

ИНФЛИКСИМАБ В ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Князев О. В., Лазебник Л. Б., Ручкина И. Н., Царегородцева Т. М., Парфенов А. И.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москва

111123 г. Москва, ш. Энтузиастов, д.86

Тел.: 8 (495) 3043078

E-mail: oleg7@bk.ru

РЕЗЮМЕ

В последнее десятилетие отмечается рост больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) — болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК). Для достижения ремиссии ВЗК обычно применяются различные комбинации препаратов 5-АСК, глюкокортикоидов и цитостатиков, но у части больных положительной динамики добиться не удается. В связи с этим определенные перспективы возлагаются на терапию инфликсимабом. Представлены результаты терапии Ремикейдом у больных с болезнью Крона и язвенным колитом. Показано, что во всех случаях достигнута положительная динамика в течении ВЗК, что позволило его рекомендовать в качестве эффективного средства в виде монотерапии в течение года.

Ключевые слова: инфликсимаб; ремикейд; рефрактерных форм; болезнь Крона; язвенный колит.

SUMMARY

Summary: In last decade there were an increase in patients with inflammatory bowel disease (IBD) - Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). To achieve remission of IBD usually was used various combinations of 5-ASK drugs, glucocorticoids and cytostatics, but positive dynamics of the patients cannot achieve. In this regard some prospects assigned to infliximabom therapy. You can find results of Remikeyd therapy in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. We showed that all cases achieved positive dynamics within the IBD, which allowed him to recommend as an effective tool in the form of monotherapy for one year.

Keywords: Infliximab, Remikeyd, refractoriness forms, Crohn's disease, ulcerative colitis.

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) — хронические рецидивирующие заболевания, которые поражает преимущественно молодых людей (средний возраст заболевших 20–40 лет), что делает их социально значимыми заболеваниями. Мужчины и женщины болеют приблизительно с одинаковой частотой. Эти заболевания представляют серьезную проблему для современной медицины, что связано с их хроническим рецидивирующим течением, развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений, необходимостью проведения длительной, часто пожизненной, дорогостоящей терапии. Распространенность БК и ЯК 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 воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

По современным представлениям БК и ЯК считаются многофакторными заболеваниями с генетической предрасположенностью, которая позволяет реализоваться неизвестным пока повреждающим агентам. На роль последних могут претендовать бактериальные антигены и их токсины, а также аутоантигены. Существенную роль в патогенезе играет, по-видимому, генетически обусловленная повышенная проницаемость кишечной стенки, приводящая к снижению функции кишечного барьера

для бактерий и их токсинов. Активация клеток воспалительного инфильтрата приводит к образованию обширного спектра медиаторов воспаления — эйкозаноидов, фактора активации тромбоцитов, гистамина, кининов, цитокинов, активных кислородных радикалов, которым принадлежит важная роль в прогрессировании воспаления и вовлечении в патологический процесс новых участков ткани. Наиболее перспективным направлением в исследовании патогенеза воспалительных заболеваний кишечника и в создании новой стратегии их лечения считается изучение цитокинов.

В нормальной слизистой оболочке содержание клеточных субпопуляций, а соответственно и соотношение провоспалительных и противовоспалительных регуляторных цитокинов сбалансировано, что обеспечивает адекватный иммунный ответ на антигенное раздражение. Группу цитокинов с провоспалительным действием составляют интерлейкины (ИЛ) — ИЛ-1, — 2, — 6, — 8, — 12, — 15, — 18; ФНО- α , интерферон- γ (ИФ- γ). К цитокинам с противовоспалительными свойствами относятся ИЛ-4, — 10, — 11, эндогенные антагонисты рецепторов ИЛ-1 (ИЛ-1ра), трансформирующий ростовой фактор- β (ТРФ- β) [2].

Несмотря на широкий спектр противовоспалительных и иммуносупрессивных влияний, стероидные гормоны часто не дают позитивных результатов, а длительный прием препаратов приводит к развитию ряда серьезных осложнений: остеопороз, катаракта/глаукома, синдром Кушинга, диабет. При отсутствии ответа на лечение гормонами назначают препараты резерва — иммуносупрессоры (азатиоприн, метотрексат) [11–13]. Применение иммуносупрессоров, к сожалению, не решает полностью проблему лечения рефрактерных форм БК. Частота достижения клинического эффекта и выхода в ремиссию как для азатиоприна, так и для метотрексата колеблется в интервале 40–70% [7; 9; 11; 12]. Кроме того, применение иммуносупрессоров в определенной мере ограничено широким спектром побочных эффектов, свойственных цитостатикам (тошнота, рвота, диарея, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия, гепатотоксическое действие и др.). Побочные эффекты развиваются с частотой 6–20%. Действие азатиоприна и метотрексата развивается медленно, улучшение может быть заметно не ранее чем через 3–4 недели, для получения максимального эффекта азатиоприна необходим срок 3–4 мес (для метотрексата несколько меньше), из-за чего иммуносупрессоры не могут применяться в острых ситуациях, они используются для лечения хронических вялотекущих активных форм БК и ЯК. Таким образом, лечение иммуносупрессорами ограничено побочными эффектами, медленно развивающимся действием и недостаточной эффективностью. Практически альтернативным методом лечения пациентов с резистентным

течением БК является оперативное лечение. Закономерным следствием данного научного подхода явилась разработка нового класса антител, направленных против фактора некроза опухолей и патофизиологической составляющей их действия.

В августе 1998 г. первый препарат из группы блокаторов ФНО- α , инфликсимаб (ремикейд), был зарегистрирован для лечения болезни Крона. Ремикейд очень быстро вошел в клинические схемы лечения среднетяжелых и тяжелых форм болезни Крона. Препарат позволил этим больным отказаться от стероидов, незаменимым инфликсимаб оказался для лечения свищевой формы заболевания. Позднее препарат стал применяться для лечения ревматоидного артрита (РА), другого воспалительного заболевания кишечника — язвенного колита (ЯК), а также анкилозирующего спондилита, псориаза. На настоящий момент во всем мире насчитывается более миллиона больных, получающих препарат в специализированных центрах.

Инфликсимаб, представляющий собой химерные моноклональные мышиные антитела к ФНО- α , соединенные с человеческим иммуноглобулином G1 (IgG1k). Инфликсимаб специфически связывает человеческий ФНО- α , причем обладает очень высокой аффинностью к растворимому ФНО-тримеру, но блокирует и мембрансвязанный ФНО. Это приводит к активации комплемента и цитолизу клеток воспалительного инфильтрата через механизм антителозависимой цитотоксичности. Кроме того, инфликсимаб усиливает апоптоз активированных Т-лимфоцитов путем увеличения синтеза Bcl-2 (ген-регулятор апоптоза). В этом отношении инфликсимаб и метотрексат являются синергистами. Клиническая эффективность инфликсимаба основана, возможно, не только на связывании биологической активности ФНО- α , но и на влиянии на продукцию Тх1-цитокинов ИЛ-2 и ИФ- γ . Есть данные, что при БК анти-ФНО-терапия ведет к восстановлению кишечного барьера.

С 2001 г. инфликсимаб начал использоваться в России. Широкое его использование у всех нуждающихся в нем больных воспалительными заболеваниями (ВЗК) началось совсем недавно. При БК и ЯК 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 неосложненном течении БК эффективен в виде однократного внутривенного введения. Осложненные свищами формы БК хорошо поддаются 3-кратному применению препарата. Хорошие результаты получены у больных с развитием воспаления в области илеоанального

резервуара и при перианальной локализации БК. В контролируемых многоцентровых испытаниях частота ответа на инфликсимаб при стероидорезистентных формах БК колеблется в интервале 50–81%, частота достижения клинической ремиссии составляет 25–48%. Действие инфликсимаба развивается быстро, уже через 2 недели можно наблюдать начало клинического эффекта. Продолжительность его действия — до 30 недель после однократной инфузии, однако через 8–12 недель концентрация препарата в сыворотке снижается, поэтому для поддержания клинического ответа и ремиссии рекомендуются повторные инфузии каждые 8 недель [10]. 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 ремиссии 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. Особенно высокий эффект отмечен при повторных и многократных введениях ремикейда. Наиболее оптимальной при назначении в период обострения заболевания следует признать дозу 5 мг/кг. Подобная же доза в большинстве случаев эффективна и для поддержания ремиссии.

Инфликсимаб значительно снижает индекс гистологической активности у больных БК в виде илеоколита, при этом исчезает патологическая экспрессия HLA DR и уменьшается содержание ФНО- α и молекул адгезии в колонобиоптатах. В одном из исследований показано, что под влиянием инфликсимаба снижение эндоскопической активности коррелирует с индексом клинической активности (индекс Беста) и гистологическим уменьшением воспалительного инфильтрата. Снижение гистологической активности показано также в исследованиях с меченым технецием по количеству лейкоцитов, мигрирующих в зону воспаления. Длительное лечение инфликсимабом в течение 44 недель оказалось эффективным и хорошо переносимым методом купирования симптомов БК и достижения ремиссии у пациентов, не ответивших на традиционное лечение. Инфликсимаб соединяется с ФНО- α мышинным, варибельным участком, снижая его биологическую активность, реализуя, таким образом, свое иммунодепрессивное действие [4; 6].

Побочные эффекты инфликсимаба изучены по данным нескольких плацебо-контролируемых исследований, в которые был включен 771 пациент с ревматоидным артритом и БК [5; 14]. Реакции, связанные с непосредственным введением препа-

рата и наблюдаемые в течение первых 2 часов после инъекции (лихорадка, головная боль, уртикарная сыпь, одышка, гипо- или гипертензия), отмечались в 17% случаев против 7% при применении плацебо. Реакции по типу гиперчувствительности появляются через 3–12 дней после повторных введений ремикейда и проявляются миалгиями, кожными высыпаниями, артралгиями. Премедикация кортикостероидами, антигистаминными препаратами уменьшает частоту подобных состояний. В течение 27 недель наблюдения после последней инъекции у 26% пациентов, получавших инфликсимаб, против 16%, получавших плацебо, зафиксированы различные инфекции (чаще всего респираторные) и гнойно-воспалительные процессы, которые в большинстве случаев не носили серьезного характера. Менее чем у 2% больных потребовалась отмена препарата в связи с развитием побочных реакций. По данным S. Hanauer и соавт., различные инфекции, требовавшие дополнительного лечения, развивались у 29% больных, у 12% отмечены посттрансфузионные реакции [8]. Наибольшую опасность представляет реактивация старых очагов туберкулеза под влиянием инфликсимаба. Больные (особенно имевшие туберкулез в анамнезе) перед началом лечения должны быть тщательно обследованы рентгенологически и с помощью туберкулиновых проб и при необходимости консультированы фтизиатром.

Российский опыт применения ремикейда при БК основан на результатах клинических испытаний IV фазы, проведенных в трех исследовательских центрах (ГНЦ колопроктологии, МОНИКИ, Липецкая областная больница). Результаты проведенного исследования показали, что ремикейд хорошо купирует рефрактерные обострения БК, клинический эффект был достигнут у 12 больных (52%). Двое больных были оперированы, у остальных эффект был умеренный. В течение последующего года после однократной инфузии ремиссия сохранялась у 35% пациентов. В целом полученные результаты соответствуют данным международных контролируемых исследований. Побочные эффекты были зафиксированы в одном случае [1; 3; 4]. Многолетний опыт применения инфликсимаба позволил сформулировать показания к индукционной и поддерживающей терапии: болезнь Крона умеренной и высокой степени активности с рефрактерностью к традиционным методам лечения (определяется выраженностью симптомов заболевания и/или неэффективностью стандартной терапии с использованием кортикостероидов, азатиоприна, 6-меркаптопурина и метотрексата), фистулообразующая форма болезни Крона с наличием дренирующих перианальных и кишечно-кожных свищей; высокая активность болезни Крона (возможное сочетание с фистулообразующей формой заболевания) при эффективности традиционной терапии у больных, находящихся в стационаре, при необходимости

быстрого достижения улучшения либо при наличии тяжелых клинических проявлений, непрерывно рецидивирующая форма болезни Крона, требующая длительного применения кортикостероидов, внекишечные проявления болезни Крона, неспецифический язвенный колит активного течения, рефрактерный к традиционной терапии (в том числе и к терапии кортикостероидами) [11].

Наш собственный опыт применения ремикейда также свидетельствует о его эффективности при рефрактерных формах болезни Крона и язвенного колита.

Цель работы: изучить эффективность инфликсимаба у больных с непрерывным рецидивирующим течением язвенного колита и рефрактерной формой болезни Крона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении патологии кишечника Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии терапия инфликсимабом проводится с 2008 г. и осуществлена 12 больным с воспалительными заболеваниями кишечника: из них 7 страдали язвенным колитом, 5 — болезнью Крона толстой (3), терминального отдела тонкой (1) кишки и одна больная — с поражением терминального отдела подвздошной кишки и тотальным поражением толстой кишки. Возраст больных находился в пределах 25–60 лет, большинство (7) составляли женщины. Продолжительность болезни составляла от 3 до 30 лет.

Клиническую активность язвенного колита оценивали с помощью индекса Rachmilewitz (1989). Учитывали частоту дефекаций, интенсивность болевого синдрома в течение предшествующей недели, величину ежедневной кровопотери, общее самочувствие, температуру тела, внекишечные симптомы, уровень гемоглобина и СОЭ. Тяжесть атаки болезни Крона вычислялась в баллах, с этой целью применялся индекс Best. Эндоскопическое исследование проводили на видеосистеме фирмы «Фуджинон» EVE W-88A. Эндоскопическую картину оценивали с помощью шкалы Мейо. Оценивали состояние сосудистого рисунка, зернистость рельефа, степень ранимости и повреждения слизистой оболочки.

Всем больным определяли иммуноферментным методом в сыворотке крови уровень цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-4, TNF- α) с использованием тест-систем «Протеиновый контур» (С.-Петербург), аутоантитела к нейтрофилам (BPI), С-реактивный белок.

Наибольшую опасность представляет реакция старых очагов туберкулеза под влиянием инфликсимаба. Больные перед началом лечения тщательно обследованы рентгенологически и с помощью туберкулиновых проб и консультированы фтизиатром.

Введение осуществлялось согласно общепринятой схеме. Индукционный курс: в разовой дозе 5 мг/кг, повторное введение препарата в той же дозе производят через 2 и 6 недель после первого введения. Поддерживающая терапия: введение ремикейда каждые 8 недель не менее года. Инфликсимаб может вызвать развитие острых реакций, связанных с инфузией, и аллергических реакций замедленного типа. Срок развития этих реакций разный. Поэтому всех пациентов, получавших ремикейд, наблюдали на протяжении не менее часа после инфузии. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или на протяжении нескольких часов после введения. Для предупреждения реакций (слабых или транзиторных) больному перед началом инфузии вводился антигистаминный препарат, гидрокортизон и/или парацетамол. Время наблюдения составило от 3 до 14 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных язвенным колитом отмечалось среднетяжелое или тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, индекс клинической активности находился в пределах от 5 до 16 баллов и в среднем составлял $9,14 \pm 1,08$, индекс эндоскопической активности в среднем составлял $8,7 \pm 0,56$. Показанием для назначения инфликсимаба являлись непрерывно рецидивирующее течение и развитие гормонозависимости и гормонорезистентности.

У всех больных до терапии ремикейдом отмечались изменения в клиническом анализе крови: лейкоцитоз с увеличением палочкоядерной фракции, ускорение СОЭ до 27–42 мм/ч; в сыворотке крови отмечалось повышение СРБ до $28,0 \pm 2,1$; аутоантител к нейтрофилам — до 74 ± 15 (в контроле — 10 Ед/мл). Цитокиновый профиль представлен следующими показателями: ИЛ1 β — $783,2 \pm 79,2$ пг/г, ФНО- α — $675,7 \pm 76,7$ пг/г, ИЛ-4 — $214,0 \pm 22,3$ пг/г.

Положительная динамика в течении язвенного колита отмечалась после первой инфузии инфликсимаба у 6 больных. Улучшилось общее состояние, исчезли слабость, недомогание и лихорадка, снизилась частота и объем стула, уменьшилось количество крови в стуле, значительно уменьшился или исчез болевой синдром, а через 30 недель (после 6 инфузий) с момента лечения развивалась ремиссия заболевания (индекс Rachmilewitz клинической активности составил $1,57 \pm 0,29$). Эндоскопическая картина состояния слизистой кишки демонстрировала существенную положительную динамику — эндоскопическая активность Rachmilewitz составила $1,7 \pm 0,18$. Показатели периферической крови улучшались:

нормализовалось количество лейкоцитов, СОЭ снижалась до нормальных цифр (3–20 мм/ч). Снижались значения ИЛ1 β — $321,2 \pm 30,2$ пг/г, ФНО- α — $122,7 \pm 10,7$ пг/г, СРБ — до $6,14 \pm 0,6$. Вырастал показатель ИЛ-4 до $593,5 \pm 41,4$ пг/г. К концу года терапии инфликсимабом (после 8 инфузий) показатели провоспалительных цитокинов достигали нормы. Значения АТ к нейтрофилам сохранялись повышенными на всем протяжении терапии инфликсимабом.

У одного больного ответ отсутствовал после двух инфузий инфликсимабом, тем не менее ему продолжали терапию по схеме 0–2 — 6. Ответ был получен после третьей инфузии Ремикейдом — снизилась частота стула до 3–4 раз в сутки против 6–8, уменьшилось количество крови в стуле, исчез болевой синдром.

Мы наблюдали 5 пациентов БК (колитом или илеоколитом), резистентных к стероидам. Индекс Best до начала терапии составлял от 481 до 272, в среднем $329,8 \pm 38,98$. Через 6 недель после введения ремикейда положительная динамика отмечена у всех больных — уменьшение или исчезновение болевого синдрома, уменьшение частоты стула. Через 8 недель боль в животе сохранялась у 1 больной, стул 2–3 раза в сутки у 4 больных. Индекс активности снизился к концу 8-й недели на 58–106 пунктов у 4 больных, менее чем на 50 пунктов — у 1 больной. Таким образом, у подавляющего большинства больных в течение 8 недель была достигнута положительная динамика. Через 14 и 24 недели у 4 больных индекс активности снизился до 150 и менее, у них же в течение года отмечается ремиссия, поддерживаемая 5-АСК. У одной больной индекс Best после года терапии составил 188, то есть полной ремиссии достигнуть не удалось. В связи с этим больная продолжает получать метипред в дозе 12 мг/сут. Побочных эффектов не было отмечено ни в одном случае. Отмечалось достоверное снижение провоспалительных цитокинов, и прежде всего ФНО- α , что связано

с механизмом действия препарата. Сохраняющиеся повышенные значения аутоантител к нейтрофилам (ВР1 $42 \pm 5,1$ ед/мл) отражают аутоиммунные реакции, играющие большую роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника.

Длительная терапия (не менее 6 инфузий) инфликсимабом у больных с язвенным колитом привела к клинической и эндоскопической ремиссии заболевания, позволила полностью отказаться от приема глюкокортикоидов. На фоне терапии ремикейдом у больных с воспалительными заболеваниями кишечника изменилась структура медикаментозной терапии. До терапии 8 больных получали преднизолон в дозе 1,0–1,5 мг/кг, а 4 — преднизолон с азатиоприном 150 мг/сут. На фоне терапии инфликсимабом одна больная продолжает принимать метипред, одна больная — преднизолон с азатиоприном, двое больных продолжают принимать азатиоприн, но в меньшей дозе — 100 мг/сут, то есть 67% больных получают монотерапию ремикейдом. Таким образом инфликсимаб позволяет достичь клинической и эндоскопической ремиссии у больных, не ответивших на стандартные средства, включая иммуносупрессивные; индукция и сохранение ремиссии достигаются в большинстве случаев без стероидов. Отсутствие эффекта после однократной инфузии инфликсимабом не является основанием для прекращения терапии, так как клиническая ремиссия может быть достигнута в процессе дальнейшего лечения, после 2–3 введений препарата.

В настоящее время разрабатывается большое количество «биологических» препаратов и методов лечения, основанных на влиянии на различные цитокины. Но пока они не получили широкого практического применения. Эффективным и безопасным методом терапии, имеющим клиническое подтверждение при рефрактерном течении болезни Крона, непрерывном рецидивирующем течением язвенного колита, является инфликсимаб.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона. — М.: Трида. — 130 с.
2. Гвидо Адлер. Болезнь Крона и язвенный колит. — М.: ГЭОТАР-мед., 2001.
3. Морозова Н. А., Белоусова Е. А., Никитина Н. В. и др. Опыт применения ремикейда (инфликсимаба) у больных болезнью Крона: матер. 6-го Междун. Славянско-Балтийского научн. форума//Гастроэнтерология СПб. — 2004. — № 9.
4. Халиф И. Л. Ремикейд: лечение болезни в третьем тысячелетии (Устное сообщение, Российская гастроэнтерологическая неделя, 2004).
5. Baert F. J., D'Haens G., Peeters M. et al. Tumor necrosis factor- α antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation of Crohn's ileocolitis//Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116. — P. 22–28.
6. Chey W. Y., Hussain A., Ryan C. et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis//Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 1860–1866.
7. Feagan B. G., Fedorak R. N., Irvine E. J. et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease//N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 1627–1632.
8. Hanauer S. B., Lichtenstein G. R., Colombel J. F. et al. Maintenance infliximab (Remicade) is safe, effective and steroid-sparing in Crohn's disease: preliminary results from the Accent I trial//Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — Suppl. 1. — P. 99.
9. Lemann M., Zenjari T., Cosnes J. et al. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity//J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 1730–1734.
10. Rutgeerts P. A critical assessment of new therapies in inflammatory bowel diseases//J. Gastroenterol Hepatol. — 2002. — Vol. 17, Suppl. — S177 QR.
11. Sanborn W. J. Steroid-dependent Crohn's disease//Scand. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 14, Suppl. C. — P. 17.
12. Sands B. E. Medical therapy of steroid-resistant Crohn's disease//Scand. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 14, Suppl. C. — P. 33.
13. Steinhart H. Steroid resistant and steroid dependent Crohn's disease//IBD, salicylates and other relevant therapies-Proceeding of the International IBD Symposium. — London, 1999. — P. 83–90.
14. Schaible T. F. Long-term safety of infliximab//Scand. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 14, Suppl. C. — P. 29.
15. Targan S. R. Biology of inflammation in Crohn's disease: mechanism of action of anti-TNF- α therapy//Scand. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 14, Suppl. C. — P. 13.