ранее эффект.

Долговременные цели лечения БК должны быть пересмотрены и должны включать:

- индукцию и поддержание ремиссии

- индукцию и поддержание заживления слизистой
- предотвращение фиброзных осложнений

Инфликсимаб

Действие инфликсимаба развивается быстро, уже через 2 недели можно наблюдать начало клинического эффекта.

Оптимальная доза составляет 5 мг/кг.

Продолжительность его действия — до 30 недель после однократной инфузии, однако через 8-12 недель концентрация препарата в сыворотке снижается, поэтому у больных с наиболее упорной формой заболевания рекомендуются повторные инфузии каждые 8 недель для поддержания клинического ответа и выхода в ремиссию.

Тактика лечения Ремикейдом при БК

- Показания: среднетяжелая и тяжелая форма БК, не отвечающая на лечение стандартными препаратами; свищевая форма БК

- Длительность предыдущей терапии иммунодепрессантами — не менее 3 мес.

Табл. 5

Частота ответа и достижения клинической ремиссии при применении инфликсимаба у больных тяжелой и фистулообразующей БК

| Стадия БК | Исследование | Кол-во больных | Длительность дозы (мг/кг) | Клинический ответ | | Клиническая ремиссия | |
|-----------------------|-----------------------|----------------|---------------------------|-------------------|---------|----------------------|---------|
| | | | | инфликсимаб | плацебо | инфликсимаб | плацебо |
| Активная | Targan et al, 1997 | 108 | 4 недели | 81% | 17% | 48% | 4% |
| | | | 5 (1 доза) | | | | |
| | | | 10 (1 доза) | | | | |
| Активная со свищами | Present et al, 1999 | 94 | 18 недель | 68% | 26% | 55% | 13% |
| | | | 5 (3 дозы) | | | | |
| | | | 10 (3 дозы) | | | | |
| Активная | Hanauer et al, 2001 | 573 | 2 недели | 58% | - | - | - |
| | | | 5 (1 доза) | | | | |
| | | | 10 недель | | | | |
| | | | 5 (1 доза) | | | | |
| Поддержанная ремиссии | Hanauer et al, 2001 | 335 | 30 недель | 51% | 27% | 39% | 21% |
| | | | 5 (1 доза) | | | | |
| | | | 10 (1 доза) | | | | |
| Поддержанная ремиссии | Rutgeerts et al, 1999 | 73 | 44 недели | 63% | 37% | 53% | 20% |
| | | | 10 (4 дозы) | | | | |

Рис. 3

Алгоритм лечения БК

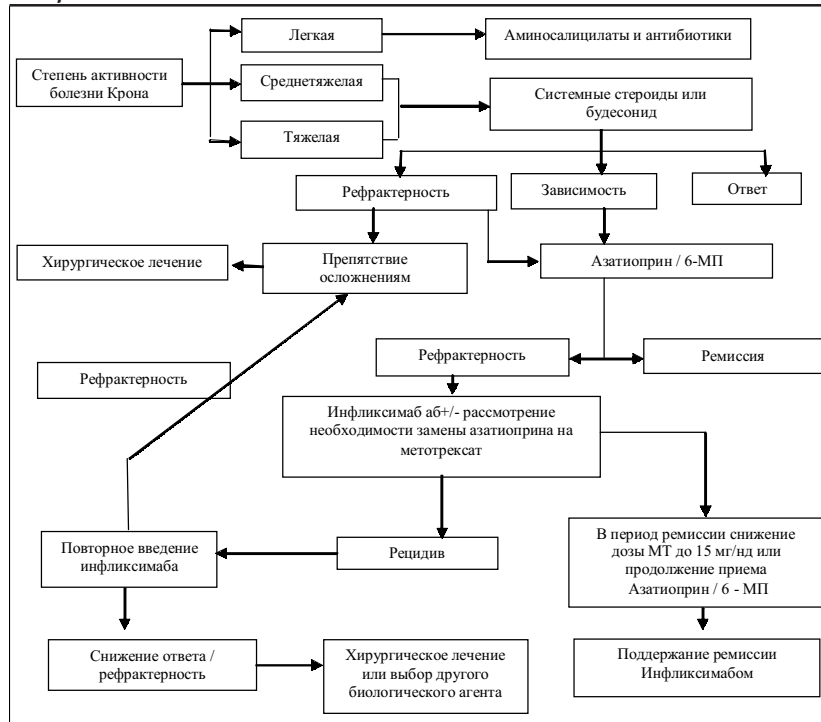


Рис. 4

Алгоритм индукции ремиссии БК

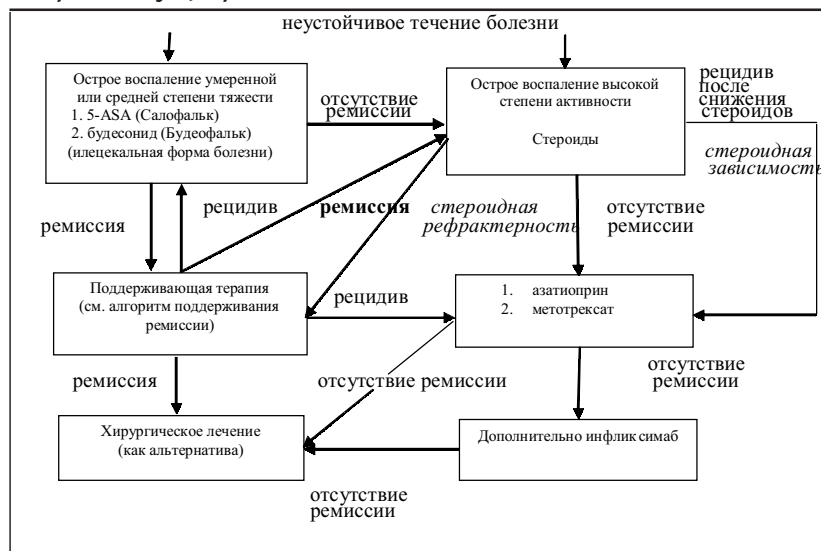
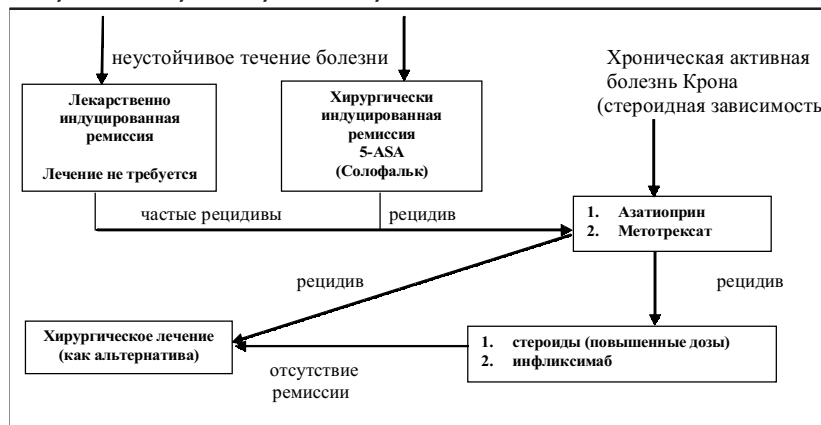


Рис. 5

Алгоритм поддержания ремиссии при БК



- Схемы: 5 мг/кг (у некоторых больных 10 мг/кг), три инфузии 0, 2 и 6 нед.

- Если первичная терапия И неэффективна, продолжение нецелесообразно

- При наличии эффекта: продолжать поддерживающую терапию И в дозе 5 мг/кг каждые 8 нед.

- При уменьшении эффекта терапии следует увеличить дозу до 10 мг/кг

- Разрешена комбинация И + Иммунодепрессанты (А, МТ, 6-М)

- Для решения вопроса о назначении или продолжении поддерживающей терапии необходимо учитывать динамику активности процесса и числа открытых свищей

Прогнозы в лечении БК

- Комбинация инфликсимаба с азатиоприном или метотрексатом станет, возможно, новым стандартом в лечении рефрактерных форм БК.

- Этанерсепт
- Рекомбинантный ФНО-связывающий протеин-1
- Талидомид
- Пентоксифиллин

Перспективы лечения БК

- Антитела к CD4+ (в эксперименте)

- Ингибиторы ядерного фактора NFκB (теоретические знания)

- Ингибиторы пролиферации Т-хелперов 1-го типа (Анти-ИЛ-12, Анти-интерферон-γ, Анти-ИЛ-18)

- Блокаторы ФНО (Certolizumab pegol (CDP870); CDP571; Этанерсепт; Онерсепт; Adalimumab)

- Блокаторы рецепторов провоспалительных цитокинов (к ИЛ-6, к ИЛ-2 (даклизумаб, базиликсимаб))

- Противовоспалительные ци-

Структурная дифференциация моноклональных антител



Рис.6

ты. М.: Медицина, 1980.

8. Златкина А.Р., Белоусова Е.А. Внекишечные проявления болезни Крона. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2000; 10(6): 60-4.

9. Hanauer S et al. Long-Term management of Crohn's disease with the mesalamine capsules (Pentasa). *Amer J Gastroenterol* 1993; 88 (9): 1343-51.

10. Rutgeerts P. A clinical assesment of new therapies in inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterology* 2002; 17: 5177.

11. Minkholm P, Langholz et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360-2.

12. Краткое руководство по гастроэнтерологии. Под редакцией В. Т. Ивашкина, Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта "М-Вест" Москва, 2001.

13. Гвидо Адлер "Болезнь Крона и язвенный колит" "ГЭОТАР_МЕД". - Москва, 2001.

14. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.

15. Margolin M. L., Krumholz M. P., Fochios S. E. et al. Clinical trials in ulcerative colitis. 2. Historical review. *Am. J. Gastroenterol* 1988; 83:227-243.

16. Bachrach W.H. Sulfasalazine: historical perspective. *Am. J. Gastroenterology* 1988; 83:487-496.

17. Rutgeerts P, Mayer L, Schreiber S, et al. Infliximab (Remicade) maintenance treatment strategy is superior to episodic treatment in patients with Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96:S302-S303.

ТОКИНЫ (ИЛ-10, ИЛ-11)

Литература

1. Ивашкин В.Т., Шетицин АА. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000; 135.

Lochs H, Mayer M, Fleig WE. et al. *Gastroenterology* > 2000; 118: 264-733. Sandbom WJ, Tremain WJ, Wolf DC. et al *Gastroenterology* 1999; 117:527-35. Redueiro MD. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31 (4): 282-91.

2. Myren Y. *Inflammatory bowel disease.* Oxford University Press 1993; 17-42.

3. de Dombal. *Epidemiology of inflammatory bowel disease.* Oxford medical publications. 1993; 96-127.

4. Ahmad T, Satsangi J et al. The genetics of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (6): 731-48.

5. Sartor RB. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterology* 1997; 92 (suppl. 12):533-89.

6. Rachmilewitz D. Prostaglandins, leukotrienes, platelet activating factor and nitric oxide. *International Symposium on IBD* 1996; P. 133-8.

7. Левитан М.Х., Федоров В.Д., Капуллер А.Л. Неспецифические коли-

Хвороба Крона

І.Л. Кляритьська

У наступному десятилітті прогнозується різке зростання захворюваності БК в Східній Європі (в т.ч. в Росії) і Азії. Навіть при адекватному лікуванні у більшості хворих захворювання має прогресуючий характер з розвитком ускладнень або формуванням безперервних форм захворювання. Останнім часом уточнений патогенез хвороби, важливим моментом якого є дисбаланс прозапальних і протизапальних цитокинів, найзначущіша роль відводиться чиннику некрозу пухлин. У зв'язку з цим розроблені нові напрями лікування БК, а саме біологічні агенти. Успішно пройшов клінічну апробацію і довів високу ефективність в численних багаточисельних дослідженнях інгібітор чинника некрозу пухлин. (Інфліксимаб).

Crohn`s disease

I.L. Klyaritskaya

Sharp growth of the CD morbidity in East Europe (including in Russia) and Asia is forecast in a next decade. Even at adequate treatment at most patients the disease has making progress character with development of complications or forming of continuous forms of disease. Pathogenesis of illness is lately specified, the important moment of which there is the disbalance of proinflammatory and antiinflammatory cytokines, the most meaningful role is taken to the factor of necrosis of tumors. New directions of the CD treatment are developed in this connection, namely biological agents. Passed out clinical approbation and inhibitor of tumor necrosing factor proved high efficiency in numerous multicentral researches. (Infliximab).