

Эффективность терапии месалазинами язвенного колита средней степени тяжести в реальной клинической практике

О.В. Князев, e-mail: oleg7@bk.ru
А.В. Каграманова, e-mail: kagramanova@me.com
А.А. Лищинская , e-mail: lalbina@inbox.ru
А.И. Парфенов, e-mail: asfold@mail.ru

Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Резюме

Цель исследования. Сравнить эффективность лечения больных язвенным колитом (ЯК) средней степени тяжести левостороннего и тотального поражения, получающих эквивалентные дозы месалазинов – Месакол и Салофальк. **Материалы и методы.** Включено 90 больных ЯК средней степени тяжести, получавших месалазин Салофальк (1-я группа), из них 41 (45,5%) мужчина и 49 (54,5%) женщин, средний возраст $35,8 \pm 2,5$ лет, и 96 пациентов ЯК средней степени тяжести, получавших месалазин Месакол (2-я группа), из них 42 (43,75%) мужчины и 54 (56,25%) женщины, средний возраст $37,1 \pm 3,1$ лет. Время наблюдения за пациентами составило 12 недель. Эффективность терапии оценивали, учитывая: 1) ответ на терапию через 2 недели от начала терапии; 2) достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении 12 недель после начала терапии. **Результаты и обсуждения.** Через 2 недели 78 (86,7%) пациентов 1-й группы ответили на терапию месалазином Салофальк (сократилась частота стула до 4–6 р/сут, уменьшилось наличие патологических примесей в кале, по лабораторным показателям уменьшилась анемия, лейкоцитоз, снизился уровень СРБ, СОЭ). У 12 пациентов (13,3%) не было должного ответа на терапию. Во 2-й группе пациентов, получающих месалазин Месакол, 80 (83,4%) из 96 пациентов ответили на терапию, а 16 пациентов (16,6%) не ответили. Через 12 недель у 78 (86,7%) из 90 больных ЯК 1-й группы, ответивших на терапию месалазином Салофальк, сохранялась клиническая ремиссия. Индекс Мейо в группе в среднем снизился с $7,98 \pm 0,11$ до $2,9 \pm 0,24$ балла. Среди больных ЯК 2-й группы ($n = 96$) через 12 недель у 80 пациентов (83,4%), ответивших на терапию месалазином Месакол, также сохранялась клиническая ремиссия. Индекс Мейо во 2-й группе в среднем снизился с $7,8 \pm 0,1$ до $2,8 \pm 0,25$ балла. Через год от начала терапии месалазином Салофальк клиническая ремиссия сохранялась у 76 (84,4%) больных ЯК из 90, ответивших на терапию, из них клинико-эндоскопическая ремиссия – у 32 (35,5%) пациентов. Во второй группе больных ЯК, получавших Месакол, клиническая ремиссия сохранялась у 78 (82,0%) больных из 96, ответивших на терапию, клинико-эндоскопическая ремиссия – у 32 (35,5%) пациентов с ЯК. При сравнении продолжительности ремиссии среди пациентов с ЯК, получавших месалазин Салофальк, и пациентов, получавших месалазин Месакол, статистически достоверной разницы не было ($p = 0,45$). **Заключение.** Месалазины остаются препаратами первой линии лечения больных ЯК легкой и средней степени тяжести. Лечение активного ЯК умеренной степени тяжести должно начинаться с перорального месалазина >2 г/день в сочетании с местным месалазином. Длительный непрерывный прием месалазинов Месакол и Салофальк в течение года сопоставим по своей эффективности.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, индекс Мейо, месалазин, язвенный колит

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А., Парфенов А.И. Эффективность терапии месалазинами язвенного колита средней степени тяжести в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2019;(14):80-86. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-80-86.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of mesalazine therapy of ulcerative colitis of moderate severity in real clinical practice

Oleg V. Knyazev, e-mail: oleg7@bk.ru
Anna V. Kagramanova, e-mail: kagramanova@me.com
Albina A. Lishchinskaya , e-mail: lalbina@inbox.ru
Asfol'd I. Parfenov, e-mail: asfold@mail.ru

The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russia

Abstract

Aim of the study. To compare the efficacy of treatment of patients with moderate left-sided and overall affection ulcerative colitis (UC) receiving equivalent doses of mesalazines – Mesacol and Salofalk.

Materials and methods. 90 UC patients of medium severity who received mesalazine Salofalk (group 1) were included, of which 41 (45.5%) were males and 49 (54.5%) females, mean age 35.8 ± 2.5 years, and 96 UC patients of medium severity who received mesalazine Mesacol (group 2), of whom 42 (43.75%) were males and 54 (56.25%) females, mean age 37.1 ± 3.1 years. Patient follow-up time

was 12 weeks. The efficacy of the therapy was assessed taking into account 1) response to therapy in 2 weeks from the beginning of therapy; 2) achievement and maintenance of clinical remission (persistent remission) within 12 weeks after the beginning of therapy.

Results and discussions. After 2 weeks 78 (86,7%) patients of the 1st group responded to the therapy with mesalazine Salofalk (stool frequency decreased to 4–6 t/day, presence of pathological impurities in the stool decreased, according to laboratory indices anemia and leukocytosis decreased, and the level of CRP and ESR decreased). Twelve patients (13,3%) did not have a proper response to therapy. In the 2nd group of patients receiving Mesacol mesalazine, 80 (83,4%) out of 96 patients responded to the therapy, and 16 patients (16,6%) did not respond. After 12 weeks, 78 (86,7%) of the 90 UC Group 1 patients who responded to mesalazine Salofalk treatment still had clinical remission. The Mayo index in the group decreased from an average of 7.98 ± 0.11 to 2.9 ± 0.24 points. After 12 weeks, in group 2 UC patients ($n = 96$), 80 patients (83,4%) who responded to Mesalazine Mesacol therapy also had clinical remission. The Mayo Index in Group 2 decreased on average from 7.8 ± 0.1 to 2.8 ± 0.25 points. One year after the start of Salofalk mesalazine therapy, clinical remission remained in 76 (84,4%) of the 90 UC patients who responded to therapy, of whom 32 (35,5%) had clinical endoscopic remission. In the second group of UC patients receiving Mesacol, clinical remission remained in 78 (82,0%) out of 96 patients who responded to therapy, clinical endoscopic remission - in 32 (35,5%) patients with UC. When comparing the duration of remission among UC patients receiving mesalazine Salofalk and patients receiving mesalazine Mesacol, there was no statistically significant difference ($p = 0.45$).

Conclusion. Mesalazines remain the first line of treatment for mild and moderate UC patients. Treatment of moderately active UC should start with oral mesalazine >2 g/day in combination with local mesalazine. Prolonged continuous use of Mesacol and Salofalk mesalazines for a year is comparable in efficacy.

Keywords: inflammatory bowel disease, Mayo index, mesalazine, ulcerative colitis

For citation: Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lishchinskaya A.A., Parfenov A.I. The effectiveness of mesalazine therapy of ulcerative colitis of moderate severity in real clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):80-86. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-80-86.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся диффузным воспалением слизистой оболочки толстой кишки, распространяющимся от прямой кишки в проксимальном направлении, и внекишечными (системными) проявлениями. ЯК относится к тяжелым заболеваниям терапевтического профиля по причине рецидивирующего течения, частых осложнений, иногда требующих хирургического вмешательства, и сомнительного прогноза [1].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительном росте заболеваемости ЯК в последние десятилетия. В экономически развитых странах она составляет до 30 человек на 100 000 населения, причем пик приходится на социально активный возраст от 20 до 40 лет [2].

Выбор консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью заболевания, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК. Для сохранения длительной ремиссии больной ЯК должен оставаться на постоянной противорецидивной терапии [3, 4]. Тем не менее у половины больных ЯК рецидивирует в течение первого года после установления диагноза, ремиссия в течение 3–7 лет сохраняется лишь у 1/4 больных, а ежегодные рецидивы наблюдаются у 1/5 из них. Только у половины больных после первой атаки ЯК ремиссия сохраняется на протяжении 5 лет. Примерно 20% больных переносят колэктомия в течение 10 лет, 30% – в течение 25 лет. В среднем оперативные вмешательства при ЯК выполняются у 10–20% пациентов [5].

Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно повлияло на продолжительность ремиссии, частоту рецидивов и развитие осложнений ЯК. Внедрение их в лечебную практику позволило эффективнее преодолевать гормонорезистентность и гормонозависимость ЯК, увеличить продолжительность безрецидивного периода, снизить риск развития рецидива, уменьшить частоту оперативных вмешательств и улучшить качество жизни больных [6]. Однако традиционными препаратами первой линии при лечении легких и среднетяжелых форм ЯК для купирования обострения, а также для поддержания ремиссии являются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) [7]. В многочисленных клинических исследованиях доказана клиническая эффективность и безопасность препаратов 5-АСК. Систематические обзоры продемонстрировали, что пероральный прием 5-АСК в дозах более 2 г в день эффективнее, чем плацебо [8–11].

Механизм действия аминсалицилатов обусловлен ингибированием медиаторов воспаления (производных арахидоновой кислоты и провоспалительных цитокинов), участвующих в реализации межклеточных взаимодействий и развитии воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Высокие дозы 5-АСК и сульфасалазина подавляют продукцию простагландинов, а низкие могут ее стимулировать [8], так как простагландины при ВЗК играют такую же протективную роль для слизистой оболочки кишечника, как и для слизистой оболочки желудка при язвенной болезни.

Существуют различные формы препаратов 5-АСК для системной терапии (для перорального приема) и для местной терапии (препараты, которые непосредственно вводят в толстую кишку). Системная терапия препаратами 5-АСК проводится пациентам с распространенным

поражением толстой кишки (первая линия терапии при тотальном и левостороннем ЯК, вторая линия терапии при проктите). В настоящее время существуют различные пероральные формы доставки месалазина в толстую кишку: замедленного (пролонгированного) и немедленного (непролонгированного) высвобождения 5-АСК; покрытые кишечнорастворимой оболочкой и покрытые полупроницаемой мембраной (высвобождение 5-АСК во времени) [12]. Основная задача пероральных форм – доставить максимальное количество активного действующего вещества в воспаленные участки толстой кишки, т.к. достижение и поддержание ремиссии ЯК напрямую зависит от концентрации 5-АСК в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК) [13]. К непролонгированным формам 5-АСК относятся таблетки Салофальк, Асакол и Месакол. Во избежание потери месалазина в верхних отделах ЖКТ эти препараты покрыты кишечнорастворимой оболочкой, растворяющейся при различных уровнях pH. Таблетки Салофальк покрыты защитной кишечнорастворимой оболочкой из эудрагита L – смолы, которая растворяется при pH выше 6,0 [14, 15]. Месакол имеет специальное кишечнорастворимое покрытие оболочки эудрагита L-100-55 (высвобождение при pH>5,5) и эудрагита S-100 (высвобождение при pH>7), что обеспечивает высокую внутрикишечную концентрацию месалазина [16].

В соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита [4] при первой легкой атаке левостороннего или тотального колита назначают препараты месалазина внутрь 3 г/сут (или сульфасалазин 4 г/сут) в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности). Терапевтический ответ оценивается в течение 2 недель, при ответе на лечение терапия продолжается до 6–8 недель. В случае отсутствия эффекта от местных и пероральных препаратов 5-АСК целесообразно подключение ректальных форм ГКС (клизмы с суспензией гидрокортизона 125 мг до 1–2 раз в сутки). Отсутствие ответа на терапию пероральной 5-АСК в сочетании с местным лечением, как правило, является показанием к назначению системных ГКС. При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится при помощи перорального месалазина не менее 1,5 г/сут. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г 2 раза в неделю (т. н. терапия выходного дня) увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии. При среднетяжелой атаке левостороннего или тотального колита назначают препараты месалазина в таблетках в дозе 4–5 г/сут в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут, ответ на проводимую терапию оценивают в течение 2 недель. При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия месалазином 1,5–2 г/сут внутрь + месалазин в клизмах по 2 г 2 раза в неделю. При отсутствии эффекта от 5-АСК показано назначение системных стероидов в дозе, эквивалентной 1 мг/кг преднизолона, в сочетании с азатиоприном (АЗА) 2 мг/кг или 6-меркаптопурином (6-МП) 1,5 мг/кг. При достижении

ремиссии дальнейшая поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА 2 мг/кг/сут или 6-МП 1,5 мг/кг не менее 2 лет.

Однако работа по выбору наиболее рациональных схем терапии ЯК продолжается. Новые данные клинических исследований по эффективности и безопасности современных методов фармакотерапии в дополнение к данным по фармакоэпидемиологии и фармакоэкономике должны помогать врачебному сообществу разрабатывать наиболее оптимальные стратегии лечения с учетом клинических и социально-экономических факторов [17]. С учетом эффективности и безопасности каждого из этих препаратов можно прогнозировать частоту перевода больных на более интенсивную терапию системными ГКС и ГИБП.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ МЕСАЛАЗИНАМИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Цель работы: сравнить эффективность лечения больных ЯК средней степени тяжести левостороннего и тотального поражения, получающих эквивалентные дозы месалазинов Месакол и Салофальк.

Материалы и методы. В отделе патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ мы провели сравнительный клинический анализ результатов лечения больных ЯК средней степени тяжести, получающих месалазин Месакол, содержащий метакриловой кислоты метилметакрилата сополимер тип С (Эудрагит L-100) и метакриловой кислоты метилметакрилата сополимер тип В (Эудрагит S-100), и месалазин Салофальк, содержащий метакриловой кислоты метилметакрилата сополимер (Эудрагит L-100).

Диагноз «ЯК» подтвержден с помощью колоноскопии, ирригографии, гистологического исследования.

Было обследовано и проанализировано 90 больных ЯК, получавших месалазин Салофальк (1-я группа), из них 41 (45,5%) мужчина и 49 (54,5%) женщин. Возраст больных составил от 18 до 66 лет, в среднем $35,8 \pm 2,5$ лет. Эффективность терапии в 1-й группе больных сравнили с 96 пациентами с ЯК, получавших месалазин Месакол (2-я группа). Вторая группа состояла из 42 (43,75%) мужчин и 54 (56,25%) женщин. Возраст больных составил от 18 до 68 лет, в среднем $37,1 \pm 3,1$ лет.

Пациенты, помимо приема месалазинов per os, получали месалазины местно в виде микроклизм, суппозиторий или ректальной пены в соответствии с клиническими рекомендациями.

Все больные ЯК обеих групп – 186 (100,0%), включенные в исследование, имели среднетяжелую степень заболевания согласно критериям Truelove-Witts:

- частота стула ≥ 4 раз в сутки;
- пульс ≤ 90 уд/мин;
- температура тела $\leq 37,5$ °C;
- уровень Hb ≥ 105 г/л;
- СОЭ ≤ 30 мм/ч ч;
- уровень С-реактивного белка не выше 30 мг/л.

Основные демографические, клинические и лабораторные характеристики больных ЯК обеих групп представлены в *таблицах 1 и 2*.

Лечебные мероприятия включали в себя назначение лекарственных препаратов, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации. Выбор вида консервативного лечения определялся тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК. Целью терапии является достижение и поддержание ремиссии, профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции при прогрессировании процесса, а также развитии опасных для жизни осложнений [1]. Эффективность терапии оценивали по ответу на терапию месалазинами, необходимости назначения глюкокортикостероидов, по индексу Мейо (клинико-эндоскопическому), уровню гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, общего белка, С-РБ, сывороточного железа, фекального кальпротектина через 12 недель от начала терапии (*табл. 3*) [18]. Исходные показатели индекса Мейо и основных лабораторных показателей обеих

● **Таблица 1.** Клинические и демографические характеристики больных ЯК 1-й группы и средние значения основных показателей активности воспалительного процесса

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of UC patients of the 1st group and average values of the main indicators of inflammatory process activity

Показатели	п, %, М ± м
Пол (м/ж), п (%)	41 (45,5%)/49 (54,5%)
Возраст (лет)	35,8 ± 1,1 (18–66)
Длительность заболевания (годы)*	5,4 ± 0,6 (2–8)
Характер течения	
Хроническое непрерывное течение, п (%)	23 (25,5%)
Хроническое рецидивирующее течение, п (%)	67 (74,5%)
Распространенность поражения	
Левосторонний колит, п (%)	38 (42,2%)
Тотальный колит, п (%)	52 (57,8%)
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический) до начала терапии, баллы	7,98 ± 0,11
Гемоглобин, г/л	112,8 ± 0,85
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	12,4 ± 0,3
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	445,4 ± 9,7
СОЭ, мм/ч	21,95 ± 0,66
СРБ, мг/л	15,7 ± 0,7
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,5 ± 0,3
Фекальный кальпротектин, мкг/г	1169,3 ± 49,5

* Средняя ± ошибка среднего.

групп пациентов, представленные в *таблицах 1 и 2*, были сопоставимы ($p > 0,05$). Время наблюдения за пациентами составило 12 недель.

В качестве конечных точек исследования, т. е. показателей эффективности терапии, были использованы: 1) ответ на терапию через 2 недели от начала терапии; 2) достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении 12 недель после начала терапии. Клиническая ремиссия констатировалась при исчезновении примеси крови в стуле и снижении частоты дефекаций до 3 раз в сутки и менее.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение. Через 2 недели от начала терапии месалазином Салофальк (1-я группа) большинство пациентов – 78 (86,7%) ответили на проводимую терапию препаратом месалазина. У пациентов сократилась частота стула до 4–6 р/сут, уменьшилось наличие патологических примесей в кале, по лабораторным показателям уменьшилась анемия, лейкоцитоз, снизился уровень СРБ, СОЭ. У 12 пациентов (13,3%) не было должного ответа на терапию. В связи с отсутствием ответа на проводимую терапию: сохраняющейся или незначитель-

● **Таблица 2.** Клинические и демографические характеристики больных ЯК 2-й группы и средние значения основных показателей активности воспалительного процесса

● **Table 2.** Clinical and demographic characteristics of UC patients of the 2nd group and average values of the main indicators of inflammatory process activity

Показатели	п, %, М ± м
Пол (м/ж), п (%)	42 (43,75%)/54 (56,25%)
Возраст (лет)	37,1 ± 1,26 (18–68)
Длительность заболевания (годы)*	4,0 ± 0,2 (2–14)
Характер течения	
Хроническое непрерывное течение, п (%)	41 (42,7%)
Хроническое рецидивирующее течение, п (%)	54 (57,3%)
Распространенность поражения	
Левосторонний колит, п (%)	30 (31,25%)
Тотальный колит, п (%)	66 (68,75%)
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический) до начала терапии, баллы	7,8 ± 0,1
Гемоглобин, г/л	113,2 ± 0,8
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	12,4 ± 0,3
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	462,9 ± 9,1
СОЭ, мм/ч	21,7 ± 0,64
СРБ, мг/л	15,8 ± 0,7
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,4 ± 0,3
Фекальный кальпротектин, мкг/г	1152,6 ± 48,5

* Средняя ± стандартное отклонение.

● **Таблица 3.** Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индексу Мейо)
 ● **Table 3.** Severity of attack according to the UC activity index (Mayo index)

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	на 1–2 дня больше обычной	На 3–4 дня больше обычной	на 5 дней больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Легкая ранимость (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная ранимость (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная ранимость (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние
Среднетяжелая и тяжелая атака констатируются при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше.				

Примечание. Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder [19] применяется для оценки эндоскопической активности ЯК.

но уменьшившейся кровавой диареей, анемией, лейкоцитозом, сохраняющимся высоким уровнем СРБ, СОЭ, прокальцитонина и фекального кальпротектина – пациентам были назначены ГКС по схеме в соответствии с клиническими рекомендациями [3, 4]. Во второй группе пациентов, которым была назначена терапия месалазином Месакол, не ответили на терапию 16 пациентов (16,6%), которым потребовалось назначение топических и системных ГКС. 80 (83,4%) из 96 пациентов ответили на терапию месалазином Месакол и продолжили лечение препаратом в комбинации с микроклизмами и суппозиториями месалазина в дозах, рекомендуемых Национальными рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных ЯК.

Через 12 недель у 78 (86,7%) из 90 больных ЯК 1-й группы, ответивших на терапию месалазином Салофальк, сохранялась клиническая ремиссия. Индекс Мейо в группе в среднем снизился с $7,98 \pm 0,11$ до $2,9 \pm 0,24$ балла. Среди больных ЯК 2-й группы (n = 96) через 12 недель у 80 пациентов (83,4%), ответивших на терапию месалазином Месакол, также сохранялась клиническая ремиссия. Индекс Мейо во 2-й группе в среднем снизился с $7,8 \pm 0,1$ до $2,8 \pm 0,25$ балла. Динамика основных лабораторных показателей представлена в таблице 4. При достижении ремиссии в 1-й группе проводилась поддерживающая терапия месалазином Салофальк в дозе 4 г/сут + месалазин в клизмах по 2 г 2 раза в неделю; во 2-й группе – месалазином Месакол 4 г/сут внутрь + месалазин в клизмах по 2 г 2 раза в неделю.

Через 26 недель мы провели интегрированный анализ исследования противорецидивной и поддерживающей терапии больных ЯК. Поддерживающая фаза следовала сразу через 12 недель после противорецидивной терапии. Индекс Мейо в группе больных сохранялся в среднем на уровне 2,2–2,3 балла. Проанализировано количество больных ЯК с заживлением слизистой оболочки толстой кишки. В 1-й группе их количество составило 32 (35,5%) пациента, во 2-й – 35 (36,45%). Таким образом, клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута более чем у 35% больных ЯК как в 1-й группе, так и во 2-й. Основные клинико-лабораторные показатели в среднем оставались в пределах референсных значений (табл. 4).

Через 10 месяцев от начала терапии месалазином Салофальк у двух пациентов (2,2%), достигших клинической ремиссии ЯК, произошел рецидив заболевания: индекс Мейо повысился до 11 и 10 баллов, частота стула увеличилась до 10–12 р/сут с примесью крови, гемоглобин снизился до 98 и 102 г/л, уровень лейкоцитов повысился до 19×10^9 /л и $16,8 \times 10^9$ /л, тромбоцитов – до 568×10^9 /л и 488×10^9 /л, СОЭ – до 56 и 44 мм/ч, СРБ – до 81 и 65 мг/л, уровень сывороточного железа снизился до 6,8 и 8,0 мкмоль/л соответственно, уровень фекального кальпротектина составил в обоих случаях > 1800 мкг/г. Пациентам назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах.

Во 2-й группе пациентов в период между 7-м и 10-м месяцами наблюдения рецидив произошел также у двух больных ЯК (2,1%), достигших клинической ремиссии ЯК. Индекс Мейо повысился до 10 и 12 баллов, частота стула до 8–12 р/сут с примесью крови, гемоглобин снизился до 111 и 98 г/л, лейкоциты – 18×10^9 /л и 21×10^9 /л, тромбоциты 431×10^9 /л и 580×10^9 /л, СОЭ – 36 и 55 мм/ч, СРБ –

● **Таблица 4.** Динамика клинико-лабораторных показателей в группах больных язвенным колитом через 12 недель от начала терапии
 ● **Table 4.** Dynamics of clinical and laboratory indices in groups of patients with ulcerative colitis in 12 weeks from the beginning of therapy

№ п/п	Показатели	12 недель		p
		1-я группа (n = 90)	2-я группа (n = 96)	
1	Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	$2,9 \pm 0,24$	$2,8 \pm 0,25$	p>0,05
2	Гемоглобин, г/л	$119,6 \pm 1,05$	$120,2 \pm 1,01$	p>0,05
3	Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$8,6 \pm 0,26$	$8,4 \pm 0,3$	p>0,05
4	Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	$312,26 \pm 10,5$	$312,3 \pm 10,6$	p>0,05
5	СОЭ, мм/ч	$16,1 \pm 0,6$	$15,9 \pm 0,6$	p>0,05
6	СРБ, мг/л	$8,04 \pm 0,6$	$8,0 \pm 0,56$	p>0,05
7	Сывороточное железо, мкмоль/л	$13,3 \pm 0,5$	$13,2 \pm 0,5$	p>0,05
8	Фекальный кальпротектин, мкг/г	$409,3 \pm 44,85$	$435,5 \pm 47,3$	p>0,05

24 и 52 мг/л соответственно, уровень фекального кальпротектина составил в обоих случаях > 1800 мкг/г. Одному больному назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах, второму – терапия ГИБП.

Таким образом, через год от начала терапии месалазином Салофальк клиническая ремиссия сохранялась у 76 (84,4%) больных ЯК из 90, ответивших на терапию, из них клинико-эндоскопическая ремиссия – у 32 (35,5%) пациентов. Во второй группе больных ЯК, получавших Месакол, клиническая ремиссия сохранялась у 78 (82,0%) больных из 96, ответивших на терапию, клинико-эндоскопическая ремиссия – у 32 (35,5%) пациентов с ЯК. При сравнении продолжительности ремиссии среди пациентов с ЯК, получавших месалазин Салофальк, и пациентов, получавших месалазин Месакол, статистически достоверной разницы не было ($p = 0,45$).

За год наблюдения в обеих группах больных, достигших ремиссии, не было отмечено ни одного случая хирургического вмешательства, а также повторной госпитализации по поводу обострения заболевания. Безопасность и переносимость являются важными аспектами поддерживающей терапии. Приведенный нами анализ также продемонстрировал, что оба месалазина Салофальк и Месакол хорошо переносятся у пациентов с ЯК обеих групп, непредвиденные нежелательные реакции отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтверждают, что месалазины остаются препаратами первой линии лечения больных ЯК легкой и средней степени тяжести. Лечение активного ЯК умеренной степени тяжести должно начинаться с перорального месалазина > 2 г/день в сочетании с местным месалазином. Длительный непрерывный прием месалазинов Месакол и Салофальк в течение года в качестве терапии ЯК сопоставим по своей эффективности.

В нашем исследовании в анализируемые группы были включены больные ЯК, которые достигли полной клинико-эндоскопической ремиссии, а также, возможно, и те, у кого не было достигнуто полного заживления слизистой оболочки кишки. Чтобы подтвердить наши выводы о сопоставимости терапии месалазином Салофальк с месалазином Месакол, необходимо провести рандомизированные контролируемые исследования.

Следует отметить, что работы, оценивающие эффективность месалазинов в период обострения заболевания и для поддержания ремиссии, весьма противоречивы, несмотря на большой клинический опыт применения данной группы препаратов.



Поступила / Received: 02.09.2019
Отрецензирована / Review 19.09.2019
Принята в печать / Accepted 23.09.2019

Список литературы

- Парфенов А.И. *Энтерология. Руководство для врачей*. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Медицинское Информационное Агентство, 2009, 875 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19546916>.
- M'Koma A.E. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2013;(6):33-47. doi: 10.4137/CGast.S12731.
- Dignass A., Lindsay J. O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.-F., Allez M., D'Haens G., D'Hoore A., Mantzaris G., Novacek G., Öresland T., Reinisch W., Sans M., Stange E., Vermeire S., Travis S., Assche G.V. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):991-1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Болихов К.В., Валуйских Е.Ю., Вardanя А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Кизова Е.А., Князев О.В., Костенко Н.В., Куляпин А.В., Морозова Н.А., Муравьев А.В., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Никулина Н.В., Одинцова А.Х., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Потапов А.С., Румянцев В.Г., Светлова И.О., Ситкин С.И., Тимебулатов В.М., Ткачев А.В., Ткаченко Е.И., Фролов С.А., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Щукина О.Б., Яковлев А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017;(1):6-30. Режим доступа: https://gastroe.ru/files/rekomendatsii_yazvennyi_kolit_2017.pdf.
- Воробьев Г.И., Халиф И.Л. *Неспецифические воспалительные заболевания кишечника*. М.: Миклош, 2008. 400 с. Режим доступа: <https://www.twirpx.com/file/437299/>
- Князев О.В., Чурикова А.А. Антицитокиновая терапия и качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;(2):17-23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22471915>.
- Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека*. 2013;(2):42-46. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18911742>.
- Sutherland L., May G., Shaffer E. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med*, 1993;(118):540-549. doi: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00009.
- Sutherland L.R., MacDonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD000544. doi: 10.1002/14651858.CD000544.pub2.
- Sutherland L.R., Roth D.E., Beck P.L. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5-asa in the treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 1997;3(2):65-78. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23282747>.
- Feagan B.G., MacDonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000543. doi: 10.1002/14651858.CD000543.pub3.
- Шапина М.В., Халиф И.Л. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. *Медицинский совет*. 2017;(15):44-50. doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-44-50.
- D'Inca R., Paccagnella M., Cardin R., Pathak S., Baldo V., Giron M.C., Sturmiolo G.C. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5665-5670. doi: 10.3748/wjg.v19.i34.5665.
- Myers B., Evans D.N., Rhodes J., Evans B.K., Hughes B.R., Lee M.G., Richens A., Richards D. Metabolism and urinary excretion of 5-amino salicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut*. 1987;28(2):196-200. doi: 10.1136/gut.28.2.196.
- Hardy J.G., Healey J.N.C., Reynolds J.R. Evaluation of an enteric-coated delayed-release 5-aminosalicylic acid tablet in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1987;1(4):273-280. doi: 10.1111/j.1365-2036.1987.tb00627.x.
- Dew M.J., Harries A.D., Evans N., Evans B.K. and Rhodes J. Maintenance of remission in ulcerative colitis with 5-amino salicylic acid in high doses by mouth. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6384):23-24. doi: 10.1136/bmj.287.6384.23.
- Балунов П.А. Фармакоэкономическая оценка применения 5-АСК при легком и среднетяжелом распространном (рецидивирующем) язвенном колите. *Медицинский совет*. 2017;(15):122-129. doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-122-129.
- D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G., Geboes K., Hanauer S.B., Irvine E.J., Lémann M., Marteau P., Rutgeerts P., Sühömerich J., Sutherland L.R. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763-786. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.038.
- Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-1629. doi: 10.1056/NEJM198712243172603.

References

1. Parfenov A.I. *Enterologiya. Rukovodstvo dlya vrachej = Enterology. Manual for physicians*. 2nd edition, supplemented and revised. Moscow: Medical Information Agency, 2009, 875 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19546916>.
2. M'Koma A.E. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2013;6:33-47. doi: 10.4137/CGast.S12731.
3. Dignass A., Lindsay J. O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.-F., Allez M., D'Haens G., D'Hoore A., Mantzaris G., Novacek G., Öresland T., Reinisch W., Sans M., Stange E., Vermeire S., Travis S., Assche G.V. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):991-1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
4. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Achkasov S.I., Baranovsky A.Yu., Bolikhov K.V., Valuisikh E.Yu., Vardanyan A.V., Veselov A.V., Veselov V.V., Golovenko A.O., Golovenko O.V., Grigorev E.G., Gubonina I.V., Zhigalova T.N., Kashnikov V.N., Knyazev O.V., Kostenko N.V., Kulyapin A.V., Morozova N.A., Muravev A.V., Nizov A.A., Nikitina N.V., Nikolaeva N.N., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Parfenov A.I., Poluektova E.A., Potapov A.S., Rumyantsev V.G., Svetlova I.O., Sitkin S.I., Timerbulatov V.M., Tkachev A.V., Tkachenko E.I., Frolov S.A., Khubezov D.A., Chashkova E.Yu., Shapina M.V., Shchukina O.B., Yakovlev A.A. Clinical guide of russian association of gastroenterology and russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya = Koloproktologia*. 2017;1(1):6-30. (In Russ.) Available at: https://gastroe.ru/files/rekomendatsii_yazvennyi_kolit_2017.pdf.
5. Vorob'ev G.I., Khalif I.L. Nonspecific inflammatory bowel disease. Moscow: Miklosh, 2008; 400 c. (In Russ.) Available at: <https://www.twirpx.com/file/437299/>
6. Knyazev O.V., Churikova A.A. Anti-cytokine therapy and the quality of life in the patients presenting with inflammatory intestinal disorders. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Evidence-based gastroenterology*. 2014;(2):17-23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22471915>.
7. Belousova E.A., Nikitina N.V., TSodikova O.M. Treatment of ulcerative colitis of light and moderate heavy current. *Farmateka = Pharmateca*. 2013;(2):42-46. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18911742>.
8. Sutherland L., May G., Shaffer E. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med*, 1993;(118):540-549. doi: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00009.
9. Sutherland L., MacDonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD000544. doi: 10.1002/14651858.CD000544.pub2.
10. Sutherland L.R., Roth D.E., Beck P.L. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5-asa in the treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 1997;3(2):65-78. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23282747>.
11. Feagan B.G., MacDonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000543. doi: 10.1002/14651858.CD000543.pub3.
12. Shapina M.V., Khalif I.L. Use of 5-aminosalicylic acid for treatment of ulcerative colitis in different dosage modes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):44-50. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-44-50.
13. D'Incà R., Paccagnella M., Cardin R., Pathak S., Baldo V., Giron M.C., Sturniolo G.C. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5665-5670. doi: 10.3748/wjg.v19.i34.5665.
14. Myers B., Evans D.N., Rhodes J., Evans B.K., Hughes B.R., Lee M.G., Richens A., Richards D. Metabolism and urinary excretion of 5-amino salicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut*. 1987;28(2):196-200. doi: 10.1136/gut.28.2.196.
15. Hardy J.G., Healey J.N.C., Reynolds J.R. Evaluation of an enteric-coated delayed-release 5-aminosalicylic acid tablet in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1987;1(4):273-280. doi: 10.1111/j.1365-2036.1987.tb00627.x.
16. Dew M.J., Harries A.D., Evans N., Evans B.K., and Rhodes J. Maintenance of remission in ulcerative colitis with 5-amino salicylic acid in high doses by mouth. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6384):23-24. doi: 10.1136/bmj.287.6384.23.
17. Balunov P.A. Pharmacoeconomic evaluation of 5-asa application in light and medium grave disseminated (recurring) ulcerative colitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):122-129. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-122-129.
18. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G., Geboes K., Hanauer S.B., Irvine E.J., Lémann M., Marteau P., Rutgeerts P., Schölmerich J., Sutherland L.R. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763-786. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.038.
19. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-1629. doi: 10.1056/NEJM198712243172603.

Информация об авторах:

Князев Олег Владимирович, д.м.н., заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: oleg7@bk.ru

Каграманова Анна Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник лечения воспалительных заболеваний кишечника, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: kagramanova@me.com

Лицинская Альбина Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник лечения воспалительных заболеваний кишечника, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: lalbina@inbox.ru

Парфенов Асфольд Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделом патологии кишечника, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: asfold@mail.ru

Information about the authors:

Oleg V. Knyazev, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Treatment of Inflammatory Diseases of the Intestines, Moscow State Budgetary Institution of Healthcare «The Loginov Moscow Clinical Scientific Center» of the Department of Healthcare of the city of Moscow; 86, Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russia; e-mail: oleg7@bk.ru

Anna V. Kagramanova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Department of Treatment of Inflammatory Diseases of the Intestines, Moscow State Budgetary Institution of Healthcare «The Loginov Moscow Clinical Scientific Center» of the Department of Healthcare of the city of Moscow; 86, Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russia; e-mail: kagramanova@me.com

Albina A. Lischinskaya, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Department of Treatment of Inflammatory Diseases of the Intestines, Moscow State Budget Institution of Healthcare «Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov» of the Department of Healthcare of Moscow; 111123, Russia, Moscow, Entuziastov highway, 86; e-mail: lalbina@inbox.ru

Asfold I. Parfenov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Intestinal Pathology Department, Moscow State Budgetary Institution of Healthcare «The Loginov Moscow Clinical Scientific Center» of the Department of Healthcare of the city of Moscow; 86, Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russia; e-mail: asfold@mail.ru