

УДК: 616.318

## Новые стратегии лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника

И.Л. Кляритская

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

**Ключевые слова:** болезнь Крона, язвенный колит, диагностика, лечение

### Социальная значимость проблемы

Хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК) характерны для индустриально развитых стран и преимущественно городского населения.

десятилетия прогнозируется резкий рост заболеваемости БК в Восточной Европе (в т.ч. России и Украине) и Азии. Частота язвенного колита (ЯК) – 30 – 270 случаев на 100 000 населения. Диагноз ЯК лишь в 25% случаев устанавливается в течение первого года болезни, а в остальных случаях –

лигнизация. Общие (системные):

✓ реактивный артрит, стоматит, анкилозирующий спондилоартрит, гепатит.

Табл. 1 Для БК:

### Индукция ремиссии при ХВЗК [64]

Лекарственное средство	Доза	Ответ (%)
5-АСК	4 г/день	43
Преднизолон	0,5-1 мг/кг/день	60-78
Азатиоприн	2-3 мг/кг/день	36-65
6-меркаптопурин	1,5 мг/кг/день	36-65
Метотрексат	25 мг/неделю	39-54
Плацебо		8-50

✓ 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.

Болезнь Крона (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 100 000 жителей. В последние годы в Европе отмечена четкая тенденция к росту заболеваемости БК, особенно среди детей. В следующем

на протяжении 3 – 12 лет после проявления первых клинических симптомов. При такой поздней диагностике опасные для жизни осложнения развиваются в 29% случаев.

### Наиболее типичные и часто встречающиеся осложнения ЯК и БК:

Для ЯК:

Местные:

✓ перфорация, профузное кровотечение, токсическая дилатация толстой кишки, стриктуры, полипоз, ма-

Риск развития рака толстой кишки у больных с ЯК в 7 – 8 раз выше, чем в общей популяции.

### Цель фармакотерапии ХВЗК в предыдущие годы:

✓ Контроль симптомов

✓ Улучшение качества жизни пациентов

### Цель фармакотерапии ХВЗК, XXI век:

Табл. 2

### Поддержание ремиссии при ХВЗК [64, 65]

Лекарственное средство	Доза	Ответ (%)
5-АСК	1,5-4 г/день	25-69
Стероиды	Эффективность не подтверждена	
Азатиоприн	2,5 мг/кг/день	40-85
6-меркаптопурин	1,5 мг/кг/день	40-85
Метотрексат	15 мг/неделю	65
Плацебо		35-64

✓ Быстрая индукция клинической ремиссии

✓ Индукция эндоскопической ремиссии

Рекомендуемые дозы ЛС и время ожидания максимального эффекта

Препарат	Доза	Время ожидания
Сульфасалазин/5-АСК	4–6 г/сут	14 сут
Кортикостероиды	1–1,5 мг/кг в преднизолоновом эквиваленте/сут	7–21 сут
Циклоспорин	4 мг/кг/сут в/в (1–2 нед), затем 5 мг/кг/сут per os	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 в/в, повторение через 8 нед	14 сут

- ✓ Высокая терапевтическая эффективность:
- ✓ Устойчивая ремиссия в отсутствие стероидов
- ✓ Улучшение качества жизни
- ✓ Уменьшение необходимости в оперативном лечении и госпитализациях
- ✓ Эффективное лечение фистул

Стандартным алгоритмом базисной терапии ХВЗК в XX веке считалось применение препаратов 5-АСК в 50% случаев; глюкокортикоидов (системных, топических) – в 30-40%; иммуносупрессоров – в 10-15%; биологической терапии – в 5% случаев.

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

сосудистые изменения. Селективная активация субпопуляций Т-лимфоцитов CD4+ (Т-хелперов 1 и 2 типов – Тх1 и Тх2) считается основным звеном нарушений клеточно-опосредованного иммунитета при ХВЗК. Первые опосредуют воспалительные и цитотоксические реакции, вторые обеспечивают антителиобразование и торможение функций Тх1. Характер иммунного ответа при том или ином заболевании зависит, как полагают, от преимущественной активации Тх1 или Тх2 [3, 32]. Язвенный колит и болезнь Крона различаются по механизмам клеточной иммунной реакции: при БК иммунный ответ опосредован Тх1, а ЯК характеризуется преимущественно Тх2-иммунным ответом [1].

Несмотря на эти различия, конечный этап воспалительной реакции, заключающийся в выработке медиаторов воспаления (цитокинов) макрофагами и приводящий к деструкции ткани, одинаков для ЯК и БК. В здоровой слизистой оболочке кишечника синтезируются как провоспалительные, так и противовоспалительные (цитозащитные) цитокины, и в нормальных условиях их содержание сбалансированно, что обеспечивает адекватный иммунный ответ на антигенное бактериальное раздражение [1, 29,51]. Группу цитокинов с провоспалительным действием составляют интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18; фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерферон гамма (ИФ-гамма). К противовоспалительным и регуляторным цитокинам относятся ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, эндогенные антагонисты рецепторов ИЛ-1 (ИЛ-1), растворимые рецепторы ФНО-альфа I и II типов, трансформирующий фактор роста-бета ТФР-бета [26, 29]. В условиях воспаления,

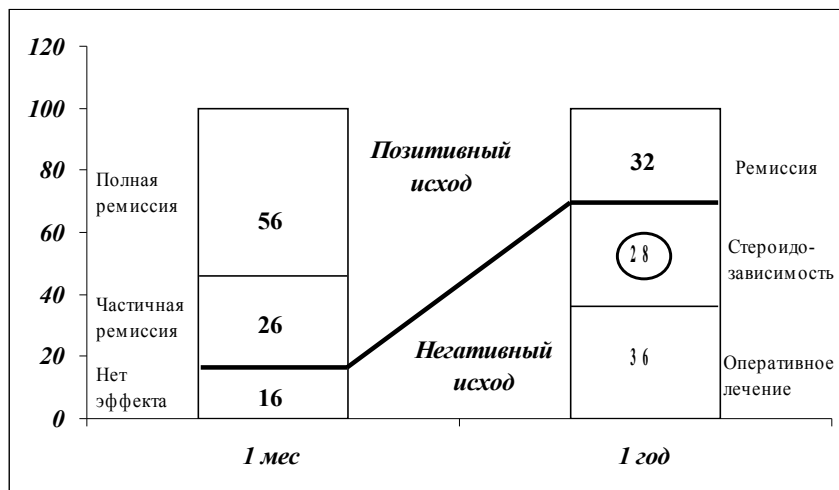


Рис. 1: Ближайший и отдаленный исход применения кортикостероидов у больных с болезнью Крона (W. Faubion и соавт., 2001)

- ✓ Эффективное лечение экстраинтестинальных проявлений
- ✓ Изменение естественного течения заболевания
- ✓ Приемлемое соотношение затраты/эффективность

Ответ на лечение базисными препаратами достигает по результатам исследований 36 – 78% и поддерживающие ремиссии – 25 – 85% (Табл. 1,2).

Если через месяц лечения ГКС при БК можно было достичь положительного исхода у 82% больных, то уже через год лечения ГКС – только у 32% пациентов (рис.1). У 28% развивалась стероидорезистентность, а 36% пациентам требовалось хирургическое лечение.

В воспалительном каскаде при ХВЗК участвует большое количество механизмов. Это касается как центрального звена воспаления – презентации антигенов и Т-клеточной активации в слизистой оболочке кишечника, так и периферических реакций, включающих синтез провоспалительных цитокинов и других сигнальных молекул, миграцию клеточных элементов в зону воспаления и

Биологические методы лечения воспалительных заболеваний кишечника

Цитокины	Антицитокины (антитела и ингибиторы)	Ингибирование других сигнальных молекул
ИЛ-10 ИЛ-11	анти-ФНО-альфа анти-ИЛ-12 анти-ИЛ-1-бета анти-ИФ-альфа ИЛ-1ра	анти-CD4+ анти-альфа4-интегрин (энтегрин) анти-ICAM-1 анти-CD40 и CD40L ингибиторы NFκβ

Табл. 5

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

Стадия БК	Исследование	Кол-во больных	Длительность, доза (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)	50%	17%	25%	4%
			10 (1 доза)	64%	17%	25%	4%
			20 (1 доза)				
Активная со свищами	Present et al, 1999	94	18 недель	68%	26%	55%	13%
			5 (3 дозы)	56%	26%	38%	13%
			10 (3 дозы)				
Активная	Hanauer et al, 2001	573	2 недели	58%	-	-	-
			5 (1 доза)	62%	-	34%	-
			10 недель	71%	-	44%	-
			5 (1 доза)				
			10 недель				
Поддержание ремиссии	Hanauer et al, 2001	335	30 недель	51%	27%	39%	21%
			5 (1 доза)	56%	27%	44%	21%
			10 (1 доза)				
Поддержание ремиссии	Rutgeerts et al, 1999	73	44 недели	63%	37%	53%	20%
			10 (4 дозы)				

в т. ч. при ХВЗК, в слизистой оболочке возникает дисбаланс цитокинов с преобладанием провоспалительных медиаторов.

**Биологические реакции, связанные с избыточной продукцией ФНО-альфа и патологическим действием включают:**

- ♦ индукцию синтеза свободных кислородных радикалов;

- ♦ увеличение экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и клетках эндотелия;

Одним из наиболее активных цитокинов с воспалительным действием

- ♦ активацию нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, в т.ч. Тх1 с индукцией

Табл. 6

Рекомендации по назначению инфликсимаба при активной болезни Крона (с распределением по уровню значимости)

Уровень значимости	Рекомендации
A	Эффективность инфликсимаба (РЕМИКЕЙДА) при болезни Крона доказана
C	Инфликсимаб является частью долгосрочной программы терапии, которая включает иммуномодуляторы и, при необходимости, хирургическое лечение
C	Область применения инфликсимаба ограничена болезнью Крона, рефрактерной к терапии. Применение его как препарата первой линии при неосложненной болезни Крона, при отсутствии свищей не рекомендуется до получения дополнительных данных.
B	При отсутствии признаков клинического ответа, количество инфузий инфликсимаба должно быть ограничено двумя, с 4 недельным интервалом.
A	Продолжительность клинического эффекта инфликсимаба ограничена.

считают ФНО-альфа, которому отводят ключевую роль в процессе воспаления при ревматоидном артрите, других аутоиммунных заболеваниях и ХВЗК. Этот цитокин существует в двух видах: в трансмембранной форме и в форме растворимого тримера. Именно последняя форма отвечает за все биологические эффекты ФНО-альфа [1, 55, 56]. ФНО-альфа синтезируется разными типами клеток: макрофагами, Тх1-лимфоцитами, клетками эндотелия, но моноциты/макрофаги безусловно являются основными его продуцентами.

соответствующих провоспалительных медиаторов (ИЛ-2, ИФ-альфа);

- ♦ активацию макрофагов и индукцию синтеза ИЛ-1 и ИЛ-6;

- ♦ стимуляцию воспалительных реакций и симптомов эндотоксемии - лихорадки, похудания, лейкоцитоза, сепсиса;

- ♦ образование в печени острофазных воспалительных белков (С-реактивный белок, серомукоид,  $\alpha_1$ -антитрипсин);

- ♦ увеличение сосудистой проницаемости и миграции лейкоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления;

- ♦ торможение апоптоза воспалительных клеток;

- ♦ индукцию экспрессии HLA II класса на нейтрофилах.

Кроме того, ФНО-альфа участвует:

- ♦ в развитии остеопороза и остеомалиции,

- ♦ в формировании гранул при

Табл. 7

Рекомендации по повторному назначению инфликсимаба при болезни Крона (с распределением по уровню значимости)

Уровень значимости	Рекомендации
A	Основной терапии для поддержания ремиссии являются иммуномодуляторы
C	В клинической практике повторное введение инфликсимаба, даже более чем через 14 недель, рассматривается как безопасное и эффективное
C	Повторное назначение инфликсимаба оправдано у пациентов, имеющих обострение заболевания на фоне адекватной иммуносупрессивной/иммуномодулирующей терапии.
C	При обострении эффективна смена иммуносупрессанта/ иммуномодулятора или увеличение дозы препарата.
C	Инфликсимаб не следует назначать в качестве профилактической терапии при отсутствии симптомов.

Табл. 8

Рекомендации по назначению инфликсимаба при болезни Крона с образованием свищей (с распределением по уровню значимости)

Уровень значимости	Рекомендации
A	Применение инфликсимаба оправдано, когда консервативные методы лечения перианальных свищей исчерпаны.
C	Инфликсимаб может быть назначен и при другой локализации свищей.
A	Инфликсимаб следует назначать в дозе 5 мг/кг реального веса тела на сроках 0, 2 и 6 недель.
C	Перед назначением инфликсимаба следует адекватно дренировать все абсцессы.
C	Отсутствие отделяемого из свищей (конечная точка в клинических исследованиях) не обязательно означает действительное их заживление.
C	Следует иметь ввиду возможность совместного назначения антибиотиков.
C	Пациентам, страдающим тяжелой болезнью Крона с образованием свищей можно назначить курс более, чем из 3 доз РЕМИКЕЙДа.
C	Для предупреждения образования абсцессов из-за преждевременного закрытия свищей с отделяемым, не следует удалять выпускники до второй инфузии инфликсимаба.

разных видах гранулематозного воспаления, в т.ч. при БК. вместе с ИФ-альфа и ИЛ-1.

**Направления и методы биологической стратегии**

Теоретически точкой приложения лекарственных препаратов биологического действия может быть любое звено воспалительного каскада. Главное преимущество этих методов – селективность, т. е. блокирование одного из ключевых патологических звеньев. Биологических методов на сегодняшний день уже достаточно много, но лишь немногие из них с успехом используются, в то время как практическое применение остальных возможно в ближайшем или отдаленном будущем. Биологическая стратегия включает несколько основных направлений: супрессию эффектов провоспалительных цитокинов их ингибиторами или специфическими моноклональными антителами, использование моноклональных антител к другим сигнальным молекулам (интегринам, адгезинам, NFκ-B, активированным субпопуляциям лимфоцитов) и применение цитокинов с противовоспалительным действием. Основную группу препаратов биологического действия составляют моноклональные антитела, блокирую-

щие различные молекулы, участвующие в воспалении и препятствующие их взаимодействию с клеточными рецепторами.

Наиболее перспективным на сегодняшний день направлением антицитокиновой стратегии лечения ХВЗК представляется применение моноклональных антител к ФНО-альфа, поскольку именно этот цитокин является если не основным, то одним из ведущих в развитии воспаления при ЯК и БК [28, 51, 56].

**Биологические методы лечения воспалительных заболеваний кишечника включают:**

- ♦ супрессию эффектов провоспалительных цитокинов специфическими антителами или ингибиторами,
- ♦ применение цитокинов с противовоспалительным действием,
- ♦ использование антител к разным сигнальным молекулам: интегринам, адгезинам, NFκ-B, активированным субпопуляциям лимфоцитов

Многие препараты ингибируют синтез ФНО-альфа на разных этапах его образования. Кортикостероиды и

талидомид тормозят транскрипцию и трансляцию ФНО-альфа, аминокислоты ингибируют его синтез макрофагами, пентоксифиллин снижает транскрипцию ФНО-альфа за счет увеличения синтеза цАМФ. Все эти методы не являются, однако, селективными в отношении молекулы ФНО-альфа. Указанные препараты в равной мере тормозят синтез всех, в т.ч. противовоспалительных цитокинов. Применение антител к ФНО-альфа – это реальная возможность ограничения гранулематозного воспаления при БК путем селективного связывания ФНО-альфа и опосредованного ингибирования активации CD4+ лимфоцитов [55, 56].

В настоящее время в клиническую практику прочно вошел рекомбинантный препарат инфликсимаб (Ремикейд), представляющий собой химерные моноклональные антитела к ФНО-альфа. Он содержит 25 % мышиного и 75 % человеческого иммуноглобулина G1. Инфликсимаб блокирует растворимый и мембрансвязанный ФНО-альфа, что приводит к активации комплемента и цитолизу клеток воспалительного инфильтрата через механизм антитело-зависимой цитотоксичности [11, 56]. Кроме того, инфликсимаб усиливает апоптоз активированных Т-лимфо-

Табл. 9

Разрешения к применению инфликсимаба в США для лечения по разным показаниям

Показание	Функция	Дата
Болезнь Крона (CD)	Острое лечение люминальной и фистульной болезни Крона	Август 1998 г.
Ревматоидный артрит (RA)	Неэффективность метотрексата; снижение признаков и симптомов	Ноябрь 1999 г.
Ревматоидный артрит	Неэффективность метотрексата; подавление прогрессирования структурных повреждений	Декабрь 2000 г.
Болезнь Крона	Неэффективность метотрексата; улучшение физических функций	Февраль 2002 г.
Болезнь Крона	Поддерживающая терапия люминальной болезни Крона	Июнь 2002 г.
Ранний ревматоидный артрит	Поддерживающая терапия фистульной болезни Крона (Неэффективность метотрексата) (i) снижение признаков и симптомов (ii)	Апрель 2003 г.
Анкилозирующий спондилит (AS)	Снижение признаков и симптомов	Сентябрь 2004 г.
Псориаз	Снижение признаков и симптомов	Декабрь 2004 г.
Псориаз	Снижение признаков и симптомов, достижение клинической ремиссии и лечение слизистой оболочки, и прекращение применения стероидов	Май 2005 г.
Язвенный колит (UC)	Снижение признаков и симптомов, достижение клинической ремиссии и лечение слизистой оболочки, и прекращение применения стероидов	Сентябрь 2005 г.
Псориаз	Поддержание клинической ремиссии и лечения слизистой оболочки	Июль 2006 г.
Язвенный колит	Подавление прогрессирования структурных повреждений, достижение основного клинического ответа и улучшение физической функции	Октябре 2006 г.
Псориаз	Снижение необходимости хирургического вмешательства (колэктомия)	Август 2006 г.
Язвенный колит	Подавление прогрессирования структурных повреждений	2006 г.
Анкилозирующий спондилит		2006 г.

цитов путем увеличения синтеза белка Vcl-2 [32]. Возможно, клиническая эффективность инфликсимаба основана не только на блокаде биологической активности ФНО-альфа, но и на влиянии на продукцию T $\alpha$ 1-цитокинов ИЛ-2 и ИФ-гамма [7].

Инфликсимаб используется за рубежом уже 8 лет, а в Украине зарегистрирован для лечения трех заболеваний: БК, ревматоидного артрита и псориаза, сходных по механизмам развития воспаления.

### При БК инфликсимаб используется:

- ✓ в случаях резистентности к действию стероидных гормонов и иммуносупрессорной терапии, причем он активен как при среднетяжелых, так и тяжелых формах заболевания;
- ✓ препарат обладает пролонгированным действием и при не осложненном течении БК, эффективен в виде

миссии в течение 44 недель возрастает лишь до 53%. По-видимому, для выхода в ремиссию и ее поддержания увеличение дозы препарата и кратности его введения нецелесообразно. В самом крупном клиническом исследовании (ACCENT I) при БК показано, что терапия инфликсимабом безопасна, хорошо переносится и позволяет отказаться от кортикостероидов у большинства больных (Табл. 5,6,7,8,9,10).

ACCENT, Клиническое исследование болезни Крона, оценивающее применение инфликсимаба для редкого длительного лечения;

ATTRACT, Анти-TNF терапия при РА с применением курса сопутствующей терапии; SPIER, Активно контролируемое исследование пациентов, принимающих инфликсимаб для лечения ревматоидного артрита в ранней фазе;

Язвенный колит характеризуется язвенным поражением слизистой кровотоком из rectum, поносами и абдоминальным болевым синдромом. Фармакотерапия при язвенном колите представлена главным образом 5-аминосалицилатами, кортикостероидами, иммунодепрессантами, в том числе антиметаболитами пурина и циклоспорином. Кортикостероидная зависимость – клинически значимая проблема. К тому же, вероятность колэктомии в течение первых пяти лет после постановки диагноза колеблется от 9% (пациенты с дистальным колитом) до 35% (пациенты с тотальным колитом), чаще всего из-за неудач терапии. Кумулятивный риск рецидива воспалительных заболеваний кишечника в виде илеита колеблется на 1 году после процедуры от 15.5% до 45.5% через 10 лет. Соответственно новые подходы в лечении язвенного колита просто необходимы.

Фактор (TNF- $\alpha$ ) некроза опухоли является ключевым провоспалитель-

Табл. 10

#### Поворотные исследования, ведущие к разрешению применения инфликсимаба в разных странах

Показание	Испытание	Продолжительность (недели)	Текущий статус	Страна
Болезнь Крона (CD)	ACCENT I	54	Разрешено	Европа, Индонезия, Япония и США
Ревматоидный артрит (RA)	ACCENT II	54	Разрешено	США
Псориаз (PsA)	ATTRACT	54	Разрешено	Европа, Индонезия, Япония и США
Язвенный колит (UC)	ASPIRE	54	Разрешено-Заявление подано	Европа, США
Анкилозирующий спондилит (AS)	IMPACT	50	Разрешено	США-Европа
	IMPACT 2	24		Европа, Индонезия, Япония и США
	ACT 1	54		
	ACT 2	30		
	ASSERT	24		

однократного внутривенного введения;

- ✓ осложненные свищами формы БК хорошо поддаются 3-кратному применению препарата;

- ✓ у больных с развитием воспаления в области илеоанального резервуара и при перианальной локализации БК.

В контролируемых многоцентровых испытаниях частота ответа на инфликсимаб при стероидрезистентных формах БК колеблется в интервале 50-81%, частота достижения клинической ремиссии составляет 25-48%. Частота поддержания ремиссии в течение 30 недель после однократного введения составляет 39-44% и не зависит от начальной дозы инфликсимаба – 5 или 10 мг/кг. Как показали исследования P. Rutgeerts, при 4-кратном введении инфликсимаба в дозе 10 мг/кг частота сохранения ре-

IMPACT, Международное контролируемое исследование применения инфликсимаба при псориазическом артрите;

ACT, Исследование язвенного колита в активной форме;

ASSERT, Исследование анкилозирующего спондилита для оценки терапии с применением рекомбинантного инфликсимаба.

Действие инфликсимаба развивается быстро: уже через 2 недели можно наблюдать начало клинического эффекта. Продолжительность его действия достигает 30 недель после однократной инфузии, однако через 8-12 недель концентрация антител в сыворотке снижается, поэтому у больных с наиболее упорной формой заболевания рекомендуются повторные инфузии каждые 8 недель для поддержания клинического ответа [32].

ним цитокином у больных с болезнью Крона, он также найден в повышенных концентрациях в крови, ткани ободочной кишки, стуле пациентов с язвенным колитом.

В двух рандомизированных, слепых, плацебо-контролируемых исследованиях – Активный Язвенный Колит 1 и 2 (ACT 1 и ACT 2, соответственно) – оценивалась эффективность инфликсимаба для индукции и поддержания ремиссии у взрослых пациентов с язвенным колитом. Это многоцентровое, рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое исследование проводилось в промежутке между мартом 2002г. и мартом 2005г. среди 364 больных на 62 сайтах в исследовании ACT 1 и 364 больных на 55 сайтах в исследовании ACT 2. В каждом исследовании принимали участие 364 пациента с умеренно тяжелой формой язвенного колита в фазе обострения. Пациенты получали конкурирующее лечение: плацебо

Табл. 11

Стоимость НЯК и БК, представленная в виде средних значений и 95% доверительных интервалов.

Стоимость	ЯК	БК
Госпитализации (в т.ч. для хирургического лечения)	£1755 (1297-2213)	£2738 (1802-3674)
Амбулаторное наблюдение	£210 (176-244)	£267 (209-325)
Обследование	£258 (170-346)	£338 (210-466)
Медикаментозное лечение	£487 (384-590)	£642 (478-806)

или инфликсимаб (5 мг или 10 мг на кг массы тела) внутривенно на 0, 2 и 6 недель, и затем каждые 8 недель в течение 46 недель (АСТ 1) или 22 недель, соответственно (АСТ 2). За больными наблюдали в течение 54 недель в исследовании АСТ 1 и соответственно 30 недель в АСТ 2.

Исследуемые больные имели активный язвенный колит по шкале Маюо от 6 до 12 баллов и умеренно тяжелую форму на сигмоидоскопии (эндоскопически по шкале Маюо, как минимум 20), несмотря на проводимое лечение только кортикостероидами или в комбинации с азатиоприном или меркаптопурином в исследовании АСТ 1 или, несмотря на терапию только кортикостероидами или в комбинации с азатиоприном

У 69 % больных, получавших 5 мг инфликсимаба, и 61 % больных, получавших 10 мг инфликсимаба, в исследовании АСТ 1 был зарегистрирован клинический ответ на 8 неделе на проводимую терапию, в группе принимавшей плацебо клинический ответ составил 37% (P<0.001) Под ответом подразумевалось: уменьшение по шкале Мейо как минимум на 3 балла и минимум 30%, с сопровождающимся уменьшением кровотечения из rectum как минимум на 1 балл или соответствовало по шкале Мейо пунктам 0 или 1. В исследовании АСТ 2, 64 % больных, получавших 5 мг инфликсимаба, и 69%, получавших 10 мг, имели клинический ответ на 8 неде-

которые в большинстве случаев не носят серьезного характера. Установлено, что инфликсимаб может вызывать активацию старых очагов туберкулеза, поэтому у врачей перед назначением препарата должна быть соответствующая настороженность: необходимо обследовать больных рентгенологически и с применением туберкулиновых проб. В редких случаях развиваются демиелинизирующие процессы и аллергические реакции.

Накопленный 8-летний опыт применения инфликсимаба позволил оценить его профиль безопасности более чем у 5800 пациентов с БК, среди которых 2850 больных получали этот препарат, а 2957 – другие виды терапии [22]. Острые постинфузионные реакции встречались у 5,4 % больных, получавших инфликсимаб. Частота развития неоплазий была одинаковой в обеих группах пациентов. Смертность в группе инфликсимаба была достоверно ниже, чем в группе пациентов, получавших другое лечение (0,19 на 100 пациенто-лет против 0,66). Частота серьезных инфекционных осложнений в обеих группах составила 1,27 и 0,85 на 100 пациенто-лет соответственно, однако дополнительный логический регрессионный анализ показал, что независимым фактором развития инфекций был преднизолон, а не инфликсимаб. Случаев туберкулеза не было отмечено ни в одной группе.

Табл. 12

Процентные доли от общей стоимости для ЯК и БК

	медикаментозное лечение	амбулаторное наблюдение	госпитализации	обследование
НЯК	44,4	19,1	13	23,5
БК	29,4	12,2	43	15,4

или меркаптопурином и терапией 5-аминосалицилатами в исследовании АСТ 2. Параллельная терапия не требовалась при вводе пациентов в АСТ 1 и АСТ 2. В АСТ 1 вводились пациенты в том случае, если на терапию кортикостероидами не было ответа на протяжении предшествующих 18 месяцев, либо в случае непереносимости кортикостероидов, или не было ответа на терапию азатиоприном или меркаптопурином, на протяжении предыдущих 5 лет или при их непереносимости. В исследовании АСТ 2 - в случае отрицательного ответа на терапию 5-аминосалицилатами на протяжении предыдущих 18 месяцев или в случае их непереносимости. Прием кортикостероидов в ректальных свечах не был разрешен на протяжении 2 недель до скрининга. Больные, ранее принимавшие инфликсимаб или любой другой anti-TNF-агент, были исключены.

Инфликсимаб пациенты получали в дозе 5 мг или 10 мг на килограмм массы тела на 0, 2, и 6 неделях, а затем каждые восемь недель в течение 22

недель, имели лучший клинический ответ на 8, 30 и 54 неделе по сравнению с группой плацебо. (Trials.gov, NCT00036439 и NCT00055557).

Таким образом, пациенты с умеренно тяжелым течением язвенного колита в фазе обострения, получавшие инфликсимаб на 0, 2, 6 и каждые 8 недель, имели лучший клинический ответ на 8, 30 и 54 неделе по сравнению с группой плацебо.

Побочное действие инфликсимаба включает реакции, связанные с непосредственным введением препарата (лихорадка, головная боль, уртикарная сыпь), различные инфекции и гнойно-воспалительные процессы,

Прямые затраты при лечении ремикейдом и качество жизни пациентов с БК [62]:

Инфликсимаб (Ремикейд®) в дозе 5 мг/кг эффективен при лечении рефрактерной к терапии БК в 81% случаев; улучшает состояние пациентов, страдающих БК с образованием свищей, в 68% случаев, и, таким образом, повышает качество жизни.

Был выявлен важный рост стоимости каждого периода (от -2 до -1,5 лет: 814 Euro, от -1,5 до -1 года: 1408 Euro, от -1 до -0,5 года: 2250), что в сумме дало прямые затраты на медицинскую помощь 2456 Euro за 6 месяцев до лечения Ремикейдом за счет рефрактерности заболевания к проводимой терапии. После лечения Ремикейдом отмечалось значительное снижение прямых затрат на медицинскую помощь (за исключением стоимости препарата) до 2024 Euro (от +0,0 до +0,6) и 1304 Euro (от +0,5 до +1,0). Средняя стоимость Ремикейда в первые 6 месяцев составляла 5037

Еуро и во вторые 6 месяцев – 902 Еуро. IBDQ увеличилось с 147,8±8,4 до 187,8±7,0. Все прямые затраты на медицинскую помощь в сутки после лечения Ремикейдом, рассчитанные с учетом частоты ответа на лечение, равной 81%, составили 18 Еуро.

Средняя общая стоимость в другом исследовании [63]: на одного пациента в год составила для ЯК – £1096 и БК – £2184 (табл.11,12).

Таким образом, стоимость лечения ХВЗК высока. Это, отчасти, связано с введением в практику новых методов лечения. Эти методы дороги, но позволяют сократить сроки госпитализации и избежать хирургических вмешательств, являясь, таким образом, экономически эффективными.

Препараты на основе антител к ФНО-альфа претерпели за последние годы определенную эволюцию. Это касается соотношения человеческого и мышиноного компонентов в структуре молекулы.

Так, появился препарат CDP571 (Хумикейд), представляющий собой гуманизированные (состоящие всего на 5 % из мышиноного и на 95 % из человеческого белка) моноклональные антитела к ФНО-альфа.

На основе той же молекулы создан пегилированный препарат CDP-870 с пролонгированным действием, включающий Га бета-фрагмент. В его контролируемых испытаниях II фазы при БК принимали участие и украинские центры. Препарат продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость. Испытания III фазы еще не закончены. Высокоспециализированными лабораторными методами показано, что CDP-870 отличается от других препаратов, содержащих антитела к ФНО-альфа, более высокой аффинностью и силой действия (минимальной концентрацией, вызывающей 50 %-ную нейтрализацию свободного ФНО-альфа) [27]. Самое последнее поколение лекарственных средств этой группы – препарат адалимумаб, в котором антитела к ФНО-альфа на 100 % представлены человеческим иммуноглобулином.

### Другие ингибиторы ФНО-альфа

Для лечения БК предложены лекарственные средства на основе растворимых рецепторов к ФНО-альфа. Одно из них (этанерсепт) пред-

ставляет собой рекомбинантный препарат, сочетающий растворимые человеческие рецепторы II типа к ФНО-альфа (р75 кД) и человеческий IgG1 с Fc-фрагментом [32]. Этанерсепт обладает двойным действием, связывая ФНО-альфа и лимфотоксин А.

Другое средство – рекомбинантный ФНО-альфа – связывающий протеин (онерсепт) – представляет собой нормальные человеческие растворимые рецепторы к ФНО-альфа I типа с молекулярной массой 55 кД [32, 48]. ISIS 104838 представляет собой олигонуклеотид, непосредственно нарушающий в клетке трансляцию мРНК для ФНО-альфа [4,48].

### Другие моноклональные антитела

ФНО-альфа не единственный фактор развития иммунного воспаления при ХВЗК. Ингибирование или активация других цитокинов и сигнальных молекул теоретически обоснованы.

Антитела к CD4+ лимфоцитам уже были испытаны с хорошим эффектом на экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний [55, 56].

Препарат на основе моноклональных антител к CD3+ лимфоцитам (визилизумаб) проходит клинические испытания у больных тяжелым ЯК, не ответивших на внутривенное введение кортикостероидов [10, 49].

Фонтолизумаб – антитела к ИФ-гамма – исследовался у 133 пациентов со стероидорезистентной БК [54]. Клинический ответ был достигнут у 77 % больных, а ремиссия – у 44 % (результаты сравнимы с инфликсимабом).

Большие надежды при БК возлагают на применение моноклональных антител к ИЛ-12 [25].

Блокирование молекул адгезии, в частности интегрин-альфа 4, ICAM-1 и ряда других, также является одним из разрабатываемых направлений в лечении ХВЗК. Специфические рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к интегрину-альфа 4 (натализумаб) блокируют патологические эффекты молекул адгезии, уменьшают хоминг лейкоцитов и способствуют заживлению язвенных дефектов [50].

В двух рандомизированных

контролируемых исследованиях – ENACT-1 (339 больных БК, получавших четыре инфузии натализумаба 1 раз в месяц) и ENACT-2 (147 больных БК из ENACT-1, получавших после рерандомизации шесть дополнительных инфузий препарата) – натализумаб не только позволил получить клиническое улучшение или ремиссию, но способствовал улучшению качества жизни пациентов и дал возможность отказаться от кортикостероидов в 55 % случаев [12].

В стадии клинического изучения находится вопрос о возможности лечения ХВЗК антагонистами рецепторов ИЛ-1. Теоретически обсуждается возможность применения антител к ИЛ-1. Проведено пилотное исследование антител к рецепторам ИЛ-2 при ЯК [53].

### Препараты противовоспалительных цитокинов и другие биологические средства

При лечении ХВЗК методом альтернативным использованию моноклональных антицитокиновых антител, может стать применение рекомбинантных препаратов на основе противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-11 [32]. ИЛ-10 способен модулировать синтез воспалительных цитокинов и снижать их активность посредством селективного подавления NFκB. Этот механизм, по-видимому, максимально приближен к естественным условиям и является наиболее физиологичным.

Новым направлением в лечении БК является использование колониестимулирующего фактора (сарграмостим) при БК. Механизм действия заключается в стимуляции активности моноцитов/макрофагов слизистой оболочки кишечника, что повышает продукцию ими противовоспалительных цитокинов [9, 20].

Теоретически обосновано использование при ХВЗК ингибиторов ядерного фактора NFκB, который контролирует и активирует транскрипцию генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов [32].

### Литература

1. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. М., 2002. 128 с.
2. Белоусова Е.А., Морозова Н.А., Никитина Н.В. Инфликсимаб (ремикейд) в лечении рефрактерных форм болезни Крона // РМЖ. 2005. Т. 7. № 1. С. 28-32.
3. Насонов Е.А. Нарушения иммунитета при аутоиммунных заболеваниях // Российский журнал га-

- строэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. Т. IX. № 4. Прил. 7. С. 43-48.
4. Белоусова Е.А. Биологическая стратегия в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Медицинский журнал «Фарматека». – 2004. №3. С.3-15.
  5. Baumgart D, Hommes D, Reinisch W, et al. The phase I/II *Visilizumab* study. A report of efficacy of treatment and retreatment in ulcerative colitis patients refractory to treatment with IV steroids (IVSR-UC). *Gut* 2005;54(Suppl. VII):A57.
  6. Chey WY, Hussain A, Ryan C, et al. *Infliximab* for refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1860-66.
  7. Cornillie F, Shealy D, D'Haens G, et al. *Infliximab* induces potent anti-inflammatory and local immunomodulatory activity but no systemic immune suppression in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:463-73.
  8. D'Haens G, van Deventer SJH, van Hogezand R, et al. Endoscopic and histological healing with *Infliximab* anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029-34.
  9. Dieckgraefe B, Korzenik J. Treatment of Active Crohn's Disease with Recombinant Human Granulocytemacrophage colony-stimulating Factor. *Lancet* 2002;360:1478-79.
  10. Dignass A, Targan S, Salzberg B, et al. *Visilizumab*, a Humanized Anti-CD3 Monoclonal Antibody is Active in the Treatment of Severe Steroid-Refractory Ulcerative Colitis (UC): Preliminary results of a Phase I-II Study. 12 UEGW. 2004, Prague (oral presentation).
  11. Feagan BG. *Infliximab* in the treatment of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2000;14(Suppl. C):6B.
  12. Feagan B, Enns R, Colombel J, et al. Maintenance *Natalizumab* results in greater quality of life in Crohn's disease patients. *Gut* 2005;54(Suppl. VII):A18.
  13. Ghosh S, Goldin E, Gordon F, et al. *Natalizumab* for Active Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2003;348:24-32.
  14. Gordon FH, Lai CWY, Hamilton MI, et al. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to  $\alpha_4$  integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;121: 268-74.
  15. Gross V, Andus T, Rogler G, et al. Tumor necrosis factor and its receptors. Inflammatory bowel disease- From Bench to Bedside. In: *Intrnational Symposium on IBD*. 1996:175-83.
  16. Hanauer S, Feagan B, Lichtenstein G, et al. Maintenance *Infliximab* for Crohn's Disease: the ACCENT I Randomised Trial. *Lancet* 2002;359: 1541-49.
  17. Hanauer S, Lukas M, Macintosh D, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Human Anti-TNF- $\alpha$  Monoclonal Antibody *Adalimumab* for the Induction of Remission in Patients with Moderate to Severely Active Crohn's Disease. *Gut* 2004;53(Suppl. VI):G-221.
  18. Herlinger K, Wittboeft T, Reader A, et al. Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Controlled Trial of Subcutaneous Recombinant Human Interleukin-11 V.S. Prednisolone in Active Crohn's Disease. *Gut* 2004;53(Suppl. VI):12 UEGW-OP-G-232.
  19. Jarnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, et al. *Infliximab* as Rescue Therapy in Severe to Moderate Severe Ulcerative Colitis: a Randomised, Placebo-controlled Study. *Gastroenterology* 2005;128: 1805-11.
  20. Korzenik J, Dieckgraefe B, Valentine J, et al. *Sargramostim* for Active Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2005;26:2193-201.
  21. Kotzev I, De Villiers W, Katz S, et al. *Fontolizumab* (HUZAFTM), a Humanized Anti-IFN- $\gamma$  Gamma Antibody in patient with Moderate to Severe Crohn's Disease (CD) is active and well tolerated in multi-dose study. *Gut* 2005;54(Suppl. VII):A19.
  22. Lichtenstein G, Cohen R, Feagan B, et al. Safety of *Infliximab* in Crohn's Disease: Data from the 5000-Patient TREAT Registry. *Gastroenterology* 2004;126(4 Suppl 2).
  23. Lichtenstein G, Yan S, Bala M, et al. *Infliximab* Maintenance Treatment Reduces Hospitalizations, Surgeries, and Procedures in Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2005;128: 863-69.
  24. Macintosh D, Lucas M, Sandborn W, et al. A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial of the Clinical Assessment of *Adalimumab* Safety and Efficacy Studied as an Induction Therapy in Crohn's Disease (Classic).
  25. Mannon P, Fuss I, Hornung R, et al. *Anti-Interleukin-12 P40 Antibody* Treats Active Crohn's Disease. *Gut* 2004;53(Suppl. VI):G-225.
  26. Mc Alindon ME, Mahida YR. Cytokines and the gut. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9(11): 1045-50.
  27. Nesbitt A, Henry A. High Affinity and Potency of the Pegylated Fab Fragment CDP870 - A Direct Comparison with Other ANTI-TNF Agents. *Gut* 2004;53(Suppl. VI):G-222.
  28. Pallone F, Monteleone G, Monteleone I, et al. The immune system in inflammatory bowel disease. In: *Inflammatory bowel diseases*. Ed. Satsangi J., Sutherland L. Churchill Livingstone 2003.
  29. Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Ann Rev Med* 2000;51:289-98.
  30. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. *Infliximab* for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340: 1398-405.
  31. Ricart E, Panaccione R, Loftus E, et al. Successful management of Crohn's disease of the ileoanal pouch with *infliximab*. *Gastroenterology* 1999; 117:429-32.
  32. Rutgeerts P. A Critical Assessment of new Therapies in Inflammatory Bowel Diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl.):S177 QR.
  33. Rutgeerts P, Enns N, Colombel J, et al. 6-Month Steroid-Sparing Results of *Natalizumab* in a Controlled Study of Patients with Crohn's Disease. *Gut* 2004;53(Suppl. V):G-227.
  34. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and Safety of Retreatment with Anti-Tumor necrosis factor antibody (*Infliximab*) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-69.
  35. Rutgeerts P, Feagan B, Olson A, et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of *Infliximab* Therapy for Active Ulcerative Colitis: ACT-1 Trial. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl. 2).
  36. Rutgeerts P, Fedorak R, Rachmilevich D, et al. *Onercept* (Recombinant Human P55 Tumour Necrosis Factor Receptor) Treatment in Patients with Active Crohn's Disease: Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Finding Phase II Study. *Gut* 2004;53(Suppl. VI):G-223
  37. Rutgeerts P, Sanborn W, Feagan B, et al. *Infliximab* for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2005;353: 2462-76.
  38. Sanborn W. Steroid-dependent Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2000;14(Suppl. C):17C.
  39. Sanborn W, Feagan B, Hanauer S, et al. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo control trial. *Gastroenterology* 2001; 120:1330-38.
  40. Sandborn W, Hanauer S, Loftus M, et al. An Open-Label Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody *Adalimumab* in Subjects with Prior Loss of Response or Intolerance for Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1984-89.
  41. Sandborn W, Rachmilevitz D, Hanauer S, et al. *Infliximab* Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: the ACT-2 Trial. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl. 2).
  42. Sandborn W, Fedorak R, D'Haens G, et al. Novel Approaches to Treating Inflammatory Bowel Disease; Targeting Alpha4 Integrin. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 2372-82.
  43. Sands B, Anderson F, Bernstein C. *Infliximab* Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
  44. Sands B, Bank S, Sninsky C, et al. Preliminary evaluation of safety and activity of recombinant human interleukin 11 in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117: 58-64.
  45. Schreiber S. Aspects of the immunology of inflammatory bowel disease. Recent advances in the pathophysiology of gastrointestinal and liver diseases. *Nantes* 1997:133-71.
  46. Schreiber S. Biological treatments of inflammatory bowel diseases. IBD, salicylates and other relevant therapies. *International IBD Symposium*. London 1999;117-28.
  47. Schreiber S, Fedorak R, Nielsen O, et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:1461-72.
  48. Schreiber S, Campieri M, Colombel J, et al. Use of anti-tumor necrosis factor agents in inflammatory bowel diseases. *European guidelines for 2001-2003*. *Int J Colorectal Dis* 2001;16(1):1-11.
  49. Sheridan J, Shi J, Efron L, et al. *Visilizumab*, a Humanized Non-FCR Binding Anti-CD3 Monoclonal Antibody, Causes a Reduction in CXCR3+ Memory T Cells in Vitro and Inhibits CXCR3- Dependent PBMC Chemotaxis. 12 UEGW. 2004, Prague (oral presentation).
  50. Sheridan J, Woo J, Shi J, et al. Kinetics of peripheral lymphocyte counts in *Visilizumab*-treated intravenous steroid refractory ulcerative colitis patients. *Gut* 2005(Suppl. VII):A58.
  51. Targan S. Biology of inflammation in Crohn's disease: mechanism of action of anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Scand J Gastroenterol* 2000;14(Suppl. C): 13C.
  52. Targan SR, Van Deventer SJH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
  53. Van Assche G, Dalle I, Noman M. The use of humanised anti-interleukin-2 receptor antibodies (*Zenapax*) in refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl. 1):1445.
  54. Van Assche G, Pearce T. *Fontolizumab* (HUZAFTM), a Humanized ANTI-IFN- $\gamma$  GAMMA Antibody, Has Clinical Activity and Excellent Tolerability in Moderate to Severe Crohn's Disease. *Gut* 2004;53(Suppl. VI):G-226.
  55. Van Deventer S. Tumor necrosis factor and Crohn's disease. *Gut* 1997;40(4):443-48.
  56. Van Deventer S. Targeting TNF- $\alpha$  a key in the inflammatory process in Crohn's disease - the mechanism of action of *infliximab*. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl.):43-48.
  57. Vexler V, Sheridan J, Tsao T, et al. Differential effect of *Visilizumab* on resting and activated human T cells. *Gut* 2005;(Suppl. VII):A260.
  58. Vries J. Interleukin-10: immunosuppressive and anti-inflammatory activities. *Inflammatory bowel disease*. *International Symposium* 1995; 68-76.
  59. Wilson D, Thomas A, Mitchell B, et al. Safety, Tolerability, Immunogenicity and Efficacy of *Natalizumab* in Adolescents with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: an Open-Label Study. *Gut* 2004;53(Suppl. VI):G-228.
  60. Woo J, Sheridan J, Tsao T, et al. *Visilizumab* treatment of intravenous steroid refractory ulcerative colitis patients does not alter phenotype and functions of peripheral lymphocytes. *Gut* 2005;(Suppl. VII):A173.
  61. Youdim A, Vasiliauskas E, Targan S, et al. A Pilot Study of *Adalimumab* in *Infliximab*-Allergic Patients. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:333-38.
  62. Rutgeerts P, Lemmens L, Noman M, Cornillie F, Nijs V, Goossens A, Annemans L. Analysis of the direct cost generated by REMICADE $\text{\textcircled{R}}$  to normalize quality of life in patients with Crohn's disease. 8 $^{\text{th}}$  United European Gastroenterology Week (UEGW), Brussels, Belgium, 25-30 Nov 2000.
  63. Babu, P S; Heatley, R V; Arnott, I D R; McDonald, D; Williams, A; Ghosh, S The economic impact of inflammatory bowel disease on the UK national health service. 8 $^{\text{th}}$  United European Gastroenterology Week (UEGW), Brussels, Belgium, 25-30 Nov 2000.
  64. Stein R.B. et al. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28:297
  65. .Feggan B.G, et al. *N Engl J. Med*. 2000;342:1827.



Нові стратегії лікування хронічних запальних захворювань кишечника

*І.Л. Кляритська*

В статті представлена доказова база обґрунтування інфліксимаба в лікуванні ХВЗК як найефективнішого, так і найвигіднішого напрямку з економічної точки зору. А також розглянуті інші перспективні біологічні стратегії, які знаходяться або на стадії впровадження, або апробації в клініці і експерименті.

New strategy for the treatment of chronic inflammatory bowel disease.

*IL Klyaritskaya*

The article presents the evidential base infliximab justification for treating IBS as the most effective, and most profitable lines from an economic standpoint. And also discussed other promising biological strategies, or who are at the stage of implementation, or tested in the clinic and experiment.