

ЦЕЛИ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены данные о возможностях современной терапии болезни Крона (БК), относящейся к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК). Описаны эффективные препараты биологической терапии, методы их введения и дозы. Представлены прогностические факторы прогрессирования заболевания, которые следует учитывать при решении вопросов интенсивности необходимой терапии. Описана суть двух стратегий лечения БК – «step-up» и «top-down», а также нового подхода «лечения до цели», т. е. достижения низкого уровня активности или состояния ремиссии. Кроме того, указана информация о таком феномене, как потеря ответа на лечение, его возможных причинах и лечебной тактике. Представлено перспективное направление лечения БК – блокада молекул адгезии и миграции лейкоцитов, миграции и накопления аутоагрессивных Т-лимфоцитов в стенке кишечника. Приведена информация о ведолизумабе – первом препарате селективной биологической терапии ВЗК. Дана характеристика стандартам ремиссии с учетом достижений современной терапии БК и приведены биологические маркеры для оценки наступления ремиссии БК. Описано происхождение фекального кальпротектина – белка указывающего на воспаление в стенке кишки, а также значение ANCA (антинейтрофильных цитоплазматических антител) и ASCA (антител к *Saccharomyces cerevisiae*) в дифференциальной диагностике ВЗК. Акцентировано внимание на применение в практической гастроэнтерологии сегодняшнего дня стандартизированных схем лечения БК, изложенных в клинических протоколах МЗ РБ.

Ключевые слова: болезнь Крона, прогностические факторы, стратегии лечения, антицитокиновая (биологическая) терапия, стандарты ремиссии при БК, клинический протокол, схемы лечения.

V. I. Kurchanкова, N. V. Kapralov

TARGETS AND THE PRINCIPLES OF TREATING THE CROHN'S DISEASE

The view is represented provided of the possibilities of modern treatment Crohn's disease. It refers to the inflammatory disease of the intestine. A valid preparation of biological therapy is described. The progressions from the disease is prognostic factor. These things should be treated with resolution of questions from the intensity of therapy. Is the essence of strategy of treating Crohn's disease "step-up" and "top-down". A new approach to the conquest of the low level of activity or the state of remission. Loss of responding to treatment and its possible reasons for the therapeutic technique. A promising trend of treating the Crohn's disease – a blockade of molecules adhesion and migration of the white. The migration and the accumulation of Natrally nose lymphocytes are of the wall of the intestine pathogenesis of an inflammatory disease of the intestine. Vedolizumab is the first a selective biological therapy. Standards of remission of therapy Crohn's disease. Biological markers to estimate the coming of remession the Crohn's disease. Faecal calprotecting – protein index inflammation of the wall of the intestine. ANCA and ASCA – you need a differential diagnosis of an inflammatory disease of the intestine. Standardised patterns of treating the Crohn's disease – there is the National clinical records. They adapt in practical health.

Key words: Crohn's disease, the prognostic factors, the treatment of strategies, biological therapy, standards of remission, clinical record, diagram of the treatment.

Блезнь Крона относится к воспалительным заболеваниям кишечника, является хроническим рецидивирующим заболеванием желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризуется трансмуральным, сегментарным и гранулематозным воспалением [2, 9, 10].

С учетом того, что этиология заболевания остается невыясненной, а патогенез имеет иммуноопосредованный механизм, терапия направлена на подавление воспалительной реакции.

Целью лечения БК является достижение и поддержание стойкой клинико-эндоскопической ремиссии, снижение частоты осложнений и хирургических вмешательств, улучшение качества жизни пациентов [3, 5, 7].

В зависимости от течения различают три формы БК: воспалительную, стенозирующую и пенетрирующую. Чаще начальный этап БК характеризуется гранулематозным воспалением слизистой оболочки кишки, но в дальнейшем у многих больных формируются стриктуры или свищи/фистулы как результат неконтролируемого прогрессирования воспалительного процесса. У 43 % больных заболевание начинается с тяжелой атаки, в последующем сменяющейся относительно редкими симптомами на протяжении ряда лет. У 51 % больных БК наблюдается хроническое течение заболевания [2, 8, 13].

Лечение пациентов с БК должно проводиться с учетом прогностических факторов прогрессирования заболевания. Согласно Консенсусу The European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), эксперты выделяют факторы, которые увеличивают риск «инвалидизирующего» заболевания: возраст при первичном диагнозе менее 40 лет, необходимость использовать стероиды в качестве первой линии, наличие перианального заболевания (абсцесса, трещины). Наличие двух признаков в 84 % случаев совпадало с развитием «инвалидизирующего» заболевания в течение следующих пяти лет. При трех признаках – в 91 % случаев [2, 6, 19, 22].

В лечении БК важной задачей является подбор эффективной терапии с момента диагностики заболевания.

Существуют две стратегии лечения: «step-up»-терапия и «top-down». «Step-up»-терапия предусматривает начало лечения с препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и глюкокортикостероидов (ГКС), а при их неэффективности – дополнительное назначение иммуносупрессоров и биологических препаратов, а терапия «top-down» начинается с биологических препаратов [2, 5, 7, 8, 18].

Какая же из терапевтических стратегий предпочтительнее? Этот вопрос в настоящее время продолжает обсуждаться. Традиционная терапия БК включает препараты 5-АСК, ГКС, иммуносупрессанты и антибиотики [2, 4, 9, 20, 22]. Современные руководства по лечению БК, основанные на результатах метаанализов, подвергают сомнению клиническую значимость препаратов 5-АСК для индукции и поддержания ремиссии БК. ГКС вообще не способны поддерживать ремиссию заболевания. Лечение традиционными пре-

паратами не предотвращает прогрессирование БК: при среднем периоде наблюдения более 8 лет осложнения развились у 60 % больных [3, 5, 7, 15, 19]. С учетом сказанного, для улучшения отдаленных результатов лечения больных БК, предотвращения прогрессирования заболевания, помимо препаратов, контролирующего воспалительный процесс, требуется тактика лечения направленная не только на устранение симптомов, но и строгий мониторинг объективных параметров воспаления. Новый подход «лечения до цели» (англ. treat-to-target) заключается в том, что пациенту подбирается индивидуальная терапия с заданной терапевтической целью: достижение низкого уровня активности заболевания или состояния ремиссии [4, 6, 8, 9, 14]. При этом каждые 3 месяца осуществляется мониторинг эффективности терапии. Если нужное состояние поддерживается, лечение продолжается в прежнем режиме, если цель не достигнута – терапия интенсифицируется или меняется [10].

Прогресс в изучении молекулярных мишеней воспаления при ВЗК и появление антицитокиновой (биологической) терапии привели к эволюции целей лечения: достижение клинической ремиссии в более короткие сроки, поддержание ремиссии без ГКС, полное заживление слизистой оболочки кишечника и закрытие свищей, снижение потребности в операциях и госпитализации. Достижение этих целей позволяет улучшить качество жизни больных с ВЗК и сохранить их социальную активность [6, 7, 9, 11, 13, 19].

В настоящее время для лечения БК применяется ряд биологических препаратов, основными из них являются блокаторы фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Провоспалительный цитокин ФНО- α модулирует пролиферацию иммунных клеток, активизирует молекулы адгезии и индуцирует апоптоз клеток, включая эпителий.

Инфликсимаб – первый препарат, вошедший в клиническую практику, разработан методом генной инженерии. Это протеин-химерные антитела к ФНО- α , в структуре которых 25 % мышиноного и 75 % человеческого IgG1. Моноклональные антитела IgG1 связываются с высокой аффинностью с растворимой и с мембраноассоциированной формой человеческого ФНО- α , что приводит к потере его биологической активности [2–4, 6, 7, 9, 16]. Инфликсимаб вводится внутривенно 5 мг/кг однократно, затем в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первой инфузии и далее каждые 8 недель [4].

Адалимумаб также является ингибитором ФНО- α , по своей структуре полностью идентичен человеческому IgG1. Вводится подкожно 80 мг однократно и далее – 40 мг каждые 2 недели. Еще один ингибитор ФНО- α – цертолизумаб пегол представляет собой Fab-фрагмент гуманизированного антитела (специфического к ФНО- α), присоединенного к молекуле полиэтиленгликоля (ПЭГ). В структуре молекулы цертолизумаба пегол 5 % мышиноного белка, за счет пегилированной матрицы (соединения с ПЭГ) препарат обладает пролонгированным действием [1, 2, 4, 5, 8, 14].

По данным разных авторов, примерно у 40 % пациентов, независимо от выбранного биологического агента, возникает «ускользание» эффекта [10], требующее изменения режима лечения [3, 14, 17], смены одного анти-ФНО препарата на другой, дополнительной медикаментозной терапии или хирургического вмешательства [2, 5, 10, 17, 18]. Таким образом, длительное применение инфликсимаба позволило выявить такой феномен, как потеря ответа на лечение. Это чаще связано с выработкой антител к самому препарату. Причина появления антител – наличие в молекуле инфликсимаба 25 % чужеродного мышинового белка. В случае снижения ответа на лечение инфликсимабом рекомендуется исследовать в крови концентрацию препарата и уровень антител к нему. Если уровень антител невысокий, то рекомендуется увеличить дозу вдвое в сравнении со стандартной, т. е. до 10 мг/кг и/или уменьшить интервалы между инфузиями препарата до 6–4 недель, против принятых 8 недель. В случае отсутствия ответа при изменении схемы лечения, следует применять другой анти-ФНО препарат – адалимумаб [2, 4, 5, 10, 17, 18].

Перспективное направление лечения БК – блокада молекул адгезии и миграции лейкоцитов [8, 9, 12, 21], т. к. именно попавшие в собственную пластинку слизистой оболочки (СО) кишечника мононуклеарные клетки и гранулоциты продуцируют множество агрессивных факторов, приводящих к повреждению структуры тканей [12, 21]. Кроме того, в патогенезе ВЗК важную роль играет миграция и накопление аутоагрессивных Т-лимфоцитов в стенке кишечника. В организме человека молекула $\alpha 4\beta 7$ -интегрин является молекулой адгезии лимфоцитов, которая опосредует миграцию лимфоцитов при взаимодействии с молекулой MAdCAM-1 (молекулой клеточной адгезии слизистой оболочки адрессин-1), экспрессирующейся на эндотелии венул собственной пластинки СО тонкой и толстой кишки и пейеровых бляшках. Экспрессия MAdCAM-1 значительно повышается при БК [8, 12]. При активной БК экспрессия MAdCAM-1 выявляется в ряде внекишечных локализаций, таких как суставы, глаза и кожа. Предполагают, что такая экспрессия MAdCAM-1 непосредственно приводит к возникновению внекишечных проявлений заболевания [12, 21].

В настоящее время в лечебном арсенале ВЗК, в том числе и БК, имеется препарат **ведолизумаб**, который представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG1, которые специфически связываются с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином и препятствуют его взаимодействию с MAdCAM-1, блокируя ключевой этап миграции и инфильтрации кишечника лимфоцитами [7, 8, 9, 12, 21].

Ведолизумаб, препарат моноклональных антител к $\alpha 4\beta 7$ -интегрину, является первым препаратом селективной биологической терапии ВЗК, не вызывающим системных иммуносупрессивных эффектов, в отличие от его предшественника натализумаба, представляющего анти- $\alpha 4$ моноклональные антитела. Применение последнего показало эффективность в терапии БК,

но было ассоциировано с риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, что ограничило использование этого препарата [7, 8, 12, 21]. Ведолизумаб может применяться у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ВЗК, при неэффективности традиционной базисной терапии, а также с утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких блокаторов ФНО- α [3, 8, 9, 12, 21].

С учетом достижений современной терапии БК, происходят изменения и в понятии ремиссии при БК. Ремиссия БК определяется как состояние, при котором вероятность прогрессирования заболевания мала или отсутствует, что требует нормализации биологических и гистологических признаков воспаления, а не только симптомов болезни (англ. remission beyond symptoms) [2, 3, 5, 21]. «Золотым стандартом» ремиссии при БК считается клиническая ремиссия (контроль симптомов) при условии эндоскопической ремиссии (заживление слизистой оболочки). Но так как БК – заболевание, захватывающее все слои кишечной стенки, обсуждается вопрос о необходимости включения в критерии ремиссии БК дополнительных методов оценки трансмурального заживления слизистой оболочки: магнитно-резонансной энтерографии, компьютерной томографической энтерографии и трансабдоминального ультразвукового исследования.

Определение ремиссии БК дополняется новыми критериями. Учитывая то, что воспалительный процесс в кишечнике может протекать без явных клинических симптомов, существующие понятия «клиническая ремиссия», «эндоскопическая ремиссия» дополнены понятием «биологическая ремиссия» [2–5, 21]. Биологическая ремиссия БК подразумевает отсутствие симптомов заболевания, заживление слизистой оболочки кишечника, подтвержденное радиологическими методами, а также нормализацию уровня сывороточных и фекальных биомаркеров активного воспаления.

Какие же биологические маркеры используются для оценки наступления ремиссии? Среди биологических маркеров наиболее изучены С реактивный белок сыворотки (СРБ) и фекальный кальпротектин (ФКП). При условии исключения инфекционного процесса, уровень СРБ < 5 мг/мл свидетельствует об отсутствии воспаления и благоприятном прогнозе течения заболевания. Кроме того, уровень СРБ коррелирует с активностью БК [2–4, 10, 11]. В ряде исследований продемонстрировано, что повышенный уровень СРБ служит предиктором рецидива БК [2, 7, 10]. Мониторинг уровня СРБ на фоне терапии может служить информативным показателем эффективности лечения. Концентрация ФКП < 200 мкг/г указывает на заживление СО с большей достоверностью, чем СРБ, особенно в случае толстокишечной локализации БК. Кальпротектин вырабатывается полиморфноядерными нейтрофилами. Он выделяется из организма вместе с каловыми массами. Чем больше его содержится в экскрементах, тем больше лейкоцитов находится в кишечнике

больного. При повышенном содержании лейкоцитарных клеток можно с уверенностью говорить о развитии воспалительного процесса. Таким образом, производимые нейтрофилами белки указывают на воспаление в стенке кишки. В их число входят лактоферин, лизоцим, эластаза, миелопероксидаза, кальпротектин [9]. Кальпротектин относится к Ca-связывающим белкам семейства S100 и состоит из молекул S100A8 (кальгранулин А) и S100A9 (кальгранулин В). Кальпротектин – белок с молекулярным весом 36 кДА, содержащий кальций и цинк, составляет 60 % белка, содержащегося в цитозоле нейтрофилов, стабилен в кале (неделя при + 4°).

Метод определения кальпротектина – фекально-твердофазный иммуноферментный анализ. Единица измерения: мкг/г.

Референсные значения:

до 1 года – < 500 мкг/г;

1–4 года – < 150 мкг/г;

4–65 лет – < 50 мкг/г;

старше 65 лет – < 100 мкг/г;

50–200 мкг/г – умеренное повышение;

более 200 мкг/г – выраженное повышение, свидетельствует в пользу ВЗК.

Здесь же можно отменить еще один маркер, который больше используется как дополнительный показатель в дифференциальной диагностике БК и других заболеваний ЖКТ. Речь идет об антителах к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) [7].

Дифференциальный диагноз ВЗК проводится между двумя основными IBD (inflammatory bowel disease – воспалительное заболевание кишечника): язвенным колитом (ЯК) и БК, что принципиально для лечения и прогноза. ЯК характеризуется воспалением и язвами в поверхностных слоях слизистой оболочки ободочной и прямой кишки. При БК обширные очаги воспаления кишечника с гранулемами распространяются вглубь стенки кишки. Участки воспаления при БК сегментарны (пятнистая слизистая), могут перемежаться со здоровыми участками, в отличие от ЯК, при котором воспаление непрерывно. Дифференцировать БК и ЯК можно с использованием определения ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) и ASCA (антитела к *Saccharomyces cerevisiae*). ASCA направлены против олигоманнозных эпитопов на клеточной стенке дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Специфичность ASCA IgG- и IgA- антител для БК составляет 95–100 %. При ЯК исследования выявили 5 % положительных результатов IgG- и 7 % IgA-класса ASCA [7]. Наличие атипичных ANCA (aANCA) при БК встречается гораздо реже, чем при ЯК. Частота выявления ANCA варьирует от 50 % до 90 % при ЯК и от 10 % до 20 % при БК. Комбинация двух серологических тестов ANCA и ASCA делает возможным быстро и неинвазивно провести дифференциальный диагноз между БК и ЯК. Метод исследования – иммуноферментный анализ (ИФА). Единицы измерения – RU/ml (relative unit – относительная единица на миллилитр). Референсное значение 0–20 RU/ml.

Далее мы приводим части раздела клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» [4], относящегося к лечению БК, надеясь, что это поспособствует большей доступности для изучения и исполнения протокольных рекомендаций широкому кругу врачей терапевтического профиля. Цели лечения БК, представленные в клиническом протоколе [4], – индукция и поддержание безстероидной ремиссии, профилактика колоректального рака, коррекция сопутствующих нарушений и осложнений. Рассмотрим медикаментозную терапию с учетом активности процесса.

При легкой степени активности и индексе активности болезни Крона (ИАБК) 150–220: рекомендуеться месалазин перорально 4–4,5 г/сут (более низкие дозы месалазина не рекомендуются).

При умеренной активности (ИАБК 220–450): преднизолон перорально 40 мг/сут в течение 1 недели, затем 30 мг/сут 1 неделю, далее – 20 мг/сут 1 месяц со снижением дозы на 5 мг в неделю до полной отмены (длительность курса кортикостероидов – не менее 2 месяцев, но не более 4 месяцев). При использовании метилпреднизолона дозы: 32 мг/сут – 24 мг/сут – 16 мг/сут и снижение дозы на 4 мг в неделю.

При высокой активности (ИАБК \geq 450) или отсутствии ответа на предыдущее лечение: преднизолон перорально 60 мг/сут или внутривенно 60–90 мг/сут в течение 1 недели с последующим постепенным снижением дозы в сочетании с иммуномодуляторами: азатиоприном 2–2,5 мг/кг/сут или метотрексатом в/м 25 мг/нед, по показаниям – хирургическое лечение, или биологическая терапия: инфликсимаб в/в 5 мг/кг однократно, затем в той же дозе, через 2 недели и 6 недель после первой инфузии и далее каждые 8 недель в сочетании с иммуномодуляторами: азатиоприном 2–2,5 мг/кг сут или меркаптопурином 1–1,5 мг/кг/сут или метотрексатом в/м 25 мг/нед либо без иммуномодуляторов при их непереносимости; или адалимумаб п/к 80 мг однократно и далее – 40 мг каждые 2 недели в сочетании с иммуномодуляторами или без них при их непереносимости. При рефрактерности к стероидам назначается биологическая терапия (инфликсимаб или адалимумаб), или хирургическое лечение.

Лечение свищевой формы БК в протокольных рекомендациях указано для двух вариантов периаанальных свищей: для простых и сложных.

К простым свищам относят неректовагинальные поверхностные, низкие интра- и трансфинктерные свищи, имеющие единственное наружное отверстие, без клинических признаков абсцедирования и острого воспалительного процесса при отсутствии стриктуры анального канала.

К сложным свищам относят любые формы высоких свищей (по отношению к анальному сфинктеру) с множественными наружными отверстиями, с признаками абсцедирования, ректовагинальные свищи, а также свищи со стриктурой анального канала. Кроме того, если при эндоскопии верифицируется выра-

женный специфический проктит Крона, то данный свищ относят к категории сложного.

Свищевая форма БК является показанием для назначения биологической терапии в момент установления диагноза (терапия «top-down») [5]. Протокольная часть рекомендаций по лечению свищевой формы БК представлена следующим образом: при **простых периаанальных свищах** назначается метронидазол 500 мг 2–3 раза/сут или ципрофлоксацин 500 мг 2 раза/сут – 6–8 недель (**терапия первого выбора**); азатиоприн 2–2,5 мг/кг/сут или меркаптопурин – 1–1,5 мг/кг/сут – не менее 3 месяцев (**терапия второго выбора**); инфликсимаб в/в 5 мг/кг – на 0-й, 2-й и 6-й неделях (**терапия третьего выбора**); при **сложных периаанальных свищах** – комбинированное хирургическое и медикаментозное лечение: метронидазол 500 мг 2–3 раза/сут или ципрофлоксацин 500 мг 2 раза/сут и азатиоприн 2–2,5 мг/кг/сут или меркаптопурин 1–1,5 мг/кг/сут (**медикаментозная терапия первого выбора**); инфликсимаб в/в 5 мг/кг – на 0-й, 2-й и 6-й неделях или адалимумаб/к 80–160 мг однократно, затем – 40–80 мг через 2 недели и далее 40 мг каждые 2 недели (**медикаментозная терапия второго выбора**).

Пациенты с БК относятся к группе диспансерного наблюдения Д(III) и подлежат наблюдению врачом гастроэнтерологом, врачом-терапевтом участковым, врачом общей практики постоянно.

Таким образом, несмотря на значительные успехи в изучении БК, диагностика и лечение этого заболевания продолжает представлять для врача сложную и ответственную задачу. Успехи в лечении – это эффективность биологической терапии. У пациентов, теряющих ответ на биологическую терапию, требуется оптимизация в виде увеличения дозы биологического препарата, уменьшения интервала между введениями препарата или смена биологического препарата [14–18]. Следует учитывать, что лечение биологическими агентами связано со значительными экономическими затратами [8].

В настоящее время разработаны и применяются стандартизированные схемы лечения БК в зависимости от локализации и тяжести процесса, изложенные в клинических протоколах МЗ РБ и представляющие оптимальную тактику консервативной терапии.

Литература

1. Барышников, Е. Н., Лазебник Л. Б., Парфенов А. И. Адалимумаб в терапии болезни Крона // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 5. – С. 92–98.
2. Болезнь Крона (Рекомендации European Crohn and Colitis Organization–ECCO), 2016, и материалы medscape.com, 2017.
3. Бордин, Д. С., Шкурко Т. В. 43-я научная сессия ЦНИИ гастроэнтерологии «От традиций к инновациям». Тер. Арх. – 2018. – № 2 – С. 111–115.
4. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» (Утвержден по-

становлением МЗ РБ 21.07.2016 № 90). – Минск: Профессиональные издания, 2016. – С. 61–70.

5. Князев, О. В., Фадеева Н. А., Каграманова А. В., Беляков Н. И., Орлова Н. В., Лищинская А. А., Конопляников А. Г., Парфенов А. И. Клеточная терапия периаанальных проявлений болезни Крона // Тер. арх. – 2018. – № 3. – С. 60–66.

6. Лазебник, Л. Б. Биологическая терапия воспалительных заболеваний кишечника // Терапевтическая гастроэнтерология. – 2011. – № 2. – С. 7–14.

7. Маев, И. В., Андреев Д. Н. Новые подходы к диагностике и лечению болезни Крона // Тер. арх. – 2014. – № 2. – С. 4–11.

8. Сиденко, В. М., Полянская А. В., Хидченко С. В. Современные аспекты биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника // Медицинский журнал. – 2017. – № 3. – С. 30–34.

9. Столярова, Т. А., Горгун Ю. В. Воспалительные заболевания кишечника: современное состояние проблемы // Здравоохранение. – 2017. – № 5. – С. 65–74.

10. Халиф, И. Л., Шапина М. В. Биологическая (антицитокиновая) терапия при болезни Крона: эффективность и потеря ответа // Доказательная гастроэнтерология. – 2013. – № 3. – С. 17–23.

11. Bai, A., Peng Z. Biological therapies of Inflammatory Bowel Disease // Immunotherapy. 2010; Vol. 2; 5:727–742.

12. Bevilacqua, M. Endothelial cell-leukocyte adhesion molecules // Annu Rev Immunol. 2001; 11:767–773.

13. Burisch, J., Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. Scand // J. gastroenterol. 2015; 50(5):942–951.

14. Dryden, G. W. Optimizing the use of biologic therapies in the treatment of inflammatory bowel disease // Gastroenterology and Hepatology. 2015; Vol. 11; 12:853–856.

15. FasciSpurio, F. Early treatment in Crohn's disease: do we have enough evidence to reverse the therapeutic pyramid? // J. Gastrointest. Liver Dis. 2012. Vol. 21; 1:67–73.

16. Gisbert, J. P., Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104; 3:760–767.

17. Hoentjen, F., Haarhuis B. J., Grenth J. P., de Jonh D. J. Electiveswitching from infliximab to adalimumab in stable Crohn's disease // Inflamm. Bowel. Dis. 2013; 19(4): 761–766.

18. Kestens, C., van Oijen M. I., Mulder C. G., van Bodegraven A. A. Dutch Initiative on Crohn and Colitis (JCC). Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor agents // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 11(7): 826–831.

19. Lichtenstein, G. R., Van S., Bala M. et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries and procedures in fistulizing Crohn's disease // Gastroenterology. 2005; 128:862–869.

20. Ponder, A., Long M. D. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease // Clin. Epidemiol. 2013; 5:237–247.

21. Rosario, M., French J. L., Dirks N. Z. et al. Exposure-Efficacy Relationships for Vedolizumab Induction therapy in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease // J. Crohn's Colitis. 2017; 17:276–345.

22. Solberg, I. C., Jarn M. H., Hoie O. et al. Clinical course in Crohn's disease: results of Norwegian population-based ten-year follow-up study // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 5: 1430–1438.

Поступила 5.06.2018 г.