

Болезнь Крона: современные аспекты антицитокиновой терапии

В.А.Ахмедов[✉], И.Н.Орлов, О.В.Гаус

ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Представлен обзор литературы по актуальным вопросам в лечении воспалительных заболеваний кишечника, в частности, болезни Крона. За основу взяты результаты рандомизированных исследований, проведенных в последние 10 лет. Рассмотрены такие термины, как «ускользание эффекта» и его причины, переход с одного антицитокинового препарата на другой при неэффективности первого и наличии ответа на него.

Ключевые слова: болезнь Крона, фактор некроза опухоли α , инфликсимаб, адалимумаб, рандомизированное исследование.

[✉]v_akhmedov@mail.ru

Для цитирования: Ахмедов В.А., Орлов И.Н., Гаус О.В. Болезнь Крона: современные аспекты антицитокиновой терапии. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 96–99.

Crohn's disease: modern aspects of anticytokine therapy

V.A.Akhmedov[✉], I.N.Orlov, O.V.Gaus

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12

A review of literature on topical issues in the treatment of inflammatory bowel diseases, such as Crohn's disease. It is based on the results of randomized studies conducted in the last 10 years. Considered terms such as "escape effect" and its causes, the transition from one anticytokine drug to another with the ineffectiveness of the first and the presence of the answer to it.

Key words: Crohn's disease, tumor necrosis factor α , infliximab, adalimumab, randomized study.

[✉]v_akhmedov@mail.ru

For citation: Akhmedov V.A., Orlov I.N., Gaus O.V. Crohn's disease: modern aspects of anticytokine therapy. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 96–99.

Болезнь Крона (БК) – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. БК наиболее часто поражает терминальный отдел подвздошной кишки или илеоцекальную область, но может встречаться во всех отделах ЖКТ [1].

БК является мультифакториальной болезнью, возникающей у лиц с отягощенной наследственностью при взаимодействии факторов окружающей среды и микрофлоры кишечника под влиянием неизвестного триггерного фактора (инфекции, стресс и др.) [2].

В настоящее время этиология заболевания остается невыясненной, а патогенез имеет иммуноопосредованный механизм, сопровождающийся активацией клеточного и гуморального звена иммунитета. Нарушение иммунного ответа приводит к дисбалансу в цитокиновой сети, который проявляется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-2, интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-12, фактора некроза опухоли α – ФНО- α , интерферона и др.) [3]. Ведущее значение в патогенезе БК в настоящее время придают одному из наиболее активных провоспалительных цитокинов – ФНО- α . Он синтезируется моноцитами-макрофагами, Т-лимфоцитами и нейтрофилами. ФНО- α индуцирует клеточную пролиферацию и дифференцировку, влияет на клеточную адгезию и стимулирует цитокиновые сигналы экспрессии генов. У пациентов с БК обнаруживали увеличение количества ФНО-продуцирующих клеток в стенке кишечника [4].

Целями лечения БК являются достижение и поддержание стойкой клинико-эндоскопической ремиссии, снижение частоты осложнений и хирургических вмешательств [5]. В связи с этим выбор адекватного метода терапии должен опираться на соотношение эффективности и безопасности каждого отдельного препарата и их комбинации, предыдущего ответа на лечение (особенно когда речь идет о рецидиве, стероидзависимом или стероидрезистентном заболевании), а также на наличие внекишечных проявлений и осложнений. Разные препараты высвобождаются в различных участках ЖКТ, поэтому могут иметь локализованное действие (месалазин, будесонид). Также на выбор

терапии влияют локализация поражения, тяжесть атаки и течение заболевания, в связи с чем к подбору препарата в каждом конкретном случае подходят индивидуально [6].

Основой терапии БК остается консервативная тактика, а хирургическое вмешательство проводится только в случае развития осложнений или неэффективности патогенетического лечения [7, 8]. В качестве базисных патогенетических средств используются топические (аминосалицилаты) и системные (кортикостероиды) ингибиторы воспаления, иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин) [9, 10]. Эти группы препаратов используют для проведения индукции и поддержания ремиссии. Для ее индукции в зависимости от локализации и тяжести поражения применяют кортикостероиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК, хотя их эффективность ограничена) [11], антибактериальные препараты (их роль тоже недостаточно ясна) [12], иммуносупрессоры и биологическую терапию. Для поддержания ремиссии основными препаратами являются иммуносупрессоры [13] и биологические препараты, а применение препаратов 5-АСК ограничено [6].

Результаты большого когортного исследования, проведенного в Скандинавии [15], свидетельствуют о том, что среди всех пациентов, получавших лечение препаратами 5-АСК и кортикостероидами, у 13% достигнута стойкая ремиссия, у 20% возникло обострение в течение года после терапии, у 67% заболевание приобрело хроническое, часто рецидивирующее течение, у 5% – непрерывное.

Недостаточная эффективность базисной терапии оправдывает применение нового метода лечения БК – иммуномодуляции с использованием антицитокиновой стратегии, направленной на блокаду отдельных медиаторов воспаления [9, 10, 16, 17]. В отличие от других противовоспалительных препаратов моноклональные антитела к ФНО- α селективно ингибируют этот важнейший элемент воспалительной реакции, что, в свою очередь, вызывает активацию системы комплемента и через механизм антителозависимой цитотоксичности приводит к лизису клеток воспалительного инфильтрата [1, 14, 18, 19].

При недостаточно эффективной терапии БК прогрессирует из воспалительной неосложненной формы в осложненную (стриктурирующую или пенетрирующую), поэтому наиболее важной задачей представляется под-

бор результативной терапии с момента диагностики заболевания.

В настоящее время существуют две стратегии лечения (терапии): *step-up*- и *top-down*-терапия. *Step-up*-терапия предполагает начало лечения с кортикостероидов и препаратов 5-АСК, а при их неэффективности – дополнительное назначение иммуносупрессоров и биологических препаратов, в то время как *top-down*-терапия с них начинается [19]. Тем не менее продолжает обсуждаться вопрос о том, какая из терапевтических стратегий предпочтительнее. К биологическим препаратам из группы блокаторов цитокинов, которые наиболее часто применяются в клинической практике, относятся блокаторы ФНО- α . Ингибирование ФНО- α является эффективным терапевтическим направлением для пациентов с БК, не поддающейся другому лечению [20]. В большинстве стран Европы для терапии БК зарегистрированы два препарата из группы блокаторов ФНО- α – инфликсимаб и адалимумаб [21], которые являются моноклональными антителами к ФНО- α . Инфликсимаб представляет собой химерные антитела, состоящие из человеческого и мышиного компонентов, предназначенные для внутривенного введения, адалимумаб – полностью человеческие моноклональные антитела, которые вводят подкожно [22]. Механизм действия до конца не ясен, однако известно, что в силу особенностей строения эти препараты различаются по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам [23].

Применение инфликсимаба приводит к быстрому уменьшению клинических проявлений и заживлению слизистой оболочки кишечника [24]. Результаты первого плацебо-контролируемого двойного слепого рандомизированного исследования инфликсимаба у 108 больных со среднетяжелой и тяжелой формой БК были опубликованы еще в 1997 г. [25]. Действие препарата проявлялось в первые 2 нед применения; в основной группе улучшение через 4 нед после первой инфузии препарата наблюдалось у 82% пациентов, что достоверно выше, чем у больных из группы плацебо. Важнейшим этапом в изучении не только эффективности, но и безопасности поддерживающей терапии инфликсимабом у пациентов с БК стало многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ACCENT I, в которое были включены 573 пациента со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания, резистентными к стандартному лечению [26]. Всем больным проводилась инфузия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг. Через 2 нед на лечение ответили 335 (58%) пациентов, которых рандомизировали на три группы: больные 1-й группы ($n=110$) в последующем получали инфузии плацебо, 2-й группы ($n=113$) – инфликсимаб в дозе 5 мг/кг, 3-й группы – инфликсимаб в дозе 5 мг/кг через 2 и 6 нед, а далее по 10 мг/кг. Инфузии проводились каждые 8 нед в течение 1 года. Через 30 нед частота ремиссии во 2 и 3-й группах составила 44 и 45% соответственно, что было достоверно выше, чем при использовании плацебо (21%). Сходные результаты были получены и через 54 нед, причем процент пациентов, прекративших прием глюкокортикостероидов и находившихся в состоянии ремиссии, в группе инфликсимаба значительно превышал долю больных в группе плацебо и составил 29 и 9% соответственно. При проведении эндоскопических обследований обнаружено, что регулярные инфузии инфликсимаба каждые 8 нед обеспечивали сохранение заживления слизистой оболочки кишечника у 50% пациентов.

Эффективность антицитокиновой терапии инфликсимабом при свищевой форме БК была изучена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании ACCENT II [27]. В исследование были включены 292 больных с единичными или множественными открытыми кишечечно-кожными свищами, сохранявшимися в течение по крайней мере 3 мес; несмотря на лечение стандартными средствами, на индукционную терапию ин-

фликсимабом ответили 195 (69%) пациентов. Частота закрытия всех свищей через 2 нед составила 31%, через 6 нед – 43% и через 14 нед – 48%.

REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of CHeMicals) было первым многоцентровым исследованием эффективности и безопасности применения инфликсимаба у детей, больных БК [28]. В исследовании приняли участие 112 детей со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания. Всем пациентам проводился индукционный курс инфликсимаба в дозе 5 мг/кг по схеме 0–2–6 нед. При наличии ответа на терапию через 10 нед больных рандомизировали и продолжали инфузии каждые 8 или 12 нед. Через 10 нед клинический ответ был получен у 88,4% пациентов, в том числе клиническая ремиссия – у 58,9%. При регулярных инфузиях каждые 8 нед через 54 нед клинический ответ сохранялся у 64,5% больных, а ремиссия – у 55,8%. Увеличение длительности интервала между инфузиями до 12 нед привело к ухудшению результатов лечения: частота клинического ответа и ремиссии составила 33,3 и 23,5% соответственно. Это исследование подтвердило высокую эффективность терапии инфликсимабом у детей с БК.

Результаты многоцентровых рандомизированных исследований доказали высокую эффективность и безопасность инфликсимаба у больных, в том числе у детей с БК. Согласно консенсусу ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation – Европейская онкологическая организация) и рекомендациям детской сессии Российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) инфликсимаб действен как в индукции ремиссии, так и в поддержании ремиссии при БК. Показаниями к назначению антицитокиновой терапии инфликсимабом являются среднетяжелые и тяжелые стероидзависимые и стероидрезистентные формы БК. Стандартом антицитокиновой терапии является внутривенное введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг по схеме 0–2–6 нед (индукционный курс), далее каждые 8 нед с целью пролонгирования ремиссии. При нерезультативности терапии возможны повышение дозы инфликсимаба до 10 мг/кг и сокращение интервалов между инфузиями до 6 нед.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CLASSIC I сравнивали эффективность разных режимов индукционного курса адалимумаба с группой плацебо [29]. Пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением БК, ранее не получавшие анти-ФНО-терапии (299 человек), были рандомизированы на 4 группы. В каждой из них больные получали подкожные инъекции на 0 и 2-й неделе, но в разных дозировках: 160/80, 80/40, 40/20 мг или плацебо. Первичной конечной точкой была частота ремиссии на 4-й неделе (оценивали как индекс CDAI – Clinical Disease Activity Index менее 150). Частота ремиссии составила 36 ($p=0,001$), 24 ($p=0,06$), 16 ($p=0,36$) и 12% в группе плацебо соответственно. В исследование CLASSIC II вошли 276 пациентов из исследования CLASSIC I [30]. Все они получали 40 мг адалимумаба на 0-й (4-й неделе предыдущего исследования) и 2-й неделе. Далее 55 больных, находившихся в состоянии ремиссии, на 0 и 4-й неделе рандомизировали на три группы: адалимумаб – 40 мг через 1 нед, 40 мг каждую неделю и плацебо в течение 56 нед. Пациенты, не достигшие ремиссии на 0 и 4-й неделе, получали 40 мг адалимумаба через 1 нед. Если не наблюдалось ответа, больные могли получать 40 мг каждую неделю. Если у рандомизированных пациентов обнаружился рецидив, они могли быть переведены в открытое исследование и получать 40 мг адалимумаба каждую неделю. Первичной конечной точкой считали ремиссию к 56-й неделе. Из 55 больных, рандомизированных на 4-й неделе, к 56-й неделе в ремиссии остались 79% пациентов, получавших 40 мг через 1 нед, и 83% – принимавших 40 мг каждую неделю (в группе плацебо – 44%); $p<0,05$.

В открытое исследование всего были включены 204 пациента, из них к 56-й неделе ремиссия наблюдалась в 93 (46%) случаях.

Несмотря на то что прямое сравнение результатов этих исследований некорректно, их данные свидетельствуют о сходной эффективности двух препаратов.

Это подтверждается результатами когортного исследования С. Kestens и соавт. [21], которые провели прямое сравнение данных двух препаратов. Авторы показали, что при первичном назначении инфликсимаб и адалимумаб по эффективности не отличаются. В исследование были включены 200 пациентов, ранее не получавших биологическую терапию. Они были разделены на две группы: 100 человек получали инфликсимаб и 100 – адалимумаб в стандартных режимах. При сравнении двух групп больных с равными исходными параметрами (длительность течения, пол, возраст, активность по Монреальской классификации) через 1 год терапии показана 62 и 65% эффективность у пациентов, получавших инфликсимаб или адалимумаб соответственно, и 41 и 49% – через 2 года после начала терапии. При комбинированном лечении с иммуносупрессорами ответ отмечался чаще только в группе инфликсимаба ($p=0,03$).

В исследовании F.Zorzi и соавт. [31] также показано отсутствие статистически значимых отличий эффективности инфликсимаба и адалимумаба. Исследование проводили с участием 93 пациентов с БК, ранее не получавших анти-ФНО-терапию, которые были разделены на две группы: 44 больных получали инфликсимаб, 49 – адалимумаб. Через 54 нед наблюдения клиническая ремиссия отмечена в 74% случаев, ответ – в 3%, ухудшение состояния – в 13%, потеря ответа – в 10% в группе инфликсимаба, а в группе адалимумаба клиническая ремиссия наблюдалась у 73% больных, ответ – у 2%, ухудшение состояния – у 17%, потеря ответа – у 8%. Ремиссией считали индекс CDAI < 150, ответом – снижение индекса на 70 единиц, потерей ответа – рецидив через 2 нед и более после предыдущего введения.

Полученные в многочисленных исследованиях данные обобщены в Консенсусе ECCO по болезни Крона (2010 г.), где указано, что разные анти-ФНО-препараты имеют одинаковую эффективность и их выбор может определяться местными рекомендациями, доступностью препарата и предпочтениями пациентов [6].

В ходе лечения может возникнуть первичная и вторичная неэффективность терапии. В отличие от первичной неэффективности терапии (больные не отвечают на индукционный курс биологическим препаратом) вторичная неэффективность возникает, когда пациент, изначально ответивший на биологический агент, со временем его теряет [32]. Возникают трудности, поскольку на данный момент термин «ускользание эффекта» недостаточно определен. Нет единой договоренности в том, сколько должен длиться первичный ответ, чтобы появившиеся после него симптомы считать вторичной потерей ответа или «ускользанием эффекта». Первичное отсутствие ответа определяется в конце индукционного курса. В связи с этим логично и практично было бы отсчитывать время появления симптомов с этой точки у пациентов, которые завершили индукционный курс и ответили на него. Однако на практике вторичная потеря ответа рассматривается с первого введения поддерживающего курса, т.е. через 8 нед после последнего введения индукционного курса для инфликсимаба и через 2 нед после последнего введения индукционного курса адалимумаба [33]. Рабочая группа ECCO определяет потерю ответа как возобновление симптомов, которое можно подтвердить, например, изменением индекса активности БК CDAI > 70 единиц [34]. По разным данным, примерно у 40% пациентов независимо от выбранного биологического агента возникает «ускользание эффекта», требующее изменения режима введения, смены одного ан-

ти-ФНО-препарата на другой, дополнительной медикаментозной терапии или хирургического вмешательства [35].

В большинстве случаев «ускользание эффекта» принято считать рецидивом заболевания на фоне поддерживающего курса при наличии первичного клинического ответа на данную терапию. Однако на практике возможны два варианта развития событий:

- 1) ухудшение состояния на фоне анти-ФНО-терапии: возобновление симптомов, которые, возможно, связаны с активностью ВЗК;
- 2) «ускользание эффекта» анти-ФНО-терапии: возобновление симптомов, связанных с воспалительной активностью ВЗК на фоне анти-ФНО-терапии, которые являются достаточно тяжелыми и длительными и требуют изменения режима иммуномодуляторов или хирургического вмешательства в объеме резекции воспаленного участка кишки; в связи с этим активность ВЗК должна быть подтверждена лабораторными, эндоскопическими, гистологическими и визуализационными методами; пациенты с таким «ускользанием эффекта» далее делятся на две группы: тех, кто ответит на оптимизацию режима введения и дозы, и тех, кому потребуются заменить препарат [33].

Чаще всего переход с одного препарата на другой связан именно с «ускользанием эффекта» или первичной неэффективностью терапии. В ряде исследований показана результативность адалимумаба при наличии «ускользания эффекта» от инфликсимаба. А. Oussalah описана эффективность лечения адалимумабом в течение 3 лет у больных, устойчивых к терапии инфликсимабом, и пациентов с «ускользанием эффекта» [36]. В это исследование были включены 53 пациента с БК. Эффективным считалось лечение, при котором не возникло «ускользания эффекта», не было зафиксировано побочных действий и не потребовалось серьезного хирургического вмешательства. Клинический ответ отмечен у 77,2; 67 и 50,8% больных на 26, 52 и 130-й неделе соответственно. Хирургическое вмешательство не потребовалось 82,5% пациентов через 26, 52 и 130 нед. Побочные действия обнаружены у 58,5% больных, однако к прекращению терапии это привело только в 17% случаев.

Имеются также аналогичные исследования применения инфликсимаба при неэффективности адалимумаба. В исследованиях М. Charago показано, что инфликсимаб эффективен у больных, которые прекратили терапию адалимумабом из-за развития побочных действий препарата или «ускользания эффекта» [37]. Все пациенты, прекратившие терапию адалимумабом в связи с «ускользанием эффекта» или развитием побочных действий, ответили на лечение инфликсимабом и оставались в стадии ремиссии в течение всего наблюдения. Двое из них вновь отметили нежелательные явления. В свою очередь ни у одного из больных, прекративших терапию адалимумабом в связи с частичным ответом, ремиссия достигнута не была.

На сегодняшний день опыт применения биологической терапии в зарубежной и российской практике позволяет утверждать, что инфликсимаб действен как для индукции, так и поддержания ремиссии. Терапия инфликсимабом не только позволяет достичь нормализации клинико-лабораторных показателей, но и обеспечивает полное заживление слизистой оболочки кишечника.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что применение антицитокиновых препаратов при БК является эффективным методом терапии в поддержании стойкой клинико-эндоскопической ремиссии, снижении частоты осложнений и хирургических вмешательств. Исходя из данных, полученных при многочисленных многоцентровых рандомизированных исследованиях, инфликсимаб и адалимумаб имеют одинаковую эффективность, как в индукции ремиссии, так и для поддер-

жания ремиссии. Выбор этих препаратов может определяться местными рекомендациями, доступностью препарата и предпочтениями пациентов. Эффективность любого из данных препаратов ниже при переходе с одного на другой, чем при первичном их назначении. Если переход связан с «ускользанием эффекта», то он оправдан, так как способствует продолжению терапии и помогает избежать осложнений и хирургических вмешательств, в то время как при результативности одного антицитокинового препарата переход на другой нецелесообразен. В настоящее время в связи с тем, что нет достаточных данных, касающихся механизмов действия и предикторов терапевтического ответа на биологическую терапию, назначение и смену биологического препарата следует осуществлять на основании показаний.

Литература/References

1. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008. / Vorob'ev G.I., Khalif I.L. Nespetsificheskie vospalitel'nye zabolevaniia kishchecnika. M.: Miklosh, 2008. [in Russian]
2. Sartor RB. Pathogenesis ad immune mechanisms of chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (Suppl. 12): 533–89.
3. Scaldaferrì F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis* 2007; 8: 171–8.
4. Breese E, Michie C, Nicholls S et al. Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994; 106: 1455–66.
5. Ассоциация колопроктологов России. Российская группа по изучению воспалительных заболеваний кишечника. Российские рекомендации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника. М., 2012. / Assotsiatsiia koloproktologov Rossii. Rossiiskaia gruppa po izucheniiu vospalitel'nykh zabolevanii kishchecnika. Rossiiskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu vospalitel'nykh zabolevanii kishchecnika. M., 2012. [in Russian]
6. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis* 2010; 4 (1): 28–62.
7. Белоусова Е.А. Реальные и потенциальные возможности лечения рефрактерных форм воспалительных заболеваний кишечника. *Рус. мед. журн.* 2005; 2: 88–96. / Belousova E.A. Real'nye i potentsial'nye vozmozhnosti lecheniia refrakternykh form vospalitel'nykh zabolevanii kishchecnika. *Rus. med. zhurn.* 2005; 2: 88–96. [in Russian]
8. Корниенко Е.А., Ломакина Е.А., Залетова Н.К., Фадинова С.А. Возможности системных и топических стероидов в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Лечащий врач.* 2010; 4: 82–5. / Kornienko E.A., Lomakina E.A., Zaletova N.K., Fadina S.A. Vozmozhnosti sistemnykh i topicheskikh steroidov v lechenii vospalitel'nykh zabolevanii kishchecnika u detei. *Lechashchii vrach.* 2010; 4: 82–5. [in Russian]
9. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. / Adler G. Bolezni Krona i iazvennyi kolit. M.: GEOTAR-MED, 2001. [in Russian]
10. Chey WY, Hussain A, Ryan C et al. Influximab for refractory ulcerative colitis. *Am Gastroenterol* 2001; 96: 1860–6.
11. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (5): 379–88.
12. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (2): 465–83.
13. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD000067. DOI: 10.1002/14651858. CD000067.pub2.
14. Kaser A, Nieuwenhuis E, Glimcher L et al. Innate immunity in inflammatory bowel disease. *Falk Symposium* 2006; p. 23–4.
15. Российские рекомендации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника. М., 2012. / Rossiiskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu vospalitel'nykh zabolevanii kishchecnika. M., 2012. [in Russian]
16. Travis S, Van Assche G, Dignass A et al. On the second ECCO Consensus on Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 1–6.
17. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А., Харитонов А.Г. Прогноз неблагоприятного течения язвенного колита как показание к проведению антицитокиновой терапии. *РЖГТК.* 2012; 2; 63–9. / Baranovskiy A.Yu., Kondrashina E.A., Kharitonov A.G. Prognoz neblagopriatnogo techeniia iazvennogo kolita kak pokazanie k provedeniiu antitsitokinovoi terapii. *RZhGGK.* 2012; 2; 63–9. [in Russian]
18. Валуевских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А. и др. Полиморфизм генов регуляторов воспаления при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите. *Бюллетень СО РАМН.* 2009; 2 (136): 81–9. / Valuyskikh E.Yu., Svetlova I.O., Kurilovich S.A. et al. Polimorfizm genov regulatorov vospaleniia pri bolezni Krona i nespetsificheskom iazvennom kolite. *Biulleten' SO RAMN.* 2009; 2 (136): 81–9. [in Russian]
19. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician* 2011; 84 (12): 1365–75.
20. Molnár T, Farkas K, Nyári T et al. Frequency and predictors of loss of response to infliximab or adalimumab in Crohn's disease after one-year treatment period – a single center experience. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21 (3): 265–9.
21. Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL et al. Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (7): 826–31.
22. Etchevers MJ, Orda I, Richart E. Optimizing the Use of Tumour Necrosis Factor Inhibitors in Crohn's Disease: A Practical Approach. *Drugs* 2010; 70: 109–20.
23. Thomson AB, Gupta M, Freeman HJ. Use of the tumor necrosis factor blockers for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (35): 4823–54.
24. Белоусова Е.А., Моисеев С.В. Инфликсимаб: 10 лет успешного применения при воспалительных заболеваниях кишечника. *Клин. фармакология и терапия.* 2010; 19 (1): 50–4. / Belousova E.A., Moiseev S.V. Influximab: 10 let uspehnogo primeneniia pri vospalitel'nykh zabolevaniakh kishchecnika. *Klin. farmakologiya i terapiia.* 2010; 19 (1): 50–4. [in Russian]
25. Targan S, Hanauer S, van Deventer S 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.
26. Hanauer S, Feagan B, Lichtenstein G et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359 (9317): 1541–9.
27. Bruce E, Sands M, Frank H et al. Influximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876–85.
28. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate to-severe Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (4): 391–9.
29. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130 (2): 323–33.
30. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56 (9): 1232–9.
31. Zorzi F, Zuzzi S, Onali S et al. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's disease: a single centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35 (12): 1397–407.
32. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (3): 760–7.
33. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33 (9): 987–95.
34. Allez M, Karmiris K, Louis E et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 355–66.
35. De Ridder L, Rings EH, Damen GM et al. Influximab dependency in pediatric Crohn's disease: longterm follow-up of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 353–8.
36. Oussalah A, Babouri A, Chevaux JB et al. Adalimumab for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: a 3-year singlecentre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 (4): 416–23.
37. Chaparro M, Andreu M, Barreiro-de Acosta M et al. Effectiveness of infliximab after adalimumab failure in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (37): 5219–24.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахмедов Вадим Адильевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. мед. реабилитации ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: v_akhmedov@mail.ru
Орлов Игорь Николаевич – клин. ординатор каф. мед. реабилитации ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: igororlov1993@mail.ru
Гаус Ольга Владимировна – ассистент каф. факультетской терапии профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ