

Может ли антицитокиновая терапия предотвратить неблагоприятное течение язвенного колита?

А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина, А.Г. Харитонов

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.М. Мечникова, кафедра гастроэнтерологии и диетологии, Санкт-Петербург

Can anticytokine therapy prevent unfavourable course of ulcerative colitis?

A.Yu. Baranovsky, E.A. Kondrashina, A.G. Kharitonov

Mechnikov North-Western State Medical University, chair of gastroenterology and dietology, Saint Petersburg

Цель исследования. Изучить возможности ингибитора фактора некроза опухоли альфа ремикейда обеспечить профилактику осложнений и неблагоприятного течения язвенного колита.

Материал и методы. Терапевтическая роль ремикейда изучена в одной из трех сравниваемых групп (24 больных) с прогнозом неблагоприятного течения заболевания (частое рецидивирование, непрерывное течение, гормонозависимость, гормонорезистентность) и риска развития осложнений.

Результаты. Рано начатая антицитокиновая терапия ремикейдом позволила снизить частоту развития неблагоприятного течения заболевания с 83,3% (группа сравнения) и 78,3% (группа контроля) до 12,5% и предотвратить осложнения. Материалы исследования свидетельствуют, что так называемая «top down»-терапия с применением ремикейда более чем на 18% улучшает показатели качества жизни больных по сравнению с больными, получавшими плацебо (через 1 год), на 25,4% (через 2 года) и на 27,8% (через 3 года). Особенно благоприятное влияние антицитокиновой терапии сказалось на общем здоровье, жизнеспособности, психическом здоровье и социальном функционировании больных язвенным колитом.

Выводы. Доказана целесообразность максимально раннего назначения ремикейда в случаях прогноза осложнений и неблагоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: прогноз течения язвенного колита, антицитокиновая терапия, ремикейд.

Aim of investigation. To study potential of tumor necrosis factor-alpha inhibitor Remicade to prevent complications and unfavourable course of ulcerative colitis.

Material and methods. Therapeutic role of Remicade was investigated in one of three compared groups (24 patients) with unfavourable prognosis (frequent relapses, continuous course, steroid-dependency, steroid resistance) and risk of complications.

Results. Early onset of anticytokine therapy by Remicade has allowed to decrease frequency of unfavourable course from 83,3% (comparison group) and 78,3% (control group) to 12,5% and to prevent complications. Data of investigation prove, that so-called «top down» therapy with application of Remicade improves quality of life scores of patients in comparison to placebo (in 1 year) for over 18%, for 25,4% (in 2 years) and for 27,8% (in 3 years). Beneficial effect of anticytokine therapy in ulcerative colitis patients was revealed by parameters of general health, viability, mental health and social functioning.

Conclusions. In cases of the prognosis of complications and unfavourable course of disease Remicade treatment should be started in maximally early terms.

Key words: prognosis of course of ulcerative colitis, anticytokine therapy, Remicade.

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Контактная информация: baranovsky46@mail.ru; 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Baranovsky Andrey Yu. — MD, PhD, professor, head of the Chair of gastroenterology and dietology Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg. Contact information: baranovsky46@mail.ru; 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya street, 41

Язвенный колит (ЯК) относится к категории наиболее тяжелой патологии органов пищеварения и характеризуется прогрессирующим рецидивирующим течением с высокой частотой возникновения осложнений и неблагоприятного варианта течения заболевания. В современной классификации отсутствует понятие «неблагоприятное» течение ЯК, но в интересах прогноза, а соответственно и лечения больного, когда материалов даже комплексного современного обследования недостаточно, чтобы предвидеть конкретный характер течения (формы) заболевания, а также возможность неадекватной реакции организма на планируемую терапию (например, гормонозависимость, гормонорезистентность), используются методы научно обоснованного прогноза неблагоприятного развития ЯК у конкретного пациента (как бы в обобщенном виде). Об этом мы писали в своих предыдущих публикациях, где с целесообразных позиций прогноза и индивидуализации лечения предложили все неблагоприятные формы заболевания (частое рецидивирование, непрерывное течение) и отмеченные выше неадекватные реакции на проводимую терапию объединить в понятие «неблагоприятное» течение язвенного колита [2].

Оптимизация результатов лечения *воспалительных заболеваний кишечника* (ВЗК) требует быстрого, эффективного и продолжительного контроля над воспалительным процессом. В настоящее время существующий алгоритм лечения ЯК в большинстве случаев представляет собой последовательную (step up) стратегию с постепенным назначением более мощных лекарственных препаратов. Эта терапевтическая тактика на первый взгляд кажется экономически более выгодной и имеющей меньшее количество побочных эффектов [9].

Однако многие пациенты с легким и среднетяжелым течением ЯК не получают надлежащего длительного и достаточного противовоспалительного лечения. При среднетяжелом и тяжелом заболевании у некоторых больных общепринятая базисная терапия изначально не всегда оказывается действенной и часто длительно продолжается без переоценки эффективности и установления факта заживления слизистой оболочки толстой кишки [12].

Клиническое благополучие в ряде случаев не коррелирует с эндоскопической и гистологической ремиссией. Постепенно сохраняющееся латентное воспаление в слизистой оболочке кишечника становится неконтролируемым, что создает угрозу формирования неблагоприятного течения заболевания с развитием связанных с этим осложнений и появлением стероидозависимости [15]. Так, постоянное сохранение активного воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки даже при исчезновении клинических симптомов

и эндоскопическом заживлении повышает опасность развития рецидива заболевания в ближайшие 12 мес в 2–3 раза, а также увеличивает риск госпитализации и необходимость хирургического лечения [7, 16].

Пациентам безуспешно назначают повторные курсы глюкокортикостероидов в сочетании с иммуномодуляторами или без них, в то время как заболевание остается активным и прогрессирует. Хотя глюкокортикостероиды и индуцируют положительный ответ на лечение у 80% больных ЯК среднетяжелой и тяжелой степени, почти треть из них в течение первого года после проведенной терапии нуждается в колэктомии [10]. Частота рецидива заболевания у больных, у которых ремиссия вызвана стероидами и поддерживается тиюпуринами, составляет около 35–50% [6, 13].

Наряду с этим два крупных исследования демонстрируют эффективность инфликсимаба (ремикейда) в индукции и в поддержании ремиссии у больных ЯК в течение 6–12 мес [18, 19]. На 8-й неделе лечения примерно у 65% больных отмечен положительный клинический эффект по сравнению с 30% обследованных из группы плацебо. В одном из исследований у пациентов, которые получали инфликсимаб в течение года, ремиссия сохранялась в 45% случаев, а у тех, кому вводили плацебо, — в 20%.

Биологическая терапия инфликсимабом была также эффективна в отношении сокращения количества госпитализаций, связанных с ЯК. Так, если в группе плацебо на протяжении года было зарегистрировано 40 госпитализаций на 100 пациентов, то у больных, которых лечили инфликсимабом, за этот же период наблюдалось 20 госпитализаций на 100 пациентов. Поддерживающая терапия инфликсимабом в течение 54 нед приводила к уменьшению количества колэктомий до 9,5% по сравнению с 14,8% у больных, получавших плацебо [20]. Однако средства биологической терапии чаще резервируются для пациентов с ВЗК среднетяжелой и тяжелой степени, которые резистентны к глюкокортикостероидам и/или иммуномодуляторам, либо для лиц, не переносящих эти лекарственные препараты.

Известно, что для своевременного, т. е. максимально раннего назначения индивидуализированной, наиболее целесообразной терапии, принципиально важно предвидеть характер течения заболевания в ближайшее время и в отдаленных периодах [5, 8]. Это особенно важно с точки зрения обоснования для так называемой «top down» схемы, для назначения которой лекарственные средства, прежде всего ингибиторы *фактора некроза опухоли альфа* (ФНО-α), имеют приоритетное значение [19]. Поэтому разработка наиболее эффективных методов прогноза характера течения ЯК и поиск убедительных аргументов для доказательства целесообразности проведения про-

гностически обоснованной превентивной *антицитокиновой терапии* (АЦТ) приобретает сегодня особую актуальность.

Цель исследования — установить клиническую эффективность превентивной (top down) АЦТ при использовании препарата инфликсимаба (ремикейда) у больных язвенным колитом с прогнозом неблагоприятного течения заболевания.

Материал и методы исследования

Обследовано 146 больных с верифицированным диагнозом «язвенный колит». По разработанной нами методике [1] проведено прогнозирование неблагоприятного варианта течения заболевания, оказавшееся положительным у 83 (56,8%) пациентов. При этом по сумме ($-14 < \Sigma < +14$) прогностических коэффициентов 27 наиболее значимых для прогноза клинических признаков ЯК и с использованием разработанного алгоритма принятия решений получали заключение о высоком риске неблагоприятного варианта течения болезни. Только у 4 из 83 больных (4,8%) диагностирована легкая степень заболевания, у 18 (21,7%) — тяжелая. Большинство пациентов с неблагоприятным прогнозом (61–73,5%) составили группу со средней степенью тяжести болезни. Во всей когорте обследованных больных преобладали случаи с дисальным ограниченным колитом (57–68,7%). На втором месте по частоте встречаемости оказались пациенты с левосторонним колитом (12–14,4%). Намного меньше было больных с субтотальным и тотальным колитом — соответственно 6 (7,3%) и 8 (9,6%). Важно отметить, что острая форма ЯК, т. е. первая атака болезни, была установлена у 32 (38,5%) пациентов.

Больные с прогнозом неблагоприятного течения заболевания ($n=83$) путем случайной выборки были разделены на 3 группы:

группа исследования ($n=24$) — проводилась АЦТ препаратом ремикейд (2 и более инфузий) в сочетании со стандартной схемой лечения. Ремикейд вводили внутривенно капельно из расчета 5 мг на 1 кг массы тела по стандартной методике (0, спустя 2, 6 нед, а затем через каждые 8 нед). Традиционная терапия дифференцированно по показаниям включала базисные лекарственные средства (препараты 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры), дополнительные средства (антибиотики, ненасыщенные жирные кислоты и др.), препараты симптоматической терапии (для коррекции анемии, метаболических расстройств, антидиарейные средства и др.). В данной группе системная АЦТ ремикейдом проводилась 4 больным (на протяжении 24 и более месяцев), 4 инфузии выполнены 7, 3 инфузии — 13 пациентам;

группа сравнения ($n=36$) — внутривенно капельно вводился препарат плацебо (200 мл

физиологического раствора) по идентичной с ремикейдом методике в сочетании со стандартной терапией;

группа контроля ($n=23$) — осуществлялась стандартная терапия ЯК.

Во всех группах на протяжении периода лечения и последующего наблюдения (от 1 до 5 лет) проводился анализ клинической картины заболевания, характера его течения, давалась динамическая оценка лабораторным, эндоскопическим и гистологическим признакам воспаления слизистой оболочки толстой кишки, анализировался ответ больных на проводимую, в первую очередь индукционную, терапию.

Объем исследования включал традиционные для терапевтического контингента методы обследования, а также фиброколоноскопию с биопсией слизистой оболочки толстой кишки, изучение иммунного статуса крови с количественным анализом основных про- и противовоспалительных цитокинов, серологические исследования (антинейтрофильные антитела — ANCA, антитела к *Saccharomyces cerevisiae* — ASCA), бактериологическое исследование кала. В ряде случаев применяли специализированную лучевую диагностику — *магнитно-резонансную томографию* (МРТ) с контрастированием кишечника (гидроМРТ). Всем пациентам выполняли гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки.

Исследование качества жизни у обследованных всех трех групп проводили с использованием опросника SF-36, а также специализированного опросника по определению качества жизни больных ВЗК (IBDQ). Опросник IBDQ, состоящий из 32 вопросов, отражает различные аспекты жизни больного, ответы оцениваются по 7-балльной шкале Ликерта (7 — отсутствие проблемы, 1 — резко выраженная проблема). Величина индекса варьируется от 32 до 224, более высокие его значения отражают лучшее качество жизни (при наличии ремиссии величина индекса обычно превышает 170 баллов).

Данный раздел работы выполнен для сравнительной оценки эффективности превентивной (top down) терапии, включающей раннее использование ремикейда, и общепринятой системы лечения больных ЯК на основе step up терапии.

Результаты исследования и их обсуждение

Во-первых, следует обратить внимание на результативность прогностических решений по предвидению неблагоприятного течения язвенного колита в изучавшихся группах пациентов (рис. 1). Так, в группе исследования из 24 больных с прогнозируемым неблагоприятным, в том числе осложненным течением заболевания на протяжении продолжительного периода наблюдения (5 лет

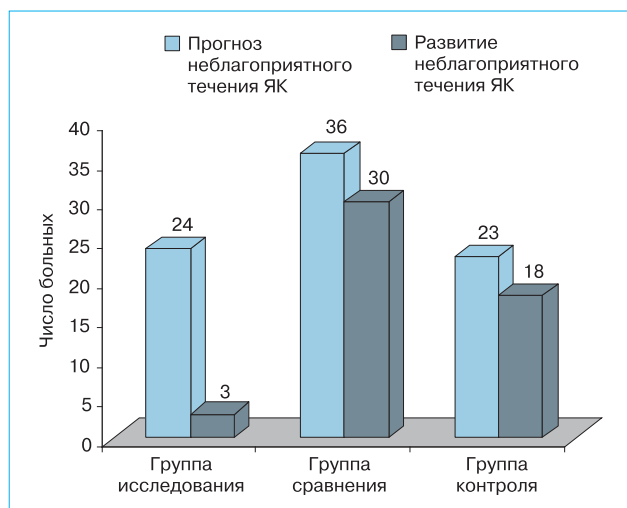


Рис. 1. Роль ремикейда в профилактике неблагоприятного течения язвенного колита

— 10 человек, 4 года — 6, 3 года — 5, 2 года — 1 больной и 1 год — 2 больных), предполагаемый прогноз оказался верным у 3 (12,5%) пациентов: частое рецидивирование — у 2, кишечное кровотечение при очередном (через 3 года наблюдения) рецидиве — у 1 больной. Следует отметить в этой связи, что всем обозначенным 3 пациентам проводилась несистематическая антицитокиновая терапия ремикейдом — не более 3 инфузий в острейшем периоде рецидива заболевания.

Из 36 больных группы сравнения, получавших плацебо вместо ремикейда, неблагоприятное течение заболевания зафиксировано у 30, т. е. у 83,3% против 12,5% в группе исследования. Этот показатель бесспорно характеризует достаточно высокую чувствительность (точность) прогностических решений, доказывающих клиническую целесообразность комплексного подхода к выбору методов и средств прогнозирования. В данной группе стероидорезистентность развилась у 6 пациентов, гормонозависимость — у 4, часто рецидивирующее течение — у 13, непрерывное течение — у 4. В 2 случаях возникло кишечное кровотечение, у 1 больного — сепсис.

Во-вторых, исследованием вполне убедительно доказана терапевтическая эффективность ремикейда, назначенного в группе исследования практически с первых дней лечения. Действительно, видна существенная разница в предотвращении возникновения тяжелого течения заболевания и даже его осложнений при top down и step up стратегии лечебного процесса соответственно: 87,5% (группа исследования — на ремикейде) и 16,7% (группа сравнения — стандартная терапия с плацебо). В этой связи важно обратить внимание, что top down терапию с подключением к стандартному лечению ремикейда осуществляли не дожидаясь формирования неблагоприятного течения заболевания или его осложнений, а на основе прогности-

ческих заключений о неблагоприятных перспективах дальнейшего развития болезни.

Напрашивается еще один очень важный вывод из полученных материалов. Суть его заключается в том, что не только тяжелые клинические формы ЯК следует рассматривать как показание к проведению антицитокиновой терапии. В группе исследования и группе сравнения оказалось соответственно 6 и 9 больных со *средней степенью тяжести* заболевания, у которых имелся высокий риск его неблагоприятного течения. Ни у одного больного из указанных выше 6 больных группы исследования не выявлено неблагоприятного течения язвенного колита, в группе же сравнения у 6 из 9 больных со средней степенью тяжести процесса развились стероидозависимость (3 случая), гормонорезистентность (2 случая) и у 1 больной отмечено частое рецидивирование заболевания в течение ближайших 2 лет наблюдения.

В контрольной группе, состоявшей из 23 пациентов, неблагоприятный прогноз заболевания подтвердился в 78,3% случаев, т. е. у 18 больных, что практически мало отличимо от группы сравнения. Частота встречаемости неблагоприятных клинических форм ЯК и неадекватных ответов организма на стандартную терапию в этих группах была также практически идентичной, но существенно отличалась от особенностей течения заболевания в группе исследования. Суммарно в группах сравнения и контроля, терапия в которых была ограничена традиционными программами лечения (без ремикейда), частота возникновения неблагоприятного варианта течения заболевания составила 81,3% против 12,5% в группе получавших ремикейд.

Результаты рассматриваемой части исследования также позволяют утверждать, что как системное, так и только индукционное проведение антицитокиновой терапии ремикейдом существенно улучшает прогноз течения колита. Доказательство заключается в следующем: 13 из 24 больных группы исследования получали лишь по 2 или 3 инфузии ремикейда — соответственно 8 и 5 пациентов. Только в 3 случаях у этих больных не протяжении 2 лет динамического наблюдения было зарегистрировано неблагоприятное течение заболевания: непрерывная форма (1 больная 46 лет), частое рецидивирование (1 больная 20 лет) и стероидорезистентность (1 больная 38 лет).

Согласно определению ВОЗ, *качество жизни* (КЖ) — это совокупность факторов, определяющих физическое, психологическое, эмоциональное, социальное состояние больного, основанных на его субъективном восприятии [4]. К настоящему времени доказана эффективность метода исследования КЖ в получении информации об индивидуальной реакции человека на болезнь и проводимую терапию [3], поэтому данный блок доказательств в пользу целесообразности исполь-

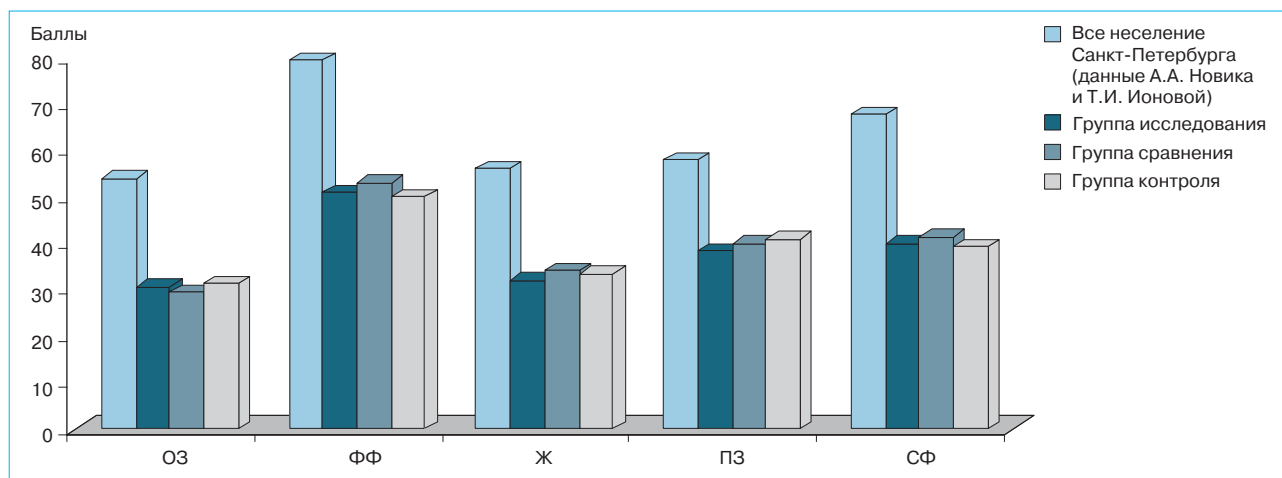


Рис. 2. Некоторые показатели качества жизни больных язвенным колитом (до лечения)

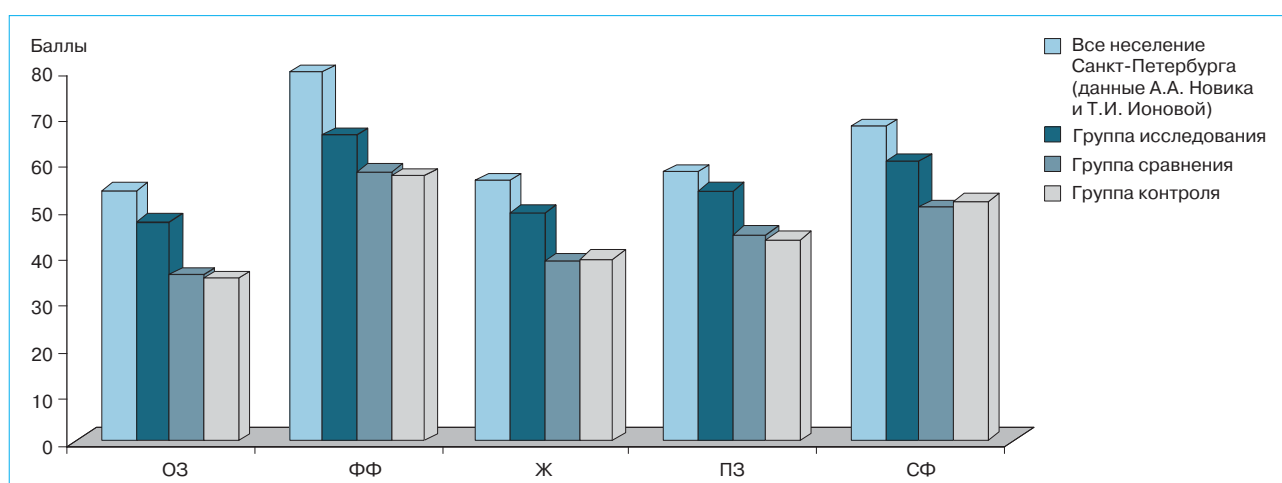


Рис. 3. Некоторые показатели качества жизни больных язвенным колитом (через 1 год наблюдения)

зования у больных ЯК прогностически обоснованной антицитокиновой терапией, по мнению авторов, имеет особую значимость.

Исследованием с применением опросника SF-36 установлено, что у больных ЯК развитие заболевания существенно влияет на качество их жизни (рис. 2). Так, в сравнении с популяцией жителей Санкт-Петербурга [4] все показатели КЖ больных ЯК снижены на 25–45%. Наибольшее снижение наблюдалось по показателям общего здоровья, жизнеспособности, социального функционирования. Во всех трех изучавшихся нами группах больных проведенное лечение заметно повлияло на качество жизни (рис. 3): самими пациентами в опроснике отмечена хорошая динамика рассматриваемых показателей, что подтверждается материалами многих исследователей [11, 21]. Но наиболее выраженные положительные изменения имелись у больных группы исследования, программа лечения которых включала антицитокиновую терапию препаратом ремикейд, назначавшуюся по результатам прогноза неблагоприятного течения заболевания.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений, так как они согласуются с показателями качества жизни, зарегистрированными с использованием специализированного опросника IBDQ (см. таблицу).

Представленные в таблице данные свидетельствуют, что лечебные программы во всех группах положительно влияют на качество жизни больных ЯК, но наиболее заметные изменения ($p < 0,01$) в динамике многолетнего наблюдения прослеживаются в группе исследования. Так, максимальный положительный эффект выявлен через год после проведенной терапии с использованием ремикейда, при этом балльная характеристика качества жизни, медленно снижаясь с годами, продолжала оставаться достоверно выше своих исходных показателей ($p < 0,05$). Подобной картины не наблюдается у больных группы сравнения и группы контроля: после «всплеска» показателей качества жизни, отмеченного к исходу первого года наблюдения, в последующем у них зарегистрировано прогрессирующее снижение величины баллов оценки КЖ, достигшей исходных показателей уже к 3-му году.

Сравнительная оценка качества жизни у пациентов обследованных групп
до лечения и в динамике наблюдения

Группа больных	Качество жизни в баллах (опросник IBDQ)			
	до лечения	через 1 год	через 2 года	через 3 года
Группа исследования (n=24)	109,6±11,5	178,3±13,2*	165,3±14,0*	154,7±12,3*
Контрольная группа (n=36)	112,5±10,8	146,6±10,5**	124,6±11,3**	114,6±13,5**
Группа сравнения (n=23)	116,4±11,9	151,4±12,8**	132,6±10,7**	109,4±9,9**

*Отличия достоверны от показателей до лечения в этой же группе (p<0,01).

**Отличия достоверны от показателей в группе исследования (p<0,01).

Top down-стратегия предполагает, что все больные ВЗК в конечном итоге имеют аналогичное течение заболевания. Следовательно, все пациенты должны лечиться схожим образом, в том числе с ранним использованием средств биологической терапии у большинства больных, а не только у обследуемых с уже состоявшимся рефрактерным к глюкокортикоидам и/или иммуномодуляторам либо осложненным течением заболевания [15].

Проведенные нами исследования демонстрируют, что top-down-терапия с ранним применением инфликсимаба вызывает более быстрый клинический положительный ответ на лечение с полноценным заживлением слизистой толстой кишки, поддерживает длительную ремиссию без стероидов и изменяет исходы заболевания. Многими авторами доказано, что такая терапия значительно улучшает качество жизни, уменьшает потребность в оперативном лечении, снижает длительность и количество госпитализаций, а также стоимость лечения [14, 17, 18]. Но нам удалось продемонстрировать, что оптимальным показанием к применению стратегии top-down-терапии может рассматриваться научно обоснованное прогнозирование неблагоприятного варианта течения ЯК; для максимального улучшения эффективности лечения и соблюдения баланса «польза—риск—стоимость» выбор той или иной стратегии должен зависеть от индивидуальных особенностей и перспектив течения заболевания у каждого отдельного пациента [9], следовательно, при угрозе формирования неблагоприятного течения заболевания необходимо более

раннее использование средств биологической терапии.

Выводы

Прогноз неблагоприятного течения язвенного колита следует рассматривать как показание к проведению top down-терапии с включением в лечебную программу эффективного средства антицитокиновой терапии ремикейда.

Максимально рано начатая антицитокиновая терапия ремикейдом у больных с неблагоприятным прогнозом язвенного колита надежно блокирует основные патогенетические механизмы прогрессирования заболевания, смягчая риск тяжелого его течения и возникновения осложнений, улучшает прогноз.

Несистемную антицитокиновую терапию в пределах индукционной программы применения ремикейда в случаях ограниченных возможностей лечебного учреждения следует рассматривать как важный компонент патогенетического лечения, снижающего возможность неблагоприятного течения заболевания.

При язвенном колите прогностически обоснованная top down-терапия с ранним использованием ремикейда способна в сравнении с другими программами лечения максимально благоприятно повлиять на улучшение качества жизни больных, особенно на общее здоровье, жизнеспособность, психическое здоровье и социальное функционирование.

Список литературы

1. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А., Харитонов А.Г. Прогноз неблагоприятного течения язвенного колита как показание к проведению антицитокиновой терапии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 3. — С. 63–69.
1. Baranovsky A.Yu., Kondrashina E.A., Kharitonov A.G. Prognosis of unfavourable course of ulcerative colitis as indication for anticytokine therapy // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 22, N 3. — P. 63–69.
2. Барановский А.Ю., Симаненков В.И. Достижения и перспективы изучения функциональных и воспалительных заболеваний кишечника // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования, 2010. — Т. 2, № 2. — С. 121–134.
2. Baranovsky A.Yu., Simanenkova V.I. Achievements and prospect of studying of functional and inflammatory bowel diseases // Bulletin of St.-Petersburg medical academy of postgraduate education, 2010. — Vol. 2, N 2. — P. 121–134.
3. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине / Под ред. Ю.Л. Шевченко. — М.: Гэотар-Мед, 2004. — 348 с.
3. Novik A.A., Ionova T.I. Investigation of quality of life in medicine / Ed. Yu.L. Shevchenko. — M.: Geotar-med, 2004. — 348 p.
4. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — СПб-М.: Олма-Пресс, 2002. — 326 с.

4. Novik A.A., Ionova T.I. Manual for investigation of quality of life in medicine. — SPb-M.: Olma-Press, 2002. — 326 p.
5. Рукшина О.А. Клинико-морфологическое обоснование прогнозирования резистентных форм неспецифического язвенного колита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2003. — 22 с.
5. Rukshina O.A. Clinical and morphological substantiation of resistant forms of ulcerative colitis prediction: Author's abstract. MD degree thesis. — SPb, 2003. — 22 p
6. Ardizzone S., Maconi G., Russo A. et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis // Gut. — 2006. — Vol. 55. — P. 47–53.
7. Burger D., Thomas S.J., Walsh A.J. et al. Depth of remission may not predict outcome of ulcerative colitis over 2 years // J. Crohn's Colitis. — 2011. — Vol. 5. — P. 4–5.
8. Cosnes J. Can we modulate the clinical course of inflammatory bowel diseases by our current treatment strategies? // Dig. Dis. — 2009. — Vol. 27 (4). — P. 516–521.
9. Cui D. Early aggressive therapy for severe extensive ulcerative colitis // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15 (33). — P. 4218–4219.
10. Faubion W.A., Loftus E.V., Harmsen W.S. et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 121. — P. 255–260.
11. Feagan B.G., Reinisch W., Rutgeerts P. et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102 (4). — P. 794–802.
12. Froslie K.F., Jahnsen J., Moum B.A., Vatn M.H., IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133. — P. 412–422.
13. Hawthorne A.B., Logan R.F., Hawkey C.J. Randomised controlled trial of azathioprine with draw al in ulcerative colitis // BMJ. — 1992. — Vol. 305. — P. 20–22.
14. Lawson M.M., Thomas A.G., Akobeng A.K. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006. — Vol. 3. — CD005112.
15. Panaccione R., Rutgeerts P., Sandborn W.J. et al. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 28 (6). — P. 674–688.
16. Riley S.A., Mani V., Goodman M.J. et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? // Gut. — 1991. — Vol. 32. — P. 174–178.
17. Russo E.A., Harris A.W., Campbell S. et al. Experience of maintenance infliximab therapy for refractory ulcerative colitis from six centers in England // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29. — P. 308–314.
18. Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G. et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 2462–2476.
19. Sandborn W.J. Step-up versus top-down therapy in the treatment of ulcerative colitis // Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 3 (1). — P. 16–17.
20. Sandborn W.J., Rutgeerts P., Feagan B.G. et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 137. — P. 1250–1260.
21. Vogelaar L., Spijker A.V., Woude C.J. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease // Clin. Exp. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 2. — P. 101–109.