

# Длительная терапия язвенного колита инфликсимабом

А.И.Парфенов<sup>✉</sup>, О.В.Князев, И.Н.Ручкина

ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

**Цель:** ретроспективная оценка эффективности длительного лечения инфликсимабом больных рефрактерными формами язвенного колита (ЯК). **Материал и методы.** В исследование включены 48 больных рефрактерными формами ЯК, получавших инфликсимаб с 2008 по 2014 г. Стероидзависимый или стероидорефрактерный ЯК установлен у 40 (83,3%) пациентов. Восемь (16,7%) больных оказались рефрактерными к терапии азатиоприном или 6-меркаптопурином. Индукционная терапия инфликсимабом заключалась в применении инфликсимаба в дозе 5 мг/кг на 0, 2 и 6-й неделях, после чего продолжали поддерживающую терапию каждые 8 нед.

**Результаты.** После проведения индукционного курса 3 (6,3%) больных не ответили на индукционную терапию инфликсимабом и были исключены из исследования. Из 45 больных, ответивших на терапию, 25 (55,5%) до настоящего времени продолжают получать инфликсимаб в дозах 5 мг/кг через каждые 8 нед и находятся в состоянии клинической ремиссии. У 4 (8,8%) пациентов через 18 мес произошла потеря ответа на терапию, что потребовало ее интенсификации. У 2 из них доза инфликсимаба была увеличена в 2 раза, т.е. до 10 мг/кг массы тела, а у 2 сокращено время между введениями с 8 до 4 нед. Изменение терапии оказалось успешным: у всех 4 больных клиническая ремиссия продолжается по настоящее время. В общей сложности у 29 из 45 пациентов, т.е. у 64,4%, поддерживающая терапия инфликсимабом оказалась успешной на протяжении 64 мес при условии повышения ее интенсивности при необходимости.

**Заключение.** Результаты нашего опыта длительного применения инфликсимаба при ЯК подтверждают международные данные о его высокой эффективности с точки зрения достижения клинического ответа, индукции клинической ремиссии, способности к заживлению слизистой оболочки толстой кишки и снижения частоты рецидивов заболевания.

**Ключевые слова:** инфликсимаб, язвенный колит.

✉ asfold@mail.ru

**Для цитирования:** Парфенов А.И., Князев О.В., Ручкина И.Н. Длительная терапия язвенного колита инфликсимабом. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 47–50.

## Long-term infliximab therapy for ulcerative colitis

A.I.Parfenov<sup>✉</sup>, O.V.Knyazev, I.N.Ruchkina

Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

**The aim of the study is to retrospectively evaluate the efficacy of long-term infliximab treatment for patients with refractory ulcerative colitis (UC).**

**Materials and methods.** The study included 48 patients with refractory UC who had been receiving infliximab treatment from 2008 to 2014. Steroid-associated or steroid-refractory UC was diagnosed in 40 (83.3%) patients. Eight (16.7%) patients were resistant to azathioprine or 6-mercaptopurine therapy. We used induction therapy with infliximab in a regimen of 5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks, and continued the supportive therapy every 8 weeks.

**Results.** After induction courses, 3 (6.3%) patients did not demonstrate the clinical response to infliximab induction therapy and were excluded from the study. 25 (55.5%) patients in state of clinical remission up to the present day continued to receive infliximab in a regimen of 5 mg/kg every 8 weeks among 45 patients responded to therapy. 4 (8.8%) patients after 18 months therapy became non-responder, and we had to use its intensification. We increased the dose of infliximab in 2 times (to 10 mg/kg of body weight) in 2 patients and we shortened the time between the regimens from 8 to 4 weeks in other 2 patients. The changing in the therapy was successful: all 4 patients had been staying in state of clinical remission up to the present day. As a result the maintenance infliximab therapy was successful during 64 months in 29 (64.4%) patients among 45 providing to increase its intensity if necessary.

**Conclusion.** The results of long-term usage of infliximab in patients with UC study confirmed the international data concerning the high efficiency in terms of achieving clinical response, the induction of the clinical remission, the ability to heal the mucous membranes lining the colon and decrease the frequency of relapses.

**Key words:** infliximab, ulcerative colitis.

✉ asfold@mail.ru

**For citation:** Parfenov A.I., Knyazev O.V., Ruchkina I.N. Long-term infliximab therapy for ulcerative colitis. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 47–50.

Язвенный колит (ЯК) – хроническое рецидивирующее иммунное воспалительное заболевание толстой кишки, требующее длительной терапии с целью поддержания ремиссии. Большинство пациентов принимают препараты месалазина с положительной динамикой, но 25–35% из них не отвечают на эту терапию и им необходимо лечение глюкокортикостероидами (ГКС), иммуносупрессорами, включая инфликсимаб, циклоспорин, и/или выполнение колэктомии.

Инflixимаб является химерным моноклональным иммуноглобулином G<sub>1</sub>, антителом против фактора некроза опухоли α (ФНО-α), которое, обладая высоким сродством к свободному и мембраносвязанному ФНО-α, связывает и нейтрализует его. Препарат вызывает лизис клеток воспалительного инфильтрата, усиливает апоптоз активированных Т-лимфоцитов, приводя к уменьшению воспаления слизистой оболочки толстой кишки (СОТК).

В крупных контролируемых рандомизированных исследованиях, оценивающих эффекты инфликсимаба у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, так же как и в нескольких когортных исследованиях, продемонстрировано, что инфликсимаб безопасен и эффективен для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ЯК и болезнью Крона. Показано, что клинко-эндоскопическая ремиссия достигается у 35% пациентов с ЯК и у 33%

пациентов с болезнью Крона [1, 2]. Однако некоторые пациенты не отвечают на индукцию инфликсимабом, а у части из них развивается потеря лечебного эффекта с течением времени, что требует изменения тактики лечения, например повышения дозы инфликсимаба или уменьшения интервала между инфузиями [3]. Доказано, что в подобной интенсификации терапии нуждаются до 60% больных ЯК [3–5].

В настоящее время продолжают исследования, оценивающие влияние иммуномодуляторов, таких как азатиоприн и 6-меркаптопурин (6-МП), на клиническую эффективность и безопасность терапии инфликсимабом. Установлено, что частота стероиднезависимой ремиссии выше у пациентов с ЯК, получающих одновременно инфликсимаб и азатиоприн, чем у пациентов, находящихся на монотерапии [6]. Однако комбинированная терапия иммуномодуляторами и анти-ФНО-препаратом чаще чревата развитием побочных эффектов и нежелательных явлений, чем монотерапия инфликсимабом. Поэтому комбинированную терапию следует назначать строго по показаниям, и больные, получающие 2 иммуносупрессора, должны находиться под жестким динамическим наблюдением [7]. К тому же остаются неясными результаты долговременной комбинированной терапии инфликсимабом и иммуносупрессором.

**Цель** нашей работы – ретроспективная оценка эффективности длительного лечения инфликсимабом больных ЯК, необходимости коррекции и выявления благоприятных и неблагоприятных предикторов ответа на терапию.

**Материалы и методы**

В исследование включены 48 больных с рефрактерными формами ЯК, получавших инфликсимаб в отделении патологии кишечника с 2008 по 2014 г. Клинические и демографические характеристики больных показаны в таблице.

До начала и перед каждым введением больным инфликсимаба исследовали концентрацию гемоглобина и альбумина, С-реактивного белка (СРБ). Состояние СОТК контролировали по критериям эндоскопической шкалы Мейо. Цитомегаловирус (ЦМВ)-инфекцию оценивали путем выявления ЦМВ-антигена и ДНК в сыворотке крови и биоптатах СОТК с помощью количественной полимеразной цепной реакции. Использовали наборы производства ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора «ДНК-сорб-В» и «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL», термоциклер «Rotor-Gene 3000» (Corbet, Австралия).

Критериями рефрактерного течения ЯК служили отсутствие клинического ответа на ежедневную дозу, эквивалентную 1 мг/кг в сутки преднизолона 30 мг в течение 2 нед (*стероидорезистентность*); увеличение активности болезни при снижении дозы ГКС ниже дозы, эквивалентной 10–15 мг преднизолона в сутки, в течение 3 мес от начала лечения или возникновение рецидива болезни в течение 3 мес после окончания лечения ГКС (*стероидзависимость*); потеря клинического ответа на прием азатиоприна или 6-МП и/или снижение уровня лейкоцитов менее 4000/л (*иммуносупрессивный рефрактерный ЯК*).

Активность ЯК оценивали согласно клиническому индексу шкалы Рахмилевича и эндоскопической шкалы Мейо. Индекс Рахмилевича до начала лечения находился в пределах от 8 до 18 баллов и в среднем составлял 10,8±0,4 балла. У всех 48 пациентов наблюдались симптомы средней и тяжелой степени ЯК по критериям True-love и Witts. Показатели индекса Мейо находились в пределах от 5 до 10 и в среднем равнялись 6,9±0,2 балла.

У 29 (60,4%) больных установлено тотальное и у 19 (39,6%) – левостороннее поражение толстой кишки. По характеру течения больные ЯК распределялись следующим образом: острая атака – у 2 (4,1%), хроническое непрерывное течение – у 30 (62,5%), хроническое рецидивирующее течение – у 16 (33,4%).

Стероидзависимый или стероидорефрактерный ЯК установлен у 40 (83,3%) пациентов. Восемь (16,7%) больных оказались рефрактерными к терапии азатиоприном или 6-МП.

До начала включения в исследование лечение препаратами 5-аминосалициловой кислоты получали 42 (87,5%) больных, ГКС – 26 (54,1%) и азатиоприн – 23 (47,9%). У 7 (14,6%) пациентов в биоптатах СОТК обнаружены ДНК ЦМВ. Один из них получал противовирусную терапию.

Перед началом лечения все пациенты подписали информированное согласие на обработку персональных данных, прошли обследование на наличие скрытых форм туберкулеза. Протокол исследования соответствовал Хельсинкской декларации по правам человека.

**Результаты**

Индукционная терапия инфликсимабом заключалась в применении инфликсимаба в дозе 5 мг/кг на 0, 2 и 6-й неделях, после чего продолжали поддерживающую терапию каждые 8 нед.

На первом этапе больных разделили на 2 группы: ответивших или не ответивших на терапию инфликсимабом по данным клинико-лабораторных показателей в течение 8 нед после начала терапии инфликсимабом. Клинический ответ считали положительным, если индекс Рахмилевича становился ниже 4 в течение 8 нед после начала лечения. В последующем мы выделили больных, которым потребовалось повышение дозы или укорочение интервалов введения (1-я группа), и больных, сохраняющих ремиссию на дозе 5 г/кг массы тела (2-я группа). Интенсификация терапии инфликсимабом заключалась в повышении дозы в 2 раза и/или уменьшении интервала между инфузиями в 2 раза.

Долговременная эффективность терапии инфликсимабом оценена у 45 пациентов с рефрактерным ЯК, ответивших на терапию инфликсимабом, включая больных, которым потребовалась интенсификация терапии. Для определения значимости заживления СОТК мы сравнивали частоту рецидивов заболевания у пациентов, которые достигли и не достигли заживления СОТК в течение всего периода наблюдения, а также частоту отсутствия показаний для колэктомии.

Все 48 пациентов смогли продолжить индукционную терапию инфликсимабом, так как ни у одного из них не было отмечено немедленных побочных явлений. После проведения индукционного курса 45 больных ответили на терапию и продолжили поддерживающее лечение по схеме. Не ответили на индукционную терапию инфликсимабом 3 больных, т.е. 6,3%.

Двум больным после двух инфузий инфликсимаба выполнена колэктомия. У одного больного операция выполнена по экстренным показаниям в связи с внезапно развившимся кишечным кровотечением. У второго больного отсутствовал ответ на антицитокиновую терапию: сохранялась клиническая активность ЯК (увеличились частота стула и количество выделяемой крови), продолжали ухудшаться лабораторные показатели системного воспаления (анемия, лейкоцитоз, повышенные значения СРБ, СОЭ и прокальцитонинового теста).

Одна пациентка с гормонзависимым тотальным ЯК умерла вследствие генерализованной ЦМВ-инфекции, развившейся после двух инфузий инфликсимаба. У нее повысилась температура тела до 38°C, появились пузырьковые высыпания на губах и слизистой оболочке полости

Клинические и демографические характеристики больных ЯК	
Показатели	M±m
Пол (муж/жен), n (%)	26 (54,1%)/22 (45,9%)
Возраст, лет	36,2±12,6 (17–68)
Длительность заболевания, годы	7,4±3,0 (0,5–22)
Индекс Рахмилевича (клинический), баллы	10,8±0,4
Индекс Мейо (эндоскопический), баллы	6,9±0,2
<i>Характер течения</i>	
Острое течение, n (%)	2 (4,1%)
Хроническое непрерывное течение, n (%)	30 (62,5%)
Хроническое рецидивирующее течение, n (%)	16 (33,4%)
<i>Распространенность поражения</i>	
Левосторонний колит, n (%)	19 (39,6%)
Тотальный колит, n (%)	29 (60,4%)
<i>Сопутствующая терапия</i>	
Препараты 5-аминосалициловой кислоты, n (%)	42 (87,5%)
ГКС, n (%)	26 (54,1%)
Азатиоприн/6-МП, n (%)	23 (47,9%)
Присутствие ЦМВ, n (%)	7 (14,6%)

рта, сухой кашель, т.е. типичные проявления вирусной инфекции. ЦМВ-инфекция подтверждена наличием ДНК ЦМВ в крови –  $1,05 \text{ Lg}/10^5$  клеток и в биоптате СОТК –  $4,64 \text{ Lg}/10^5$  клеток. Противовирусная терапия оказалась безуспешной. Смерть наступила на фоне прогрессирующей легочной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Частота тяжелых инфекционных осложнений среди 45 больных, получавших инфликсимаб на протяжении 60 мес наблюдения, составила 8,8% (4 случая). Пневмония развилась у 1 больной, паратонзиллярный абсцесс – у 1, активация латентной туберкулезной инфекции – у 2 больных. У 13 больных, т.е. у 1/3, обострились хронические воспалительные заболевания из разряда нетяжелых инфекционных осложнений, потребовавших тем не менее увеличения интервалов между введением препарата от 12 до 16 нед. Основанием для отмены инфликсимаба у 2 больных послужила активация туберкулезной инфекции. В трех случаях повторное введение инфликсимаба привело к развитию аллергических реакций в виде бронхоспазма, снижения артериального давления, крапивницы, отека Квинке, что также потребовало отмены препарата.

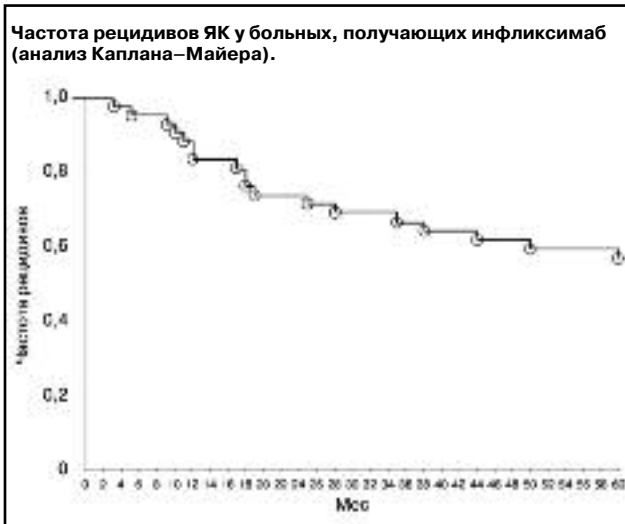
Колэктомия выполнена 4 больным. Двое из них не ответили на индукционную терапию инфликсимабом, а у 2 больных причиной хирургического вмешательства явился рецидив заболевания спустя 24 и 30 мес, т.е. вторичная потеря ответа на терапию инфликсимабом.

Низкая концентрация препарата в крови у 1 больного и повышенного уровня антител к инфликсимабу у 2 больных явилась основанием для назначения другого ингибитора ФНО- $\alpha$ . У 5 пациентов постепенно сформировалась потеря ответа на анти-ФНО-терапию, проявившаяся нарастанием активности ЯК, что стало основанием для применения другого генно-инженерного биологического препарата. Таким образом, через 28 мес у 8 (17,8%) из 45 больных произошла потеря ответа и/или появилась непереносимость инфликсимаба, обусловленная или появлением антител, нейтрализующих терапевтический эффект препарата, или низкой концентрацией его в организме. Всем 8 больным терапия была продолжена другим биологическим препаратом – голimumабом.

Таким образом, 45 пациентов получили лечение инфликсимабом, которое продолжалось от 8 до 64 мес, в среднем 36 мес.

Из 45 больных, ответивших на терапию, 25 (55,5%) до настоящего времени продолжают получать инфликсимаб в дозах 5 мг/кг через каждые 8 нед и находятся в состоянии клинической ремиссии. У 4 (8,8%) пациентов через 18 мес произошла потеря ответа на терапию, что потребовало ее интенсификации. У 2 из них доза инфликсимаба была увеличена в 2 раза, т.е. до 10 мг/кг массы тела, а у 2 сокращено время между введениями с 8 до 4 нед. Изменение терапии оказалось успешным: у всех 4 больных клиническая ремиссия продолжается по настоящее время. В общей сложности у 29 из 45 пациентов, т.е. у 64,4%, поддерживающая терапия инфликсимабом оказалась успешной на протяжении 64 мес при условии повышения ее интенсивности при необходимости. На рисунке показана частота рецидивов у больных ЯК, получающих инфликсимаб.

Клинический анализ позволил выявить статистически значимые предикторы ответа на терапию. К неблагоприятным факторам относится наличие ЦМВ: ДНК вируса в биоптатах СОТК выявлена у всех 3 больных, не ответивших на индукционную терапию инфликсимабом ( $p=0,001$ ). Благоприятными факторами ответа являются: уровень гемоглобина сыворотки крови более 100 г/л до начала терапии, содержание альбумина сыворотки более 35 г/л в начале терапии инфликсимабом, снижение уровня СРБ  $<5 \text{ мг/л}$  через 2 нед после начала терапии инфликсимабом ( $p=0,006$ ,  $p=0,02$  и  $p=0,04$  соответственно). В то же время мы не отметили достоверной связи между ответом



на терапию инфликсимабом и полом ( $p=0,34$ ), возрастом ( $p=0,9$ ), индексами клинической ( $p=0,98$ ) и эндоскопической ( $p=0,27$ ) активности ЯК, длительностью заболевания ( $p=0,6$ ), распространенностью поражения ( $p=0,7$ ), сопутствующей и предшествующей терапией ( $p=0,9$ ), а также уровнем повышенного СРБ в момент начала терапии ( $p=0,71$ ). Мы также не отметили достоверной связи между потерей ответа и полом ( $p=0,86$ ), возрастом ( $p=0,07$ ), индексами клинической ( $p=0,8$ ) и эндоскопической ( $p=0,79$ ) активности ЯК, длительностью заболевания ( $p=1,0$ ), распространенностью поражения ( $p=0,5$ ), сопутствующей и предшествующей терапией ( $p=0,6-0,8$ ).

Для определения значимости степени заживления СОТК в клиническом течении ЯК у пациентов, получающих инфликсимаб, мы сравнили частоту рецидивов у пациентов с полностью восстановившейся (1-я группа) и патологически измененной СОТК (2-я группа). Через 2 года только у 2 пациентов из 34 больных ЯК, находящихся в клинико-эндоскопической ремиссии, наблюдалось ускользание эффекта от проводимой терапии. Во 2-й группе больных обострение заболевания отмечено у 4 из 9 больных (относительный риск – ОР 0,13; 95% доверительный интервал – ДИ 0,03–0,85,  $p=0,01$ ). Через 3 года рецидив ЯК в 1-й группе развился у 4 (11,2%) из 32 больных, а во 2-й – у 5 (55,5%) из 9 (ОР 0,2; 95% ДИ 0,07–0,6;  $p=0,01$ ). Через 4 года рецидив в 1-й группе произошел у 7 (19,4%) из 29 больных, во 2-й – у 7 (77,7%) из 9 (ОР 0,25; 95% ДИ 0,12–0,53,  $p=0,003$ ). Через 5 лет рецидив наблюдался у 7 (19,4%) из 29 больных 1-й группы и у всех 9 больных 2-й группы (ОР 0,19; 95% ДИ 0,1–0,38;  $p=0,00004$ ).

Таким образом, как и можно было ожидать, заживление СОТК достоверно снижает риск развития рецидива ЯК через 2, 3, 4 и 5 лет наблюдения.

## Обсуждение

Анализ длительной терапии ЯК с применением инфликсимаба в реальной клинической практике показал, что эффективность индукционного курса в российской популяции больных ЯК, рефрактерных к другим методам лечения, достаточно высокая и составляет 93,75%. Положительная клиническая и клинико-эндоскопическая динамика наблюдалась у всех больных, ответивших на препарат.

Достижение и поддержание клинической и клинико-эндоскопической ремиссии ЯК при длительной терапии инфликсимабом в течение 5 лет наблюдения составляет 64,4%. Достоверными предикторами положительного ответа на антицитокиновую терапию являются уровень гемоглобина сыворотки крови более 100 г/л, содержание альбумина сыворотки более 35 г/л в начале терапии инфликсимабом, снижение уровня СРБ  $<5 \text{ мг/л}$  через 2 нед после начала терапии инфликсимабом. Наличие ЦМВ в

биоптате СОТК является неблагоприятным фактором ответа на терапию инфликсимабом.

Развитие потери ответа в процессе длительной антицитокиновой терапии может быть связано с появлением ЦМВ в СОТК, с исходно сниженным уровнем альбуминов в крови и отсутствием снижения уровня СРБ < 5 мг/л спустя 2 нед от начала терапии. В то же время мы не отметили достоверной связи между отсутствием или потерей ответа и полом, возрастом, индексами клинической и эндоскопической активности ЯК, длительностью заболевания, распространенностью поражения, сопутствующей и предшествующей терапией, исходным уровнем гемоглобина.

Полученные нами результаты находятся в соответствии с международными данными, согласно которым доказано достоверное влияние степени заживления СОТК на продолжительность ремиссии и частоту рецидивов ЯК [8]. Длительный комбинированный прием инфликсимаба и иммуносупрессора достоверно снижает риск развития рецидивов ЯК, что демонстрируют статистически значимые результаты, полученные через 4 и 5 лет наблюдения. Следует отметить, что комбинированная терапия инфликсимаба + иммуносупрессор снижает риск развития аллергических реакций, уменьшает риск потери ответа на препарат, однако повышает риск развития инфекционных осложнений. Данные результаты не противоречат международным данным об эффективности и нежелательных явлениях комбинированной с иммуносупрессивной и монотерапии инфликсимабом [6, 9].

## Заключение

Результаты нашего опыта длительного применения инфликсимаба при ЯК подтверждают международные данные о его высокой эффективности с точки зрения достижения клинического ответа, индукции клинической ремиссии, способности к заживлению СОТК и снижения частоты рецидивов заболевания.

## Литература/References

1. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–76.
2. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–9.
3. Panaccione R, Ghosh S. Optimal use of biologics in the management of Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol* 2010; 3: 179–89.
4. Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Pievy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1093–9.
5. Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593–610.
6. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Combination therapy with infliximab, and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392–400.
7. Moran GW, Debeau MF, Kaplan GG et al. Alberta Inflammatory Bowel Disease Consortium: Phenotypic features of Crohn's disease associated with failure of medical treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 434–42.
8. Colombel J-F et al. ACG 2010 poster and UEGW 2010 oral.
9. Colombel J-F, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–95.

---

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Парфенов Асфольд Иванович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ МКНПЦ, E-mail: asfold@mail.ru

**Князев Олег Владимирович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ МКНПЦ, E-mail: oleg7@bk.ru

**Ручкина Ирина Николаевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ МКНПЦ, E-mail: ruchkina@mail.ru

---

Авторы выражают благодарность заведующему отделом внутривисцеральной эндоскопии профессору П.Л.Щербакову и научным сотрудникам отделения кандидатам медицинских наук М.В.Кировой, В.А.Рогозиной, заведующему отделом патоморфологии профессору С.Г.Хомерики, заведующей отделением клинической лаборатории кандидату медицинских наук К.К.Носковой.