

Эффективность терапии язвенного колита средней степени тяжести пролонгированным месалазином в реальной клинической практике

О.В. Князев^{1-3✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>, oleg7@bk.ru

А.В. Каграманова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>, kagramanova@me.com

А.А. Лишинская¹, <https://orcid.org/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 Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салаяма Адила, д. 2

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30

Резюме

Введение. Язвенный колит (ЯК) относится к тяжелым заболеваниям терапевтического профиля. Для поддержания клинической и эндоскопической ремиссии ЯК необходимы высокие дозы перорального гранулированного месалазина, которые могут быть достаточными и, возможно, более приемлемыми для пациентов, поскольку некоторые исследования показали, что приверженность к местной терапии значительно ниже, чем к пероральным препаратам 5-АСК.

Цель работы. Оценить эффективность лечения больных язвенным колитом (ЯК) средней степени тяжести левостороннего и тотального поражения, получающих пролонгированную форму месалазина с этилцеллюлозным покрытием.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения больных ЯК, получающих пролонгированную форму месалазина. Обследовано 87 больных ЯК, получавших гранулированный месалазин с этилцеллюлозным покрытием, из них 38 (43,7%) мужчин и 49 (56,3%) женщин. Возраст больных составил в среднем $38,3 \pm 12,6$ лет.

Результаты и обсуждение. Через 2 нед. от начала терапии пролонгированным месалазином большинство пациентов – 71 (81,6%) ответили на проводимую терапию. Через 12 нед. у 71 (81,6%) из 87 больных ЯК, ответивших на терапию пролонгированным месалазином, сохранялась клиническая ремиссия. Индекс Мейо в группе в среднем снизился с $7,6 \pm 0,99$ до $2,6 \pm 0,25$ балла. Отмечалось достоверное снижение СРБ, СОЭ, лейкоцитоза, фекального кальпротектина. Через 26 нед. индекс Мейо в группе больных сохранялся в среднем на уровне 2,2–2,3 балла. Количество больных ЯК с заживлением СОТК составило 32 (36,8%) пациента. Через год от начала терапии пролонгированным месалазином клиническая ремиссия сохранялась у 69 (79,3%) больных ЯК, ответивших на терапию, из них клинико-эндоскопическая ремиссия – у 32 (36,8%) пациентов. За год наблюдения у больных ЯК, достигших ремиссии, не было отмечено ни одного случая хирургического вмешательства, а также повторной госпитализации по поводу обострения заболевания.

Выводы. Лечение активного ЯК умеренной степени тяжести должно начинаться с перорального месалазина ≥ 3 г/день в сочетании с местным месалазином. Наиболее предпочтительными формами месалазинов с точки зрения эффективности и приверженности к лечению являются пролонгированные формы месалазинов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, месалазин с этилцеллюлозным покрытием, препараты 5-аминосалициловой кислоты, пролонгированный месалазин, язвенный колит

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Лишинская А.А. Эффективность терапии язвенного колита средней степени тяжести пролонгированным месалазином в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2021;(15):144–151. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-144-151>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of treatment of moderate ulcerative colitis with prolonged mesalazine in real clinical practice

Oleg V. Knyazev^{1-3✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>, oleg7@bk.ru

Anna V. Kagramanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>, kagramanova@me.com

Albina A. Lishchinskaya¹, <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>, lalbiba@inbox.ru

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia

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

³ Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia

Abstract

Introduction. Ulcerative colitis (UC) is one of the severe therapeutic diseases. High doses of oral granular mesalazine are required to maintain clinical and endoscopic remission of UC, which may be sufficient and supposedly more acceptable for patients, as some studies showed that adherence to topical therapy is significantly lower than to oral 5-ASA drugs.

Objective of the study. To evaluate the efficacy of therapy of patients with moderate left-sided ulcerative colitis (UC) and pancolitis receiving prolonged-release ethylcellulose-coated mesalazine.

Materials and methods. The evaluation of the outcomes of treatment of UC patients who received prolonged-release mesalazine was carried out. We examined 87 patients with UC who received granular ethylcellulose-coated mesalazine, of those 38 (43.7%) men and 49 (56.3%) women. The average age of the enrolled patients was 38.3 ± 12.6 years.

Results and discussion. After 2 weeks from the beginning of therapy with prolonged-release mesalazine, the majority of patients – 71 (81.6%) responded to the therapy. After 12 weeks, 71 (81.6%) of 87 UC patients, who responded to therapy with prolonged-release mesalazine, remained in clinical remission. On average, the Mayo score in the group decreased from 7.6 ± 0.99 to 2.6 ± 0.25 points. There was a significant decrease in CRP, ESR, leukocytosis, and fecal calprotectin. After 26 weeks, Mayo score in the group of patients remained on average at the level of 2.2–2.3 points. The number of UC patients with colon mucosal healing was 32 (36.8%) patients. A year after the start of therapy with prolonged-release mesalazine, 69 (79.3%) UC patients who responded to therapy had a clinical remission, of those 32 (36.8%) patients had a clinical and endoscopic remission. During the year of observation, no case of surgical intervention or re-hospitalization due to exacerbation of the disease was recorded in patients with UC who achieved remission.

Conclusions. Treatment of moderate active UC should begin with oral mesalazine ≥ 3 g per day in combination with topical mesalazine. The prolonged-release mesalazines are the most preferred

Keywords: inflammatory bowel diseases, mesalazine with ethylcellulose coating, 5-aminosalicylic acid, prolonged mesalazine, ulcerative colitis

For citation: Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lishchinskaya A.A. Effectiveness of treatment of moderate ulcerative colitis with prolonged mesalazine in real clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):144–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-144-151>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит – хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся диффузным воспалением слизистого и подслизистого слоев оболочки толстой кишки. Язвенный колит (ЯК) относится к тяжелым заболеваниям терапевтического профиля ввиду рецидивирующего трудноконтролируемого течения, тяжелых осложнений, иногда требующих хирургического вмешательства [1].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительном росте заболеваемости ЯК в последние десятилетия. В экономически развитых странах она составляет до 30 человек на 100 тыс. населения, причем пик приходится на социально активный возраст от 20 до 40 лет [2]. Согласно последним данным, распространенность язвенного колита (ЯК) в Северной Америке составляет 238 случаев на 100 тыс. населения, болезни Крона (БК) – 201 на 100 тыс., распространенность ЯК в Европе – 505 на 100 тыс., БК – 322 на 100 тыс.; заболеваемость ЯК в Северной Америке – 37 на 100 тыс. населения, БК – 26 на 100 тыс., заболеваемость ЯК в Европе – 24,3 на 100 тыс., БК – 12,7 на 100 тыс. [3].

В последние десятилетия в России, так же как и во всем мире, был зафиксирован неуклонный рост заболеваемости и распространенности воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [4]. По результатам отдельных эпидемиологических исследований, распространенность ВЗК в России составляет 19,3–29,8 случая на 100 тыс. населения для ЯК и 3,0–4,5 на 100 тыс. – для БК [5–7].

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. Последние исследования свидетельствуют, что для обеспечения длительной стойкой ремиссии пациенты с ЯК должны оставаться на постоянной противорецидивной терапии [8, 9]. Однако 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 колэктомию в течение 10 лет, 30% – в течение 25 лет. В среднем оперативные вмешательства при ЯК выполняются у 10–20% пациентов [10].

Целью терапии язвенного колита является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема ГК в течение 12 нед. после начала терапии), профилактика осложнений ЯК, предупреждение хирургического лечения.

В соответствии с концепцией STRIDE, достижение клинической и эндоскопической ремиссии рассматривается как разрешение симптомов (ректального кровотечения и диареи) и исчезновение рыхлости и изъязвления слизистой оболочки кишки при сигмо-/колоноскопии (Мейо 0–1). Доступные биомаркеры (С-реактивный белок (СРБ) и фекальный кальпротектин (ФКП) на настоящий

момент не являются показателями для достижения цели лечения, но могут быть использованы у части пациентов в качестве показателей мониторинга эффективности проводимой терапии [11].

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) [12]. 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 [13–16].

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 мототерапии только при проктите). В настоящее время существуют различные пероральные формы доставки месалазина в толстую кишку: немедленного (непродолжительного) высвобождения 5-АСК и замедленного (продолжительного); покрытые кишечнорастворимой оболочкой и покрытые полупроницаемой мембраной (гранулированные формы и месалазины ММХ) [17]. Основная задача пероральных форм – доставить максимальное количество активного действующего вещества в воспаленные участки толстой кишки, т. е. достижение и поддержание ремиссии ЯК напрямую зависит от концентрации 5-АСК в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК) [18]. Пролонгированные лекарственные формы – это лекарственные формы с модифицированным высвобождением, которые вследствие замедления высвобождения лекарственного вещества обеспечивают увеличение продолжительности его действия.

В настоящее время в ряде исследований продемонстрирована высокая эффективность новых пролонгированных форм месалазина – гранул 5-АСК и ММХ месалазина, которые превосходят обычные 5-АСК. К ним относятся гранулы препарата ТН «Пентаса», гранулы ТН «Салофальк», таблетки ТН «Мезавант» [19].

Одной из наиболее современных считается форма пролонгированного высвобождения месалазина ТН «Пентаса», состоящая из микрогранул 5-АСК, на которые, после приема внутрь, распадаются гранулы препарата. Микрогранулы покрыты полупроницаемой мембраной из этилцеллюлозы, разработанной для контролируемого высвобождения, которое начинается в двенадцатиперстной кишке и продолжается до пораженных участков дистальных отделов кишечника^{1, 2} [20]. Связывание с белками плазмы препарата ТН «Пентаса» составляет 43%. Метаболизируется в слизистой оболочке кишечника и в печени с образованием N-ацетил-5-АСК. Период

полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 0,5 до 2 ч. Месалазин выводится с мочой, преимущественно в ацетилированной форме³.

В соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита [21], при легкой атаке левостороннего и тотального ЯК рекомендовано назначение месалазина внутрь (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2,4–3 г/сут (или сульфасалазин 3 г/сут) в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности). При отсутствии эффекта от комбинированной терапии препаратами 5-АСК рекомендовано назначение ректальных форм глюкокортикоидов (ГКС). В случае достижения ремиссии рекомендовано проводить поддерживающую терапию пероральным месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2–2,4 г/сут. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г × 2 раза в неделю («терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии. Допустимо назначение сульфасалазина (2 г) вместо месалазина. При среднетяжелой атаке левостороннего и тотального ЯК, при первой атаке или рецидиве рекомендовано назначение перорального месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 3,0–4,8 г/сут в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности). Терапевтический ответ также оценивается через 2 нед. При улучшении клинической симптоматики и положительной лабораторной динамике терапия продолжается до 6–8 нед. При достижении ремиссии рекомендована поддерживающая терапия препаратами месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2–2,4 г/сут внутрь + месалазин в клизмах по 2 г × 2 раза в неделю. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г 2 раза в неделю (т. н. «терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии. 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.

В настоящее время продолжается работа над созданием оптимальных форм доставки месалазина ко всем отделам толстой кишки, а также работа по выбору наиболее рациональных схем терапии ЯК.

Цель работы: оценить эффективность лечения больных ЯК средней степени тяжести левостороннего и тотального поражения, получающих пролонгированную форму месалазина «Пентаса».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделе патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ мы провели клинический анализ результатов лечения 87 больных ЯК средней степени тяжести с левостороннего и тотального поражения, получающих пролонгированную форму месалазина «Пентаса».

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Пентаса гранулы, пролонгированного действия для приема внутрь. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

² Инструкция по медицинскому применению препарата Пентаса таблетки, пролонгированного действия. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Пентаса гранулы, пролонгированного действия для приема внутрь. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

сторонним и тотальным поражением толстой кишки, получающих препарат пролонгированного действия «Пентаса», содержащий гранулированный месалазин, который после приема внутрь медленно высвобождается из лекарственной формы в дистальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке.

Диагноз «ЯК» подтвержден с помощью колоноскопии, ирригографии, гистологического исследования. Исключен инфекционный генез колита.

Было обследовано и проанализировано 87 больных ЯК, получавших гранулированный месалазин ТН «Пентаса», из них 38 (43,7%) мужчин и 49 (56,3%) женщин. Возраст больных составил от 26 до 49 лет, в среднем $38,3 \pm 12,6$ лет.

Пациенты, помимо приема гранулированных месалазинов per os, получали месалазины местно, в виде микроклизм, суппозиториев или ректальной пены в соответствии с Клиническими рекомендациями [21].

Все 87 (100,0%) больных ЯК, включенных в исследование, имели среднетяжелую степень заболевания согласно индексу активности ЯК (индексу Мейо) (*табл. 1*) [21].

Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder [22] применяется для оценки эндоскопической активности ЯК.

Примечание. ИМ: ≤ 2 баллов – ремиссия ЯК, 3–5 баллов – легкое течение (низкая активность), 6–10 баллов – средняя степень тяжести (умеренная активность), 11–12 баллов – тяжелое течение ЯК.

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 проводимой терапии являлось достижение и поддержание ремиссии, профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции [1].

Эффективность терапии оценивали по ответу на терапию месалазинами, необходимость назначения глюкокортикостероидов по индексу Мейо (клинико-эндоскопическому) [21] (*табл. 1*), уровню гемоглобина, лейко-

цитов, тромбоцитов, СОЭ, общего белка, СРБ, сывороточного железа, фекального кальпротектина через 12 нед. от начала терапии.

Время наблюдения за пациентами составило 52 нед.

В качестве конечных точек исследования, т. е. показателей эффективности терапии, были использованы следующие критерии оценки лечения:

- быстрый клинический ответ (частота уменьшения или исчезновения клинических симптомов после первой недели лечения) в течение недели,

- ранний клинический ответ (динамика клинических симптомов и эндоскопической картины и внекишечных проявлений после индукционного курса на 8-й нед. лечения),

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

- достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении 12 нед. и более после начала терапии.

Оценивалась динамика клинических симптомов и лабораторных показателей активности воспалительного процесса на 12-й нед. лечения.

Ответ на лечение оценивался как уменьшение оценки по шкале Мейо не менее чем на 30%, а ремиссия была определена как оценка по шкале Мейо 0–3 балла (*табл. 3*).

Эндоскопическая ремиссия оценивалась по шкале оценки состояния СОТК по Schroeder [22].

Отсутствие значительного улучшения симптомов, неэффективность терапии 5-АСК или перевод на ГКС определялись как неудача терапии месалазинами.

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

Статистический анализ. Данные собирали в специально разработанной форме отчета о клиническом случае (CRF) и вручную вводили в электронную таблицу Microsoft Excel. Все статистические анализы проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Непрерывные переменные суммировали с использованием средних и стандартного отклонений, а категориальные переменные суммировали с использованием частотных чисел и процентных распределений. Сравнение суммарной

● **Таблица 1.** Тяжесть атаки согласно индексу активности язвенного колита (индексу Мейо)

● **Table 1.** 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/день больше обычной	На 3–4/день больше обычной	на 5/день 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.

статистики переменных по группам проводили с использованием t-критерия Стьюдента для сравнения средних непрерывных переменных. Мы также провели проверку нормальности для непрерывных переменных с использованием непараметрического критерия Колмогорова – Смирнова (K-S test).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 2 нед. от начала терапии пролонгированным месалазином «Пентаса» большинство пациентов – 71 (81,6%) ответили на проводимую терапию. У пациентов сократилась частота стула до 3–5 раз в сутки, уменьшилось наличие патологических примесей в кале, по лабораторным показателям уменьшилась анемия, лейкоцитоз, снизился уровень СРБ, СОЭ. У 16 пациентов (18,4%) не было должного ответа на терапию. В связи с отсутствием ответа на проводимую терапию: сохраняющаяся или незначительно уменьшившаяся кровавая диарея, анемия, лейкоцитоз, сохраняющийся высокий уровень СРБ, СОЭ и фекального кальпротектина пациентам были назначены ГКС по схеме в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных ЯК [21].

Через 12 нед. у 71 (81,6%) из 87 больных ЯК, ответивших на терапию пролонгированным месалазином «Пентаса», сохранялась клиническая ремиссия. Индекс Мейо в группе в среднем снизился с $7,6 \pm 0,99$ до $2,6 \pm 0,25$ баллов. Отмечалось достоверное снижение показателей воспалительного процесса (СРБ, СОЭ, лейкоцитоз, фекальный кальпротектин и пр.). Динамика основных лабораторных показателей представлена в *табл. 2*.

При достижении ремиссии проводилась поддерживающая терапия пролонгированным месалазином «Пентаса» в дозе 4 гр/сут + месалазин в клизмах по 2 г 2 раза в неделю.

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 баллов. Проанализировано количество больных ЯК с заживлением СОТК: их количество составило 32 (36,8%) пациента. Таким образом, клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута более чем у 35% больных ЯК, что соответствует многочисленным литературным данным [22]. Основные клинико-лабораторные показатели в среднем оставались в пределах референсных значений, достигнутых через 12 нед. от начала терапии (*табл. 3*).

Через 44 нед. от начала терапии гранулированным месалазином «Пентаса» у двух пациентов (2,8%) из 71, достигших клинической ремиссии ЯК, произошел рецидив заболевания: индекс Мейо повысился до 11 и 12 баллов, частота стула увеличилась до 10–14 раз в сутки с примесью крови, гемоглобин снизился до 96 и 100 г/л,

● **Таблица 2.** Клиническая характеристика пациентов с язвенным колитом (n = 87)

● **Table 2.** Clinical characteristics of patients with ulcerative colitis (n = 87)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	38(43,7)/49 (56,3)
Возраст, годы (M + m)*	38,3 ± 12,6
Возраст на момент постановки диагноза, (M ± m)	29,9 + 5,2
Длительность заболевания, (M ± m)	6,1 ± 2,2
Оценка по общей шкале Мейо, n (%)	0 (0,0)
0–3	
4–6	
7–9	
10–12	0 (0,0)
Степень тяжести заболевания, n (%)	
Легкая	0 (0,0)
Среднетяжелая	87 (100,0)
Тяжелая	0 (0,0)
Сверхтяжелая	0 (0,0)
Протяженность поражения, n (%)	48 (55,2)
Левосторонний колит, n (%)	
Тотальный колит, n (%)	39 (44,8)
Наличие кишечных осложнений, n (%)	0 (0,0)
Внекишечные проявления, n (%)	22 (25,3)
Всего, n (%)	
Скелетно-мышечные поражения, n (%)	14 (16,1)
Поражение кожи и слизистых, n (%)	7 (8,0)
Другое, n (%)	1 (1,1)

* M ± m – среднее ± среднее отклонение.

уровень лейкоцитов повысился до $14,0 \times 10^9$ /л и $15,8 \times 10^9$ /л, тромбоцитов – до 468×10^9 /л и 408×10^9 /л, СОЭ – до 66 и 42 мм/ч, СРБ – до 71 и 46 мг/л, уровень сывороточного железа снизился до 6,9 и 7,8 мкмоль/л, соответственно, уровень фекального кальпротектина составил в обоих случаях > 1800 мкг/гр. Пациентам назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах.

Таким образом, через год от начала терапии пролонгированным месалазином «Пентаса» клиническая ремиссия сохранялась у 69 (79,3%) больных ЯК, ответивших на терапию, из них клинико-эндоскопическая ремиссия – у 32 (36,8%) пациентов [22].

За год наблюдения у больных ЯК, достигших ремиссии, не было отмечено ни одного случая хирургического вмешательства, а также повторной госпитализации по поводу

● **Таблица 3.** Динамика клинико-лабораторных показателей больных язвенным колитом через 12 нед. от начала терапии
 ● **Table 3.** Changes in clinical and laboratory findings of patients with ulcerative colitis at 12 weeks from the start of therapy

№ п/п	Показатели	Исходные показатели (n = 87)	Показатели через 12 нед. (n = 84)	p
1	Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	7,6 ± 0,99	2,6 ± 0,25	<0,001
2	Гемоглобин, г/л	113,2 ± 7,8	120,7 ± 1,01	<0,001
3	Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	12,4 ± 2,8	7,8 ± 0,3	<0,001
4	Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	467,6 ± 88,6	291,2 ± 10,6	<0,001
5	СОЭ, мм/час	21,9 ± 6,7	15,5 ± 0,6	<0,001
6	СРБ, мг/л	15,9 ± 6,4	7,3 ± 0,56	<0,001
7	Сывороточное железо, мкмоль/л	7,5 ± 3,3	14,3 ± 0,5	<0,001
8	Фекальный кальпротектин, мкг/гр	1147,6 ± 451,7	414,7 ± 47,3	<0,001

обострения заболевания. Безопасность, переносимость и приверженность к лечению являются важными аспектами поддерживающей терапии. Приведенный нами анализ также продемонстрировал, что пролонгированный месалазин «Пентаса» хорошо переносится у пациентов с ЯК, непредвиденные нежелательные реакции на фоне приема пролонгированного препарата отсутствовали.

ВЫВОДЫ

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. Наиболее предпочтительными формами месалазинов с точки зрения эффективности и приверженности к лечению являются пролонгированные формы месалазинов. Эффективность

пролонгированного месалазина «Пентаса» сопоставима, а в некоторых случаях и выше по сравнению с другими месалазинами, которые применяются для лечения ЯК.

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 СОТК.

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. Чтобы подтвердить выводы о большей эффективности пролонгированных форм месалазинов по сравнению с непродолжительными месалазинами, необходимо провести рандомизированные контролируемые исследования.

Поступила / Received 18.05.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 23.07.2021
 Принята в печать / Accepted 26.07.2021

Список литературы

- Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., Михайлянц Г.С., Атрошенко А.О., Ручкина И.Н. *Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга*. М.: Вита-ПРЕСС; 2017. 120 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29999936>.
- M'Koma A.E. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem. *Clinical Medicine Insights Gastroenterology*. 2013;6:33–47. <https://doi.org/10.4137/cgast.s12731>.
- 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*. 2018;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов А.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):66–73. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166>.
- Никулина И.В., Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Румянцев В.Г., Юрков М.Ю. Оценка клинико-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1997;(2):67–71.
- Валуйских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Максимов В.Н., Воевода М.И. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2008;18(6):68–74. Режим доступа: https://old-gastro-jr.ru/files/s11_1256909294.pdf.
- Николаева Н.Н., Четчикова И.Д., Николаева Л.В., Гигилева Н.Л. Эпидемиология язвенного колита и болезни Крона в Красноярском крае. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2004;14(5S23):133. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32257612>.
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04234.x>.
- Baghaei A., Emami M.H., Adibi P., Tavakkoli H., Daghighzadeh 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. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_316_17.
- Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.F., Allez M. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and man-

- agement of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(10):991–1030. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>.
- Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B.E., Reinisch W., Bemelman W., Bryant R.V. et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–1338. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233>.
 - Белюсова 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>.
 - 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(7):540–549. <https://doi.org/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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16625537/>.
 - 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23282747/>.
 - Feagan B.G., MacDonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000544. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076890/>.
 - 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. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-44-50>.
 - D'Inca 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. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5665>.
 - Rasmussen S.N., Bondesen S., Hvidberg E.F., Hansen S.H., Binder V., Halskov S., Flachs H. 5-aminosalicylic acid in a slow-release preparation: bioavailability, plasma level, and excretion in humans. *Gastroenterology*. 1982;83(5):10621070. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7117789/>.
 - Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U. et al. Third European Evidencebased Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(7):769784. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjx009>.
 - Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеев С.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита (проект). *Колопроктология*. 2020;2(19):8–38. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>.
 - 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>.
 - Römkens T.E., Kampschreur M.T., Drenth J.P., van Oijen M.G., de Jong D.J. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(11):2190–2198. <https://doi.org/10.1002/ibd.22939>.
 - Khatkov I.E., Parfenov A.I., Knyazev O.V., Mikhailyants G.S., Atroshchenko A.O., Ruchkina I.N. *Inflammatory bowel disease in the practice of physicians and surgeons*. Moscow: Vita-PRESS; 2017. 120 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29999936>.
 - М'Кона А.Е. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem. *Clinical Medicine Insights Gastroenterology*. 2013;6:33–47. <https://doi.org/10.4137/cgast.s12731>.
 - 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*. 2018;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
 - Knyazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V., Veselov A.V., Nikonov E.L. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2020;9(2):66–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166>.
 - Nikulina I.V., Zlatkina A.R., Belousova E.A., Rumyantsev V.G., Yurkov M.Yu. Evaluation of clinical and epidemiological indicators of inflammatory bowel diseases in the Moscow region. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1997;(2):67–71. (In Russ.)
 - Valuyskikh Ye.Yu., Svetlova I.O., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Maximov V.N., Voyevoda M.I. Clinical and genetic aspects of inflammatory bowel diseases. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2008;18(6):68–74. (In Russ.) Available at: https://old-gastro-j.ru/files/s11_1256909294.pdf.
 - Nikolaeva N.N., Chechetkina I.D., Nikolaeva L.V., Gigileva N.L. Epidemiology of ulcerative colitis and Crohn's disease in the Krasnoyarsk Territory. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2004;14(5S23):133. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32257612>.
 - 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04234.x>.
 - Baghaei A., Emami M.H., Adibi P., Tavakkoli H., Daghighzadeh 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. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_316_17.
 - Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.F., Allez M. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(10):991–1030. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>.
 - Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B.E., Reinisch W., Bemelman W., Bryant R.V. et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–1338. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233>.
 - Belousova E.A., Nikitina N.V., Tsodikova O.M. Treatment Of Mild To Moderate Ulcerative Colitis. *Farmateca = Pharmateca*. 2013;(2):42–46. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8718>.
 - 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(7):540–549. <https://doi.org/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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16625537/>.
 - 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23282747/>.
 - Feagan B.G., MacDonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000544. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076890/>.
 - Шапина М.В., Халиф И.Л. Use of 5-aminosalicylic acid for treatment of ulcerative colitis in different dosage modes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-44-50>.
 - D'Inca 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. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5665>.
 - Rasmussen S.N., Bondesen S., Hvidberg E.F., Hansen S.H., Binder V., Halskov S., Flachs H. 5-aminosalicylic acid in a slow-release preparation: bioavailability, plasma level, and excretion in humans. *Gastroenterology*. 1982;83(5):10621070. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7117789/>.
 - Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U. et al. Third European Evidencebased Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(7):769784. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjx009>.
 - Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseeva O.P., Alekseev S.A. et al. Clinical guide of russian association of gastroenterology and russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis (project). *Koloproktologiya = Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>.
 - 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>.
 - Römkens T.E., Kampschreur M.T., Drenth J.P., van Oijen M.G., de Jong D.J. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(11):2190–2198. <https://doi.org/10.1002/ibd.22939>.

References

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; профессор научно-образовательного отдела, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адила, д. 2; ведущий специалист ОМО по колопроктологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30; 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, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 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, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; kagramanova@me.com

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