BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-113-123

Оригинальная статья / Original article

Оценка эффективности терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином ММХ

О.В. Князев[1,2,3]✉, ORCID: 0000-0001-7250-0977, oleg7@bk.ru
А.В. Каграманова[1], ORCID: 0000-0002-3818-6205, kagramanova@me.com
А.А. Лищинская[1], ORCID: 0000-0001-7891-2702, lalbiba@inbox.ru

[1] Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

[2] Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30

[3] Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2

Резюме

Введение. Лечение больных язвенным колитом требует постоянной противорецидивной терапии. Базисными препаратами первой линии при лечении легких и среднетяжелых форм ЯК для купирования обострения и индукции ремиссии, а также для поддержания ремиссии являются месалазины.

Целью настоящей работы было сравнение эффективности лечения больных язвенным колитом с левосторонним и тотальным поражением средней степени тяжести, получающих месалазин ММХ в качестве монотерапии и месалазин ММХ в комбинации с месалазинами в виде микроклизм и суппозиториев.

Материалы и методы. Проведен сравнительный клинический анализ результатов лечения больных среднетяжелого течения ЯК, получающих месалазин ММХ в качестве монотерапии (1-я группа) и месалазин ММХ в комбинации с месалазинами для местного применения (микроклизмы, суппозитории) (2-я группа). Обследовано 40 больных ЯК в 1-й группе и 46 – во 2-й группе.

Результаты и обсуждение. Через 2 нед. от начала терапии месалазином ММХ 92,8% пациентов 1-й группы ответили на терапию месалазином ММХ и продолжили лечение им в качестве монотерапии (без микроклизм и суппозиториев). Во 2-й группе 95,6% пациентов ответили на терапию месалазином ММХ и продолжили лечение с местными формами месалазинов (микроклизмы и суппозитории). Через 12 нед. у 54,3% из 35 больных 1-й группы, ответивших на терапию месалазином ММХ, достигнута клиническая ремиссия, у 45,7% – клинико-эндоскопическая ремиссия. Индекс Мейо снизился с 8,0 ± 0,17 до 2,3 ± 0,3 балла. У больных ЯК 2-й группы через 12 нед. у 57,1% пациентов, ответивших на терапию месалазином ММХ, достигнута клиническая ремиссия, у 42,9% – клинико-эндоскопическая ремиссия. Индекс Мейо снизился с 7,85 ± 0,14 до 2,4 ± 0,3 балла. Статистически значимой разницы в уровне лабораторных показателей в группах больных через 12 и 52 нед. не было ($p > 0,05$).

Вывод. Длительный непрерывный прием месалазина ММХ у пациентов со среднетяжелым ЯК левосторонним и тотальным поражением в течение года в качестве монотерапии сопоставим по своей эффективности с комбинированной терапией месалазином ММХ и местными формами месалазина.

Ключевые слова: язвенный колит, месалазин ММХ, схема лечения, терапия, язвенный колит

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А. Оценка эффективности терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином ММХ. *Медицинский совет*. 2021;(5):113–123. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-113-123.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the efficacy of MMX mesalazine therapy for moderate ulcerative colitis

Oleg V. Knyazev[1,2,3]✉**,** ORCID: 0000-0001-7250-0977, oleg7@bk.ru
Anna V. Kagramanova[1]**,** ORCID: 0000-0002-3818-6205, kagramanova@me.com
Albina A. Lishchinskaya[1]**,** ORCID: 0000-0001-7891-2702, lalbiba@inbox.ru

[1] Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia

[2] Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia

[3] Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

Abstract

Introduction. Treatment of patients with ulcerative colitis (UC) requires continuous anti-relapse therapy. Mesalazines are the first-line disease-modifying drugs for the treatment of mild to moderate UC to manage exacerbations and to induce and maintain remission.

This paper is aimed at comparing the efficacy of treatment of patients with pancolitis and left-sided ulcerative colitis of moderate severity, who received MMX mesalazine as monotherapy and MMX mesalazine combined with mesalazines in the form of microclysters and suppositories.

© Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А., 2021

Materials and methods. A comparative clinical evaluation of the outcomes of treatment of patients with moderate UC who received MMX mesalazine as monotherapy (group 1) and MMX mesalazine combined with topical mesalazine (microclysters, suppositories) (group 2) was carried out. 40 patients with UC (group 1) and 46 (group 2) were examined.
Results and discussion. Two weeks after MMX mesalazine therapy initiation, 92.8% of patients in group 1 responded to MMX mesalazine therapy and continued using the drugs as monotherapy (without microclysters and suppositories). In group 1, 95.6% of patients responded to MMX mesalazine therapy and continued treatment with topical mesalazines (microclysters and suppositories). At week 12, 54.3% of 35 patients in group 1, who responded to MMX mesalazine therapy, achieved clinical remission, 45.7% achieved clinical endoscopic remission. The Mayo Score decreased from 8.0 ± 0.17 to 2.3 ± 0.3 points. At week 12, 57.1% of patients with UC in group 2, who responded to MMX mesalazine therapy, achieved clinical remission, and 42.9% achieved clinical and endoscopic remission. The Mayo Score decreased from 7.85 ± 0.14 to 2.4 ± 0.3 points. There was no statistically significant difference in the level of laboratory findings between the groups of patients at 12 weeks and at 52 weeks (p> 0.05).
Conclusion. The long-term continuous administration of MMX mesalazine in patients with pancolitis and left-sided ulcerative colitis of moderate severity as monotherapy during the year is comparable in its efficacy with combined MMX mesalazine therapy and topical forms of mesalazine.

Keywords: mesalazines, mesalazine MMX, treatment scheme, therapy, ulcerative colitis

For citation: Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lishchinskaya A.A. Evaluation of the efficacy of MMX mesalazine therapy for moderate ulcerative colitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):113–123. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-113-123.

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

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся диффузным воспалением слизистой оболочки толстой кишки, распространяющимся от прямой кишки в проксимальном направлении, и внекишечными (системными) проявлениями [1].

ЯК относится к тяжелым заболеваниям терапевтического профиля по причине рецидивирующего течения, частых осложнений и серьезного прогноза [1].

Эпидемиологические исследования последних десятилетий свидетельствуют о значительном росте заболеваемости ЯК, а также больших расходах на лечение больных. В США, где распространенность ЯК составляет 286 на 100 000 человек, общая годовая стоимость лечения заболевания составляет от 8,1 до 14,9 млрд долл. [2, 3]. Самый высокий уровень ЯК наблюдался в странах Северной Европы – до 505 на 100 000 населения, стоимость лечения пациентов с ЯК колеблется от 12 до 29,1 млрд евро. Заболеваемость мужчин и женщин сопоставима, причем пик заболеваемости приходится на социально активный возраст от 20 до 40 лет [4].

Протяженность поражения в кишке при ЯК оценивают в соответствии с Монреальской классификацией, согласно которой выделяют дистальный колит (проктит), левосторонний колит и тотальный колит (панколит) [5].

В европейской популяции доля больных ЯК с дистальным поражением (проктитом) значительно колеблется от 27 до 60% в зависимости от страны и периода времени [6, 7]. В Нидерландах средняя частота ЯК составляет 10 на 100 000 человеко-лет, только 23% этих пациентов имели язвенный проктит (ЯП) [8]. Частота ЯК в Северной Франции – 3,2 на 100 000 человеко-лет, 35% из этих пациентов имели только ЯП [9]. Более высокая частота была зарегистрирована в Исландии, при этом частота ЯК составила 11,7 на 100 000 человеко-лет и 54% имели ЯП [10].

В проспективных исследованиях отмечено увеличение протяженности поражения в течение 1 и 5 лет наблюдения [11, 12].

Частота госпитализации при ЯП составляет 13% по сравнению с 75% при тотальном колите и 25% при проктосигмоидите. Более того, 5-летний риск колэктомии при ЯП или тотальном колите составляет 2–9 и 30–44% соответственно [13]. Также риск колоретального рака при ЯП достаточно низкий, от 0 до 12% после 30 лет заболевания, тогда как при тотальном колите риск составляет 4–47% [14]. Установлено, что при ЯП риск распространения воспалительного процесса проксимальнее составляет 40% при длительности заболевания 10 лет [5].

Эпидемиологическое исследование ESCApe показало сопоставимую частоту всех трех вариантов протяженности поражения кишки в Российской Федерации: проктита – 33%, левостороннего колита – 38%, тотального колита – 29%. В исследовании ESCApe-2 частота левосторонних форм была сопоставимой с ESCApe, а доля больных ЯП составила 11%, что в 3 раза меньше. Соответственно, увеличилась доля больных с тотальным колитом – 55% [15]. В целом оба исследования показали: в РФ преобладают формы ЯК с распространенным характером воспаления – левосторонним и тотальным [15].

Согласно положениям зарубежных и российских рекомендаций, базисными средствами для лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) являются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды (ГКС), иммуносупрессоры (ИС) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [16–20].

Для поддержания ремиссии больной должен оставаться на постоянной противорецидивной терапии [16]. Тем не менее у половины больных ЯК рецидивирует

в течение первого года после установления диагноза, ремиссия в течение 3–7 лет сохраняется лишь у ¼ 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 колэктомию в течение 10 лет, 30% – в течение 25 лет. В среднем оперативные вмешательства при ЯК выполняются у 10–20% пациентов [21].

Традиционными препаратами первой линии при лечении легких и среднетяжелых формах ЯК для купирования обострения и индукции ремиссии, а также для поддержания ремиссии являются препараты 5-АСК [22].

Механизм действия аминосалицилатов обусловлен ингибированием медиаторов воспаления (производных арахидоновой кислоты и провоспалительных цитокинов), участвующих в реализации межклеточных взаимодействий и развитии воспаления при ВЗК. Высокие дозы 5-АСК и сульфасалазина подавляют продукцию простагландинов, а низкие могут ее стимулировать [23], т. к. простагландины при ВЗК играют такую же протективную роль для слизистой оболочки кишечника, как и для слизистой оболочки желудка при язвенной болезни.

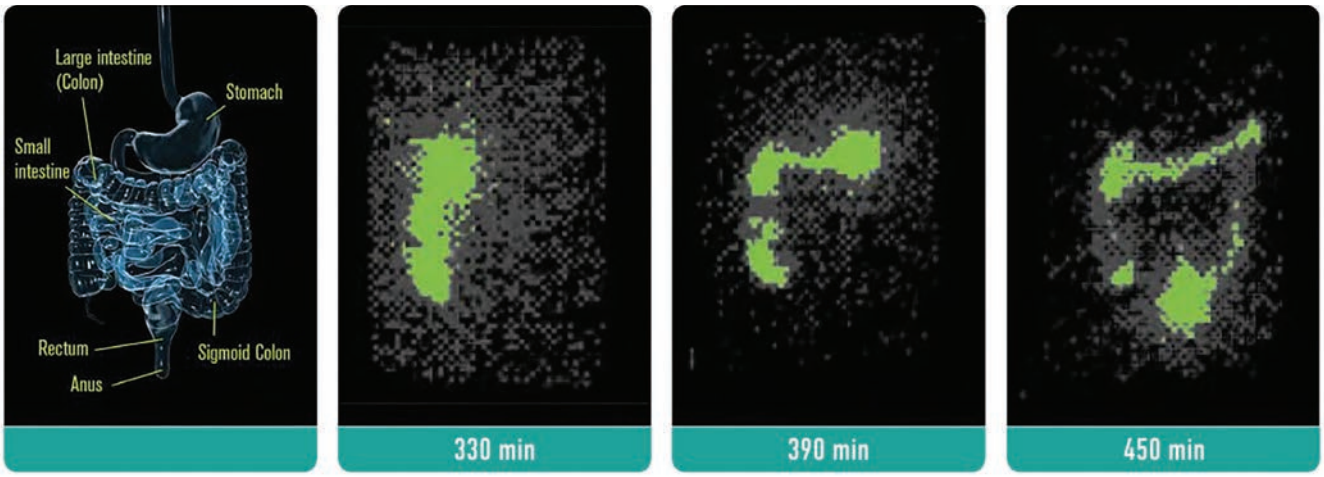
Наибольшее распространение как за рубежом, так и в России получили месалазины, которые используются для лечения и профилактики рецидивов ЯК и имеют минимум побочных эффектов, связанных с индивидуальной непереносимостью препарата. Однако достижение ремиссии ЯК напрямую зависит от концентрации 5-АСК в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК). При приеме внутрь месалазин быстро и практически полностью метаболизируется эпителиоцитами тонкой кишки до неактивного метаболита N-ацетил-5-АСК. Для обеспечения максимального терапевтического эффекта в просвете толстой кишки препараты месалазина непрерывно эволюционировали, появлялись новые лекарственные формы, обеспечивающие постоянный рост эффективности терапии ВЗК, в т. ч. формы с замедленным высвобождением 5-АСК. Фармакологические технологии обеспечивают прицельную доставку месалазина к пораженному участку, поддерживая его высокую концентрацию на всем протяжении толстой кишки [24].

Для обеспечения данных целей создана ММХ-система доставки месалазина. ММХ-система (мультиматричная) – зарегистрированная торговая марка Cosmo Technologies Limited. С ноября 2011 г. новый препарат месалазина с ММХ-технологией доступен в Российской Федерации. Назначение месалазина ММХ показано для индукции клинической и эндоскопической ремиссии у пациентов с легким течением и средней тяжестью ЯК в обострении, а также для поддержания ремиссии заболевания. Система доставки месалазина ММХ включает: pH-зависимую оболочку, которая разрушается в терминальном отделе подвздошной кишки при pH ≥ 6,8, что обеспечивает длительное воздействие месалазина на слизистую оболочку толстой кишки; гидрофильную матрицу, которая при взаимодействии с кишечным содержимым формирует вязкую гелеобразную массу, обеспечивающую медленное равномерное высвобождение месалазина и липофильную матрицу, обеспечивающую гидрофобную среду и адгезию месалазина к СОТК [24]. Препарат месалазина ММХ обеспечивает равномерное распределение месалазина, на всем протяжении толстой кишки. Результаты исследования демонстрируют, что спустя 330 мин происходит высвобождение вещества в восходящей и/или в поперечной ободочной кишке; через 390 и 450 мин месалазин распределяется по всей кишке вследствие постепенного высвобождения вещества из отдельных частиц системы (*рис. 1*) [25].

Месалазин ММХ назначают 1 раз в день в дозе 1200/2400/4800 мг месалазина в отличие от других пероральных препаратов месалазина, которые доступны в форме таблеток в дозе по 400 или 500 мг, их необходимо принимать 3–4 раза в день. Назначение больших дозировок с большей вероятностью вызывает ремиссию заболевания. У препарата месалазина ММХ наибольшие возможные максимальные дозировки (по инструкции) среди всех месалазинов, зарегистрированных на территории РФ. Обычный режим приема препарата Месалазин ММХ –

Рисунок 1. Равномерное распределение месалазина на всем протяжении толстой кишки [25]

Figure 1. Homogeneous spread of mesalazine throughout the entire colon [25]



ежедневное однократное употребление 2 или 4 таблеток, что улучшает приверженность пациента при сравнении с другими вариантами лечения и, таким образом, снижает риск развития рецидива заболевания, уменьшает потребность в хирургических вмешательствах, госпитализации и связанных с этим экономических затрат на лечение больных ЯК [26].

Ряд исследований доказал, что месалазин ММХ оказался более эффективным по сравнению с плацебо в отношении индукции клинической и эндоскопической ремиссии у больных ЯК [27–29]. C. Prantera et al. показали, что месалазин ММХ и не ММХ-месалазин одинаково эффективны и безопасны в качестве поддерживающей терапии в течение года наблюдения [30].

Последние руководства ECCO сообщают о том, что топические формы месалазина в комбинации с пероральным месалазином позволяют достичь лучших результатов, при этом отмечают 2-й уровень доказательности в соответствии с Оксфордским центром доказательной медицины [31].

Так как эффективность месалазина ММХ при ЯП отдельно или в комбинации с ректальным месалазином никогда ранее не оценивалась, было проанализировано 349 медицинских карт пациентов с ЯК, наблюдаемых в период с 2010 по 2016 г. в Университетской клинике г. Казерта, Италия [32].

В ретроспективном исследовании A. Cuomo et al. продемонстрирована большая эффективность комбинированной терапии месалазина ММХ 1,2 г с ректальным месалазином по сравнению с ректальной формой месалазина в индукции ремиссии ЯП легкой или средней степени тяжести (первичная конечная точка). Вторичной конечной точкой этого исследования была оценка влияния комбинированной терапии на распространенность воспаления в течение 6 мес. по сравнению с ректальной формой месалазина. Исследование продемонстрировало, что терапия пероральным месалазином ММХ или только ректально месалазином одинаково коррелирует с клинической ремиссией у больных ЯП [32].

Важным выводом данного исследования стало заключение, что комбинированная терапия пероральным месалазином ММХ и ректальным месалазином приводит к существенному снижению распространения воспалительного процесса проксимально по сравнению с применением только ректальных форм месалазина. Комбинированное применение перорального ММХ-месалазина и ректальных форм месалазина может стать стандартом лечения больных ЯП, что требует изучения в будущих проспективных исследованиях [32].

Однако отсутствуют исследования сравнительной оценки эффективности лечения больных ЯК с левосторонним и тотальным поражением средней степени тяжести, получающих месалазин ММХ в качестве монотерапии и месалазин ММХ в комбинации с месалазинами для местного применения (микроклизмы, суппозитории).

Цель работы: сравнить эффективность лечения больных ЯК с левосторонним и тотальным поражением средней степени тяжести, получающих месалазин ММХ в качестве монотерапии и месалазин ММХ в комбинации с месалазинами для местного применения (микроклизмы, суппозитории).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» был проведен сравнительный клинический анализ результатов лечения больных со среднетяжелым течением ЯК, получающих месалазин ММХ в качестве монотерапии и месалазин ММХ в комбинации с месалазинами для местного применения (микроклизмы, суппозитории).

Диагноз «ЯК» установлен на основании колоноскопии, лучевых методов диагностики, гистологического исследования, а также исключен инфекционный генез колита.

Было обследовано 40 больных ЯК, получавших месалазин ММХ в качестве монотерапии (1-я группа), из них 19 (47,5%) мужчин и 21 (52,5%) женщина. Возраст больных составил от 19 до 61 года, в среднем 35,2 ± 1,56 года.

Эффективность терапии в 1-й группе больных сравнили с 46 пациентами ЯК, получавших месалазин ММХ per os и местно в виде суппозиториев, содержащих 1 г месалазина, или в виде микроклизм, содержащих 2 г месалазина (2-я группа). Во 2-й группе было 25 (54,3%) мужчин и 21 (45,7%) женщина. Возраст больных составил от 18 до 59 лет, в среднем так же, как и в 1-й группе, – 35,8 ± 1,44 года.

Все больные обеих групп – 86 (100,0%), включенные в исследование, имели среднетяжелую степень заболевания, согласно критериям Truelove – Witts [33]:

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

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

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 бесстероидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 нед. после начала терапии), профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса, и/или развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения [1].

Конечные точки исследования

В качестве конечных точек исследования, т. е. показателей эффективности терапии, были использованы: 1) ответ на терапию через 2 нед. от начала терапии;

Таблица 1. Характеристики больных ЯК 1-й и 2-й групп и средние значения основных показателей активности воспалительного процесса

Table 1. Characteristics of patients with UC in groups 1 and 2 and mean values of key indicators of the inflammatory process activity

Показатели	1-й группа	2-я группа	p
Пол (м/ж), n (%)	19 (47,5%) / 21 (52,5%)	25 (54,3%) / (45,7%)	
Возраст (лет)	35,2 ± 1,56*	35,8 ± 1,44*	>0,05
Длительность заболевания (годы)*	5,2 ± 0,6 (2–7)	4,8 ± 0,4 (2–12)	
Характер течения			
Хроническое непрерывное течение, n (%)	8 (20,0%)	9 (19,6%)	>0,05
Хроническое рецидивирующее течение, n (%)	32 (80,0%)	37 (80,4%)	>0,05
Распространенность поражения			
Левосторонний колит, n (%)	15 (37,5%)	18 (39,1%)	>0,05
Тотальный колит, n (%)	25 (62,5%)	28 (59,9%)	>0,05
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический) до начала терапии, баллы	8,05 ± 0,18*	7,85 ± 0,15*	>0,05
Гемоглобин, г/л	113,8 ± 1,27*	112,1 ± 1,14*	>0,05
Лейкоциты, х109/л	12,75 ± 0,46*	12,5 ± 0,43*	>0,05
Тромбоциты, х109/л	457,3 ± 15,5*	462,4 ± 12,5*	>0,05
СОЭ, мм/ч	21,67 ± 0,89*	20,9 ± 0,9*	>0,05
СРБ, мг/л	15,24 ± 1,02*	14,6 ± 0,98*	>0,05
Сывороточное железо, мкмоль	7,4 ± 0,53*	7,5 ± 0,5*	>0,05
Фекальный кальпротектин, мкг/г	1134,7 ± 69,9*	1102,4 ± 76,4*	>0,05
Длительность ремиссии до момента включения в исследование			
<12 мес.	8 (20,0%)	6 (13,0%)	>0,05
12–24 мес.	22 (55,0%)	26 (56,5%)	>0,05
>24 мес.	10 (25,0%)	14 (30,5%)	>0,05
Предшествующая терапия			
Иммуносупрессоры	2 (5,0%)	0 (0,0%)	
Анти-ФНО-α	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Глюкокортикостероиды	7 (17,5%)	5 (10,9%)	
Антибактериальные препараты	18 (45,0%)	19 (41,3%)	
Пре- и пробиотики	15 (37,5%)	25 (54,3%)	
Топические стероиды	1 (2,5%)	4 (8,7%)	
Местные формы 5-АСК	0 (0,0%)	46 (100%)	

* Средняя ± стандартная ошибка.

2) достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении полугода и года после начала терапии; 3) отсутствие повторных госпитализаций по поводу обострения ЯК и колэктомии в течение года после начала терапии.

Клиническая ремиссия констатировалась при исчезновении примеси крови в стуле и снижении частоты дефекаций до 3 раз в сутки и менее.

Первичные конечные точки в данном исследовании – клинический ответ на проводимую терапию месалазинами через 2 нед. от начала лечения, необходимость назначения глюкокортикостероидов, снижение уровня основных показателей активности воспалительного процесса (С-РБ, СОЭ, фекального кальпротектина (ФКП)), позволяющих продолжить терапию препаратами 5-АСК.

Вторичные конечные точки – количество пациентов, у которых сохранялась ремиссия за период наблюдения, включая 52 нед. (частота поддержания ремиссии), по индексу Мейо (клинико-эндоскопическому), уровню гемоглобина, лейкоцитов, лейкограмме, тромбоцитов, СОЭ, общего белка, С-РБ, сывороточного железа, ФКП с интервалом 12 нед. *(табл. 2)* [16]. Частота поддержания ремиссии вычислялась

Таблица 2. Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индекс Мейо)
Table 2. The severity of the attack according to the UC activity index (Mayo score)

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	на 1–2/д больше обычной	На 3–4/д больше обычной	на 5/д 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 состояние врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние
Среднетяжелая и тяжелая атаки констатируются при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше				

по сумме количества пациентов ЯК в стадии ремиссии при включении в исследование и сохраняющих ремиссию во время всего периода наблюдения. Число рецидивов – количество рецидивов в год от момента включения пациентов в ремиссии или при включении в исследование пациентов с активной стадией заболевания от первой ремиссии после индукции. Длительность поддержания ремиссии – количество дней от включения пациентов в ремиссии или от индукции ремиссии при активной стадии до первого рецидива или ухудшения самочувствия.

В связи с тем что согласно руководству по лечению ЯК рекомендуют различные режимы дозирования и приема пероральных препаратов 5-АСК для поддержания ремиссии у пациентов ЯК, в данном исследовании мы использовали дозу, при которой была достигнута или поддерживалась ремиссия заболевания, а именно 4,8 г/сут месалазина ММХ. Период наблюдения за пациентами составил 48–56 нед. Пациентов наблюдали в стационаре в течение 10–14 дней, затем они посещали врача-гастроэнтеролога по месту жительства или в клинико-диагностическом отделении ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» каждые 2 нед. до 12 нед. включительно, затем каждые 8 нед. Кроме этого, во время периода наблюдения также изучали факторы риска развития рецидива ЯК.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ Microsoft® Office Excel 2003; Statistica v. 6,0; Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz 1998. Для определения значимости различий между средними величинами при нормальном распределении совокупностей применялся t-критерий Стьюдента. При определении рисков рецидива ЯК по методике «заболеваемость» учитывали новые случаи исходов (рецидивов), возникших за время наблюдения в обеих группах больных.

Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder [34] применяется для оценки эндоскопической активности ЯК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Многие клинические рекомендации рассматривают препараты 5-АСК в качестве терапии первой линии как для индукции, так и для поддержания ремиссии при легком и умеренном ЯК в комбинации с ректальными формами месалазинов в дозе 1 г/сут [32, 35].

Данные рекомендации основаны на обзоре 38 клинических исследований, подтверждающих превосходство данной терапии над плацебо у пациентов с дистальным ЯК для индукции ремиссии и эндоскопического, гистологического ответа [36].

Положительная динамика наблюдалась к концу 2-й нед. приема препарата месалазин ММХ у 37 пациентов 1-й группы и 44 пациентов 2-й группы. У пациентов уменьшилась частота стула, исчезла примесь крови в кале, прекратились тенезмы. В анализах крови отмечалось снижение уровня лейкоцитов и палочкоядерного сдвига, СОЭ, уровня СРБ.

Через 2 нед. от начала терапии месалазином ММХ 37 (92,8%) из 40 пациентов 1-й группы ответили на терапию месалазином ММХ и продолжили лечение им в качестве монотерапии (без микроклизм и суппозиториев).

Во 2-й группе 44 (95,6%) из 46 пациентов ответили на терапию месалазином ММХ и продолжили лечение в комбинации с местными формами месалазинов (микроклизмы и суппозитории) в дозах, рекомендуемых национальными рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных ЯК. При полученном ответе на терапию, направленную на купирование обострения ЯК, пролонгировали до 12 нед. [16].

В 1-й группе 3 пациента (7,5%) не ответили на терапию. В связи с отсутствием положительной динамики, продолжавшейся кровавой диареей, анемией, лейкоцитозом, повышением уровня СРБ, СОЭ, прокальцитонина, ФКП пациентам были назначены ГКС по схеме в соответствии с клиническими рекомендациями [16], во 2-й группе пациентов, которым была назначена терапия месалазином ММХ, не ответили на терапию 2 пациента (4,3%).

В течение последующих 8 нед. у 2 (5%) пациентов 1-й группы была зафиксирована отрицательная динамика на фоне проводимой терапии – участился стул, повторно появились патологические примеси, отмечено повышение температуры до 37,6–37,8 °С.

Через 4 нед. от начала терапии у всех больных ЯК, ответивших на терапию, независимо от степени выраженности воспаления и локализации процесса частота стула сократилась до 2–4 раз в сутки, исчезла примесь крови в стуле, тенезмы и императивные позывы. В клинических анализах крови большинство показателей имели нор-

мальные и субнормальные показатели. У 30% больных со средней степенью активности ЯК эндоскопический индекс по Schroeder снизился до 1–2 баллов (слизистая бледно-розовая, гладкая, очагово гиперемирована, с единичными мелкими псевдополипами; контактная кровоточивость отсутствует; сосудистый рисунок сохранен, перестроен) – неполная ремиссия ЯК.

За период наблюдения от 4 до 12 нед. от начала терапии месалазином ММХ среди пациентов 2-й группы потеря ответа на проводимую терапию также отмечена у 2 (4,3%) пациентов с ЯК.

Следует отметить, что все пациенты, которые недостаточно ответили на терапию месалазином ММХ, имели тотальное поражение и хронический непрерывный характер течения ЯК.

Трем пациентам была назначена терапия ГКС по схеме в соответствии с клиническими рекомендациями, а одному пациенту, в связи с тем, что он уже имел несколько курсов терапии ГКС и ИС в анамнезе, начата терапия генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), начиная с индукционного курса, в дозах, соответствующих инструкции по применению.

Через 12 нед. у 19 (54,3%) из 35 больных 1-й группы, ответивших на терапию месалазином ММХ, достигнута клиническая ремиссия, у 16 (45,7%) – клинико-эндоскопическая ремиссия. Индекс Мейо в группе в среднем снизился с 8,0 ± 0,17 до 2,3 ± 0,3 балла.

У больных ЯК 2-й группы через 12 нед. у 24 (57,1%) из 42, ответивших на терапию месалазином ММХ, достигнута клиническая ремиссия, у 18 (42,9%) – клинико-эндоскопическая ремиссия. Индекс Мейо в группе в среднем снизился с 7,85 ± 0,14 до 2,4 ± 0,3 балла. Динамика основных лабораторных показателей представлена в *табл. 3*.

Через 26 нед. мы провели интегрированный анализ исследования противорецидивной и поддерживающей терапии больных ЯК. Поддерживающая фаза следовала сразу через 12 нед. после противорецидивной терапии. Индекс Мейо в группе больных сохранялся в среднем на уровне 2,2–2,3 балла. Увеличилось количество больных с заживлением слизистой оболочки кишки до 19 пациентов ЯК в 1-й группе и до 22 пациентов во 2-й. Таким образом, заживление слизистой оболочки кишки достигнуто у 50% 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 мес. от начала терапии месалазином ММХ у одного больного (2,8%), достигшего клинической ремиссии ЯК, произошел рецидив заболевания: индекс Мейо повысился до 9 баллов, частота стула до 6–8 раз в сутки с примесью крови, гемоглобин снизился до 105 г/л, лейкоциты – 13 х 10^9/л, тромбоциты 545 х 10^9/л, СОЭ – 32 мм/ч, СРБ – 31 мг/л, сывороточное железо –

Таблица 3. Динамика клинико-лабораторных показателей в группах больных язвенным колитом через 12 и 52 нед.
Table 3. Changes in clinical and laboratory findings in the groups of patients with ulcerative colitis at 12 weeks and at 52 weeks.

N п/п	Показатели	Исходные показатели		12 нед.		52 нед.	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
	Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	8,05 ± 0,2	7,85 ± 0,14	2,3 ± 0,3	2,4 ± 0,3	2,4 ± 0,2	2,4 ± 0,3
	Гемоглобин, г/л	113,8 ± 1,3	112,0 ± 1,14	121,3 ± 1,7	120,2 ± 1,9	120 ± 1,6	120 ± 1,7
	Лейкоциты, х10^9/л	12,7 ± 0,5	12,5 ± 0,43	8,1 ± 0,3	7,9 ± 0,3	8,1 ± 0,5	7,9 ± 0,3
	Тромбоциты, х10^9/л	457,13 ± 15,5	462,4 ± 12,5	294,1 ± 11,2	301,4 ± 11,9	270 ± 9,3	290 ± 10,0
	СОЭ, мм/ч	21,7 ± 0,9	21,8 ± 0,9	17,3 ± 1,0	15,9 ± 1,0	19,6 ± 0,9	16,8 ± 0,7
	СРБ, мг/л	15,2 ± 1,0	16,6 ± 0,9	6,74 ± 0,4	6,8 ± 0,6	7,0 ± 0,7	7,5, ± 0,9
	Сывороточное железо, мкмоль/л	7,4 ± 0,5	8,5 ± 0,5	14,7 ± 0,75	13,1 ± 0,7	12,7 ± 0,5	11,1 ± 0,4
	Фекальный кальпротектин, мкг/г	1134,7 ± 69,9	1102,4 ± 76,4	373,7 ± 73,7	343,9 ± 66,4	410,8 ± 45,1	520 ± 68,6

Таблица 4. Частота рецидивов в группах пациентов, получающих препараты 5-АСК в течение 12, 26 и 52 нед.
Table 4. Recurrence rates in the groups of patients receiving 5-ASA drugs for 12, 26 and 52 weeks.

	1-я группа		2-я группа		ОР	95% ДИ	p
	Ремиссия/ n/%	Отсутствие ответа на терапию/рецидив/n/%	Ремиссия/ n/%	Отсутствие ответа на терапию/рецидив/n/%			
12 нед.	35/87,5%	5/12,5%	42/91,3%	4/8,7%	1,438	0,414–4,991	0,566
26 нед.	35/87,5%	5/12,5%	42/91,3%	4/8,7%	1,438	0,414–4,991	0,566
52 нед.	34/85,0%	6/15,0%	40/86,9%	6/13,1%	1,15	0,403–3,284	0,794

5,8 мкмоль/л, уровень фекального кальпротектина составил > 1800 мкгр/г. Больному назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах.

Во 2-й группе пациентов в период между 8 и 11 мес. наблюдения рецидив произошел у двух больных ЯК (4,7%), достигших клинической ремиссии ЯК. Индекс Мейо повысился до 10 и 12 баллов, частота стула до 8–12 раз в сутки с примесью крови, гемоглобин снизился до 101 и 96 г/л, лейкоциты – 11 х 10^9/л и 14 х 10^9/л, тромбоциты 410 х 10^9/л и 480 х 10^9/л, СОЭ – 35 мм/ч и 42 мм/ч, СРБ – 24 мг/л и 38 мг/л соответственно, уровень фекального кальпротектина составил в обоих случаях > 1800 мкгр/г. Одному больному назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах, второму терапия ГИБП.

Таким образом, через год от начала монотерапии месалазином ММХ клиническая ремиссия сохранялась у 15 (40,5%) больных из 37, ответивших на терапию, клинико-эндоскопическая ремиссия – у 19 (51,4%) пациентов с ЯК, у трех (8,1%) произошел рецидив в течение года наблюдения.

Во второй группе больных ЯК, получавших месалазин ММХ в комбинации с местными формами месалазинов (микроклизмы и суппозитории), клиническая ремиссия сохранялась у 18 (42,8%) больных из 42, ответивших на терапию, клинико-эндоскопическая ремиссия – у 22 (52,4%) пациентов с ЯК, у 2 (4,8%) произошел рецидив в течение года наблюдения. При сравнении продолжительности ремиссии среди пациентов ЯК, получавших месалазин ММХ в качестве монотерапии, и пациентов, получавших месалазин ММХ с местными формами месалазинов (микроклизмы и суппозитории), статистически достоверной разницы не было (p = 0,794) (*табл. 4*).

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 месалазин ММХ в дозе 4800 мг хорошо переносится у пациентов с ЯК, непредвиденные нежелательные реакции отсутствовали.

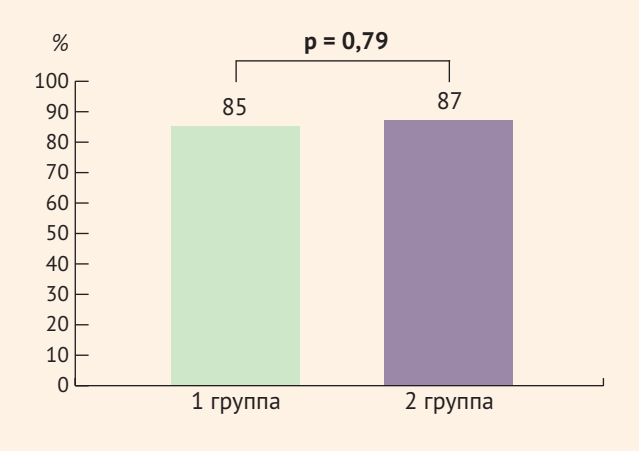
H. Ito et al. [37] сообщали о поддержание ремиссии в течение 1 года у 76–80% пациентов, принимающих пероральные формы 5-АСК.

В нашем исследовании, которое было наблюдательным, частота поддержания ремиссии на 52-й нед. у пациентов, принимающих пероральный месалазин ММХ в дозе 4,8 г/сут, составила более 80%: 85% для монотерапии месалазином ММХ, около 87% для комбинированной терапии месалазином ММХ с местными формами месалазина. Было продемонстрировано отсутствие различия между группами в сохранении ремиссии в течение года (p = 0,79, *рис. 2*).

Факторы, влияющие на рецидив заболевания

Согласно литературным данным, наиболее высокий риск рецидива ЯК имеют пациенты, у которых длительность ремиссии до включения в исследование составляет 12 мес. и менее, а также пациенты ЯК с тотальным поражением [38]. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании.

Рисунок 2. Клиническая ремиссия в течение 52 нед.
Figure 2. Clinical remission within 52 weeks



Из шести пациентов 1-й группы, которые не ответили на терапию месалазином ММХ и у которых произошел рецидив ЯК в течение 52 нед., в четырех случаях (75,0%) это были больные с длительностью ремиссии менее года (ОР 8,0 [95% ДИ 1,76–36,2], p = 0,002).

Во 2-й группе в 100% случаев рецидив также произошел среди пациентов, находившихся в ремиссии 12 мес. и менее (p < 0,001). И наоборот, значительно более длительное поддержание ремиссии было отмечено у пациентов с предшествующей сохраняющейся ремиссией от 12 до 24 мес.

Следует отметить, что 75% (n = 9) пациентов, не ответивших на терапию и имевших рецидив ЯК, произошедший в течение 52 нед. наблюдения в обеих группах, имели тотальное поражение (ОР 1,95 [95% ДИ 0,56–6,61], p = 0,282) и 83,3% (n = 10) не достигли полного заживления СОТК, т. е. не достигли клинико-эндоскопической ремиссии (p = 0,004).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтверждают данные многих авторов о том, что месалазин является препаратом первой линии лечения ЯК средней степени тяжести. Лечение активного ЯК легкой и средней степени тяжести должно начинаться с перорального месалазина в сочетании с местным месалазином [16].

Длительный непрерывный прием месалазина ММХ у пациентов со среднетяжелым ЯК левосторонним и тотальным поражением в течение года в качестве монотерапии сопоставим по своей эффективности с комбинированной терапией месалазином ММХ и местными формами месалазина (микроклизмы, суппозитории).

Согласно литературным данным, наиболее высокий риск рецидива ЯК имеют пациенты, у которых длительность ремиссии до включения в исследование составляет 12 мес. и менее, а также пациенты с ЯК с тотальным поражением, что подтверждают результаты нашего исследования.

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 монотерапии месалазином MMX с комбинированной терапией месалазином MMX и месалазинами местного (микроклизмы, суппозитории, ректальная пена) применения, 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. Данной проблеме необходимо посвятить отдельное исследование.

Поступила / Received 02.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 24.03.2021
Принята в печать / Accepted 25.03.2021

Список литературы

1. Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., Михайлянц Г.С., Атрощенко А.О., Ручкина И.Н. *Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга*. М.: Вита-ПРЕСС; 2017. 120 с. Режим доступа: https://search.rsl.ru/ru/record/01008829975.
2. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
3. Cohen R.D., Yu A.P., Wu E.Q., Xie J., Mulani P.M., Chao J. Systematic review: The costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(7):693–707. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04234.x.
4. Baghaei A., Emami M.H., Adibi P., Tavakkoli H., Daghaghzadeh H., Tamizifar B. et al. Inflammatory Bowel Disease Registry and Monitoring: Feasibility Study and Application (Isfahan Inflammatory Bowel Disease Surveillance Project). *Int J Prev Med.* 2019;10:190. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_316_17.
5. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott I.D., Bernstein C.N., Brant S.R. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19(SA):5A–36A. doi: 10.1155/2005/269076.
6. Burisch J., Jess T., Martinato M., Lakatos P.L.; ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis.* 2013;7(4): 322–337. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010.
7. Jess T., Riis L., Vind I., Winther K.V., Borg S., Binder V. et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(4):481–489. doi: 10.1002/ibd.20036.
8. Russel M.G., Dorant E., Volovics A., Brummer R.J., Pop P., Muris J.W. et al. High incidence of inflammatory bowel disease in the Netherlands: results of a prospective study. The South Limburg IBD Study Group. *Dis Colon Rectum.* 1998;41(1):33–40. doi: 10.1007/BF02236893.
9. Gower-Rousseau C., Salomez J.L., Dupas J.L., Marti R., Nuttens M.C., Votte A. et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988–1990). *Gut.* 1994;35(10):1433–1438. doi: 10.1136/gut.35.10.1433.
10. Bjornsson S., Johansson J.H., Oddsson E. Inflammatory Bowel disease in Iceland, 1980–1989: a retrospective nationwide epidemiologic study. *S cand J Gastroenterol.* 1998;33(1):71–77. Available at: https://www.hirsla.lsh.is/handle/2336/50073.
11. Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I., Sauar J., Kjellevold O., Shulz T. et al.; IBSEN Study Group. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(7):543–550. doi: 10.1097/01.MIB.0000225339.91484.fc.
12. Moum B., Ekbom A., Vatn M.H., Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(6):1564–1569. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01145.x.
13. Ritchie J.K., Powell-Tuck J., Lennard-Jones J.E. Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis. *Lancet.* 1978;1(8074): 1140–1143. doi: 10.1016/S0140-6736(78)90312-4.
14. Ekbom A., Helmick C., Zack M., Adami H.O. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med.* 1990;323(18):1228–1233. doi: 10.1056/NEJM199011013231802.
15. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Валуйских Е.Ю. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(5):445–463. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.
16. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология.* 2019;18(4):7–36. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36.
17. Lichtenstein G.R., Loftus E.V., Isaacs K.L., Regueiro M.D., Gerson L.B., Sands B.E. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
18. Kornbluth A., Sachar D.B.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):501–523. doi: 10.1038/ajg.2009.727.
19. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R., Ardizzone S., Armuzzi A., Barrero-de Acosta M. et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649–670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
20. Gomollón F., Dignass A., Annese V., Tilg H., Van Assche G., Lindsay J.O. et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
21. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. (ред.). *Неспецифические воспалительные заболевания кишечника*. М.: Миклош; 2008. 400 с. Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_485/Nespetsificheskie_vospalitelnye_zabolevaniya_kishechnika-Vorobev_GI_Halif_IL-2008-pdf.
22. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека.* 2013;(2): 42–46. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8718.
23. Egan L.J., Sandborn W.J. Clinical pharmacology in inflammatory Bowel disease: optimizing current medical therapy. In: Targan S.R., Shanahan F., Karp L.C. (eds.). *Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside.* Springer, Boston, MA. doi: 10.1007/0-387-25808-6_25.
24. Tenjarla S., Abinusawa A. In-vitro characterization of 5-aminosalicylic acid release from MMX mesalamine tablets and determination of tablet coating thickness. *Adv Ther.* 2011;28:62–72. doi: 10.1007/s12325-010-0087-5.
25. Brunner M., Assandri R., Kletter K., Tschurlovits M., Corrado M.E., Villa R. et al. Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(3): 395–402. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01445.x.
26. Lachaine J., Yen L., Beauchemin C., Hodgkins P. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database. *BMC Gastroenterology.* 2013;13:23. doi: 10.1186/1471-230X-13-23.
27. Sandborn W.J., Kamm M.A., Lichtenstein G.R., Lyne A., Butler T., Joseph R.E. MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(2):205–215. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03361.x.
28. Kamm M.A., Sandborn W.J., Gassull M., Schreiber S., Jackowski L., Butler T. et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132(1):66–75. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.011.
29. Lily P.H., McCormack P.L. MMX® Mesalazine: a review of its use in the management of mild to moderate ulcerative colitis. *Drugs.* 2011;71(2):221–235. doi: 10.2165/11205870-000000000-00000.
30. Prantera C., Kohn A., Campieri M., Caprilli R., Cottone M., Pallone V. et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(9):908–918. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04117.x.
31. Cuomo A., Sgambato D., D'Auria M.V., Miranda A., Ferrante E., Romano M. Multi Matrix System Mesalazine Plus Rectal Mesalazine in the Treatment of Mild to Moderately Active Ulcerative Proctitis. *Dig Dis.* 2018;36(2): 130–135. doi: 10.1159/000485614.
32. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U. et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(7):769–784. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009.

33. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2:1041–1048. doi: 10.1136/bmj.2.4947.1041.
34. 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;317:1625–1629. doi: 10.1056/NEJM198712243172603.
35. Ko C.W., Singh S., Feuerstein J.D., Falck-Ytter C., Falck-Ytter Y., Cross R.K.; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2019;156(3):748–764. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.009.
36. Marshall J.K., Thabane M., Steinhart A.H., Newman J.R., Anand A., Irvine E.J. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD004115. doi: 10.1002/14651858.CD004115.pub2.
37. Ito H., Matsumoto T., Suzuki Y., Suzuki Y., Sasaki H., Yoshida T. et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(9):1567–15674. doi: 10.1002/ibd.21193.
38. Nagahori M., Kochi S., Hanai H., Yamamoto T., Nakamura S., Omuro S. et al.; OPTIMUM Study Group. Real life results in using 5-ASA for maintaining mild to moderate UC patients in Japan, a multi-center study, OPTIMUM Study. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):47. doi: 10.1186/s12876-017-0604-y.

References

1. Khatkov I.E., Parfenov A.I., Knyazev O.V., Mikhaylyants G.S., Atroshchenko A.O., Ruchkina I.N. *Inflammatory bowel diseases in the therapeutic and surgical practice.* Moscow: Vita-PRESS; 2017. 120 p. (In Russ.) Available at: https://search.rsl.ru/ru/record/01008829975.
2. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769–2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
3. Cohen R.D., Yu A.P., Wu E.Q., Xie J., Mulani P.M., Chao J. Systematic review: The costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(7):693–707. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04234.x.
4. Baghaei A., Emami M.H., Adibi P., Tavakkoli H., Daghaghzadeh H., Tamizifar B. et al. Inflammatory Bowel Disease Registry and Monitoring: Feasibility Study and Application (Isfahan Inflammatory Bowel Disease Surveillance Project). *Int J Prev Med.* 2019;10:190. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_316_17.
5. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott I.D., Bernstein C.N., Brant S.R. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19(SA):5A–36A. doi: 10.1155/2005/269076.
6. Burisch J., Jess T., Martinato M., Lakatos P.L.; ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis.* 2013;7(4):322–337. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010.
7. Jess T., Riis L., Vind I., Winther K.V., Borg S., Binder V. et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(4):481–489. doi: 10.1002/ibd.20036.
8. Russel M.G., Dorant E., Volovics A., Brummer R.J., Pop P., Muris J.W. et al. High incidence of inflammatory bowel disease in the Netherlands: results of a prospective study. The South Limburg IBD Study Group. *Dis Colon Rectum.* 1998;41(1):33–40. doi: 10.1007/BF02236893.
9. Gower-Rousseau C., Salomez J.L., Dupas J.L., Marti R., Nuttens M.C., Votte A. et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988–1990). *Gut.* 1994;35(10):1433–1438. doi: 10.1136/gut.35.10.1433.
10. Bjornsson S., Johansson J.H., Oddsson E. Inflammatory Bowel disease in Iceland, 1980–1989: a retrospective nationwide epidemiologic study. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(1):71–77. Available at: https://www.hirsla.lsh.is/handle/2336/50073.
11. Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I., Sauar J., Kjellevold O., Shulz T. et al.; IBSEN Study Group. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(7):543–550. doi: 10.1097/01.MIB.0000225339.91484.fc.
12. Moum B., Ekbom A., Vatn M.H., Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(6):1564–1569. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01145.x.
13. Ritchie J.K., Powell-Tuck J., Lennard-Jones J.E. Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis. *Lancet.* 1978;1(8074):1140–1143. doi: 10.1016/S0140-6736(78)90312-4.
14. Ekbom A., Helmick C., Zack M., Adami H.O. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med.* 1990;323(18):1228–1233. doi: 10.1056/NEJM199011013231802.
15. Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alexeeva O.P., Alexeenko S.A., Baranovsky A.Yu., Valuyskikh E.Yu. et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *A'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):445–463. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.
16. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I. et al. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia.* 2019;18(4):7–36. (In Russ.) doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36.
17. Lichtenstein G.R., Loftus E.V., Isaacs K.L., Regueiro M.D., Gerson L.B., Sands B.E. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
18. Kornbluth A., Sachar D.B.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):501–523. doi: 10.1038/ajg.2009.727.
19. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R., Ardizzone S., Armuzzi A., Barrero-de Acosta M. et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649–670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
20. Gomollón F., Dignass A., Annese V., Tilg H., Van Assche G., Lindsay J.O. et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
21. Vorobev G.I., Khalif I.L. (eds.). *Nonspecific inflammatory bowel diseases.* Moscow: Miklosh; 2008. 400 p. (In Russ.) Available at: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_485/Nespetsificheskie_vospalitelnye_zabolevaniya_kishechnika-Vorobev_GI_Halif_IL-2008-pdf.
22. Belousova E.A., Nikitina N.V., Tsodikova O.M. Treatment of mild to moderate ulcerative colitis. *Pharmateca.* 2013;(2):42–46. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8718.
23. Egan L.J., Sandborn W.J. Clinical pharmacology in inflammatory Bowel disease: optimizing current medical therapy. In: Targan S.R., Shanahan F., Karp L.C. (eds.). *Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside.* Springer, Boston, MA. doi: 10.1007/0-387-25808-6_25.
24. Tenjarla S., Abinusawa A. In-vitro characterization of 5-aminosalicylic acid release from MMX mesalamine tablets and determination of tablet coating thickness. *Adv Ther.* 2011;28:62–72. doi: 10.1007/s12325-010-0087-5.
25. Brunner M., Assandri R., Kletter K., Tschurlovits M., Corrado M.E., Villa R. et al. Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(3):395–402. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01445.x.
26. Lachaine J., Yen L., Beauchemin C., Hodgkins P. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database. *BMC Gastroenterology.* 2013;13:23. doi: 10.1186/1471-230X-13-23.
27. Sandborn W.J., Kamm M.A., Lichtenstein G.R., Lyne A., Butler T., Joseph R.E. MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(2):205–215. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03361.x.
28. Kamm M.A., Sandborn W.J., Gassull M., Schreiber S., Jackowski L., Butler T. et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132(1):66–75. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.011.
29. Lily P.H., McCormack P.L. MMX® Mesalazine: a review of its use in the management of mild to moderate ulcerative colitis. *Drugs.* 2011;71(2):221–235. doi: 10.2165/11205870-000000000-00000.
30. Prantera C., Kohn A., Campieri M., Caprilli R., Cottone M., Pallone V. et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(9):908–918. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04117.x.
31. Cuomo A., Sgambato D., D'Auria M.V., Miranda A., Ferrante E., Romano M. Multi Matrix System Mesalazine Plus Rectal Mesalazine in the Treatment of Mild to Moderately Active Ulcerative Proctitis. *Dig Dis.* 2018;36(2):130–135. doi: 10.1159/000485614.
32. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U. et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(7):769–784. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009.
33. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2:1041–1048. doi: 10.1136/bmj.2.4947.1041.
34. 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;317:1625–1629. doi: 10.1056/NEJM198712243172603.
35. Ko C.W., Singh S., Feuerstein J.D., Falck-Ytter C., Falck-Ytter Y., Cross R.K.; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines

Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2019;156(3):748–764. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.009.
36. Marshall J.K., Thabane M., Steinhart A.H., Newman J.R., Anand A., Irvine E.J. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD004115. doi: 10.1002/14651858.CD004115.pub2.
37. Ito H., Matsumoto T., Suzuki Y., Suzuki Y., Sasaki H., Yoshida T. et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(9):1567–15674. doi: 10.1002/ibd.21193.
38. Nagahori M., Kochi S., Hanai H., Yamamoto T., Nakamura S., Omuro S. et al.; OPTIMUM Study Group. Real life results in using 5-ASA for maintaining mild to moderate UC patients in Japan, a multi-center study, OPTIMUM Study. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):47. doi: 10.1186/s12876-017-0604-y.

Информация об авторах:

Князев Олег Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника; Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ведущий специалист ОМО по колопроктологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30; профессор научно-образовательного отдела, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2; SPIN-код: 3268-0360; oleg7@bk.ru

Каграманова Анна Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; SPIN-код: 4086-6745; kagramanova@me.com

Лищинская Альбина Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; SPIN-код: 9369-9674; lalbiba@inbox.ru

Information about the authors:

Oleg V. Knyazev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; Specialist of the Department of Coloproctology, Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia; Professor of the Scientific and Educational Department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; oleg7@bk.ru

Anna V. Kagramanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; kagramanova@me.com

Albina A. Lishchinskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; lalbiba@inbox.ru