

Сравнительная оценка эффективности монотерапии язвенного колита месалазином ММХ и комбинированной терапии непродолжительными месалазинами в ректальных формах

О.В. Князев^{1,2,3✉}, oleg7@bk.ru, А.В. Каграманова^{1,3}, А.А. Лищинская¹, А.Ф. Бабаян¹, Т.В. Шкурко^{2,3}, Б.А. Нанаева², И.А. Ли¹

¹ Московский клинический научный 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. Салая Адиля, д. 2

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, Большая Татарская ул., д. 30

Резюме

Введение. Согласно клиническим рекомендациям, лечение больных язвенным колитом (ЯК) осуществляется в виде комбинированной терапии месалазинами в ректальных формах.

Цель – провести сравнительное исследование эффективности лечения больных ЯК средней степени тяжести, получающих месалазин ММХ в качестве монотерапии и месалазины в комбинации с месалазинами для ректального применения.

Материалы и методы. Проведен сравнительный клинический анализ результатов лечения больных среднетяжелым ЯК, получающих месалазин ММХ в качестве монотерапии (1-я группа, 44 чел.) и месалазины в комбинации с месалазинами для ректального применения (микроклизмы, суппозитории) (2-я группа, 40 чел.).

Результаты и обсуждение. Через 2 нед. от начала терапии месалазином ММХ 95,0% пациентов 1-й группы ответили на терапию месалазином ММХ и продолжили лечение им в качестве монотерапии (без микроклизм и суппозитория). Во 2-й группе 97,2% пациентов ответили на терапию месалазином и продолжили лечение местными формами месалазинов – микроклизмами и суппозиториями. Через 12 нед. достигли клинической ремиссии 87,5% из 44 пациентов 1-й группы, ответивших на терапию месалазином ММХ, и 88,9% из 40 пациентов 2-й группы, ответивших на терапию месалазинами. Через 52 нед. сохраняли клиническую ремиссию 82,5% из 44 пациентов 1-й группы и 86,1% из 40 пациентов 2-й группы. Индекс Мейо снизился с $7,9 \pm 0,13$ до $2,4 \pm 0,4$ балла в 1-й группе и с $8,0 \pm 0,17$ до $2,3 \pm 0,2$ во 2-й. Статистически значимой разницы в уровне лабораторных показателей в группах через 12 и 52 нед. не было ($p > 0,05$).

Выводы. Наше исследование подтверждает, что постоянный регулярный прием пациентами с ЯК средней степени тяжести в качестве монотерапии месалазина ММХ в дозах, соответствующих клиническим рекомендациям, сопоставим по своей эффективности с комбинированной терапией непродолжительными месалазинами и местными формами месалазина.

Ключевые слова: месалазины, месалазин ММХ, приверженность, схема лечения, язвенный колит

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А., Бабаян А.Ф., Шкурко Т.В., Нанаева Б.А., Ли И.А.

Сравнительная оценка эффективности монотерапии язвенного колита месалазином ММХ и комбинированной терапии непродолжительными месалазинами в ректальных формах. *Медицинский совет*. 2022;16(14):96–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-96-106>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative evaluation of the effectiveness of monotherapy of ulcerative colitis with mesalazine MMX and combination therapy with non-prolonged mesalazines with rectal forms

Oleg V. Knyazev^{1,2,3✉}, oleg7@bk.ru, Anna V. Kagramanova^{1,3}, Albina A. Lishchinskaya¹, Anait F. Babaian¹, Tatiana V. Shkurko^{2,3}, Bella A. Nanaeva², Irina A. Li¹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, 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. According to clinical guidelines, the treatment of patients with ulcerative colitis (UC) is carried out as combination therapy with mesalazine in rectal forms.

The aim was to compare the effectiveness of treatment of moderate severity UC patients receiving mesalazine MMH as monotherapy and mesalazine in combination with mesalazine for rectal use.

Materials and methods. Comparative clinical analysis of the results of treatment of patients with moderate UC receiving mesalazine MMH as monotherapy (1st group, 44 patients) and mesalazine in combination with mesalazine for rectal use (microclysters, suppositories) (2nd group, 40 patients) was performed.

Results and discussion. After 2 weeks of therapy with mesalazine MMH, 95.0% of the 1st group patients responded to therapy with mesalazine MMH and continued treatment with it as monotherapy (without microclysters and suppositories). In Group 2, 97.2% of patients responded to mesalazine therapy and continued treatment with topical forms of mesalazine - microglia and suppositories. After 12 weeks, 87.5% of the 44 patients in Group 1 who responded to mesalazine MMH therapy and 88.9% of the 40 patients in Group 2 who responded to mesalazine therapy achieved clinical remission. After 52 weeks, 82.5% of 44 Group 1 patients and 86.1% of 40 Group 2 patients remained in clinical remission. The Meio index decreased from 7.9 ± 0.13 to 2.4 ± 0.4 points in group 1 and from 8.0 ± 0.17 to 2.3 ± 0.2 in group 2. There was no statistically significant difference in the level of laboratory indices between the groups after 12 and 52 weeks ($p > 0.05$).

Conclusion. Our study confirms that continuous regular administration of MMH mesalazine as monotherapy in doses according to the clinical guidelines is comparable in its effectiveness to combined therapy with non prolonged mesalazine and topical forms of mesalazine in patients with UC of moderate severity.

Keywords: adherence, mesalazines, mesalazine MMH, treatment scheme, ulcerative colitis

For citation: Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lishchinskaya A.A., Babaian A.F., Shkurko T.V., Nanaeva B.A., Li I.A. Comparative evaluation of the effectiveness of monotherapy of ulcerative colitis with mesalazine MMH and combination therapy with non-prolonged mesalazines with rectal forms. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):96–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-96-106>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки с обязательным вовлечением в процесс прямой кишки [1]. Воспалительные заболевания кишечника относятся к тяжелым заболеваниям терапевтического профиля, что обусловлено сомнительным прогнозом, рецидивирующим и непрерывным течением, развитием осложнений, требующих хирургического вмешательства [1].

Цели лечения пациентов с ЯК претерпели значительные изменения с момента разработки концепции treat to target (лечение до достижения цели). До появления концепции заживления слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) целью терапии ЯК был простой контроль таких симптомов, как общее самочувствие пациента, абдоминальная боль, ректальное кровотечение, частота стула [2]. В настоящее время концепция treat to target в соответствии с положением STRIDE-I (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease – выбор терапевтических целей при воспалительном заболевании кишечника) предполагает достижение не только клинической ремиссии, но также эндоскопическое заживление СОТК (индекс Мейо 0).

Первой линией терапии для ЯК легкого и среднетяжелого течения любой протяженности при первой атаке или рецидиве является назначение пероральных форм месалазина в максимальной терапевтической дозе в комбинации с ректальным месалазином для достижения ремиссии. Многочисленные исследования продемонстрировали преимущество различных форм месалазинов в сравнении с плацебо при лечении ЯК и их влияние на заживление СОТК [3–5].

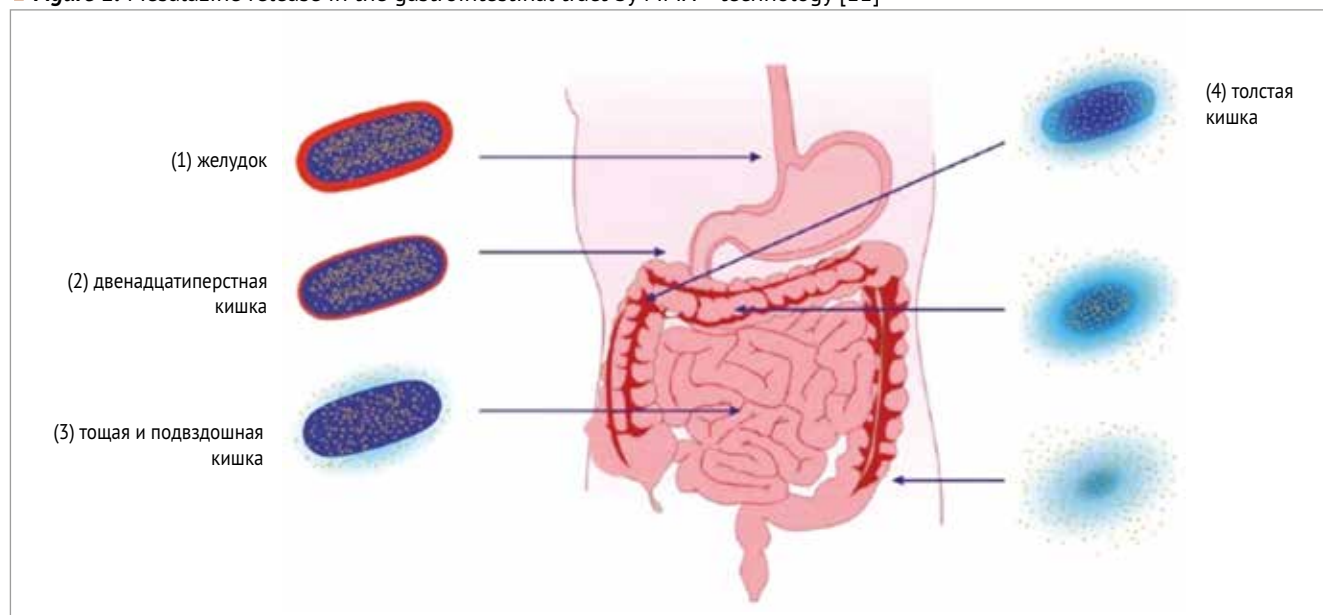
После достижения эндоскопической ремиссии с использованием месалазинов необходимо продолжать их прием для сохранения ремиссии. Поддерживающая терапия препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) превосходит плацебо [6]. В некоторых исследованиях было доказано, что для поддержания ремиссии следует использовать те же дозировки препаратов, которые использовались для индукции ремиссии, так как это приводит к поддержанию ее большей длительности [7, 8].

Основная задача пероральных форм – доставить максимальное количество активного противовоспалительного действующего вещества в воспаленные участки толстой кишки, так как достижение и поддержание ремиссии ЯК напрямую зависят от концентрации 5-АСК в СОТК [9]. К непродолжительным формам 5-АСК относятся таблетированные месалазины. Во избежание потери месалазина в верхних отделах желудочно-кишечного тракта эти препараты покрыты кишечнорастворимой оболочкой, растворяющейся при различных уровнях pH. Однако проблема доставки активного действующего вещества в прямую кишку при приеме системных месалазинов до сих пор существует.

Для обеспечения максимального терапевтического эффекта в просвете толстой кишки лекарственные формы месалазина непрерывно эволюционировали, появлялись новые, обеспечивавшие постоянный рост эффективности терапии воспалительных заболеваний кишечника, в том числе формы с замедленным высвобождением 5-АСК. Фармакологические технологии обеспечивают прицельную доставку месалазина к пораженному участку, поддерживают его высокую концентрацию на всем протяжении толстой кишки [10].

Для обеспечения данных целей создана мультиматриксная система (ММХ) доставки месалазина. ММХ-система – зарегистрированная торговая марка

- **Рисунок 1.** Высвобождение месалазина в желудочно-кишечном тракте по технологии MMX® [11]
 ● **Figure 1.** Mesalazine release in the gastrointestinal tract by MMX® technology [11]



Cosmo Technologies Ltd. (рис. 1) [11]. С ноября 2011 г. новый препарат месалазина с MMX-технологией доступен в Российской Федерации.

Месалазин MMX является препаратом, однократный прием которого обеспечивает пролонгированную доставку противовоспалительного вещества на всем протяжении толстой кишки [12]. Кислотоустойчивое покрытие [13, 14] предотвращает высвобождение лекарственного средства до тех пор, пока таблетка не попадает в среду с $\text{pH} \approx 7$, обычно достигаемого в терминальной подвздошной кишке [15].

Различные исследования доказали, что месалазин MMX превосходит плацебо в индукции клинической и эндоскопической ремиссии у больных ЯК [16–18]. С. Prantera et al. показали, что месалазин MMX и месалазин, не имеющий в структуре MMX, были одинаково эффективны и безопасны в качестве поддерживающей терапии в течение 1 года наблюдения [18].

В нашем предыдущем исследовании мы сравнили две группы больных ЯК с тотальным и левосторонним поражением толстой кишки: пациенты 1-й группы получали монотерапию месалазином MMX, а 2-й – комбинированную терапию месалазином MMX и месалазинами для местного применения (микроклизмы, суппозитории, ректальная пена). Эффективность месалазина MMX для индукции клинической и эндоскопической ремиссии у пациентов со среднетяжелым тотальным и левосторонним ЯК в обострении, а также для поддержания ремиссии в течение года в качестве монотерапии сопоставима по своей эффективности и безопасности с комбинированной терапией пероральным месалазином MMX и ректальными формами месалазина (микроклизмы, суппозитории) [19].

Эффективность комбинированной терапии ректальными и пероральными формами месалазина MMX оценивалась в недавнем исследовании A. Suoto et al. Авторы продемонстрировали, что комбинированная терапия

пероральным месалазином MMX и ректальным месалазином или только ректальными формами месалазина равнозначна в достижении клинической ремиссии у пациентов с ЯК в форме проктита. Однако комбинированная пероральная терапия месалазином MMX и ректальным месалазином связана с существенным снижением проксимального распространения заболевания по сравнению с применением только ректальных форм месалазина [20].

Отсутствуют клинические исследования, оценивающие эффективность комбинированной терапии (месалазин перорально и ректально) при изолированном проктите. Более того, эффективность месалазина MMX при проктите изолированно или в комбинации с топическим месалазином не изучалась.

В настоящее время отсутствуют сравнительные клинические исследования, оценивающие эффективность лечения больных ЯК с поражением средней степени тяжести, получающих месалазин MMX в качестве монотерапии и комбинацию системных непродолжительных месалазинов с ректальными формами месалазинов.

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова (ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ) был проведен сравнительный клинический анализ результатов лечения больных ЯК среднетяжелого течения,

получающих месалазин MMX в качестве монотерапии и пероральные месалазины в комбинации с месалазинами для местного применения (микрোকлизмы, суппозитории).

Диагноз ЯК установлен на основании колоноскопии, лучевых методов диагностики, гистологического исследования. Также исключены инфекционный генез и иные формы колита.

Было обследовано 44 больных ЯК, получавших месалазин MMX в качестве монотерапии (1-я группа), из них 20 (45,5%) мужчин и 24 (54,5%) женщины. Возраст пациентов составил от 18 до 66 года, в среднем $36,9 \pm 1,9$ года.

Эффективность терапии в 1-й группе сравнили с 40 больными ЯК (2-я группа), получавшими комбинированную терапию месалазинами *per os* и местно в виде суппозиторий, содержащих 1 г месалазина, или микро-

клизм, содержащих 2 г месалазина. Во 2-й группе было 17 (42,8%) мужчин и 23 (57,2%) женщины. Возраст пациентов составил от 19 до 62 лет, в среднем $34,3 \pm 1,8$ года.

Все больные ЯК – 84 (100,0%) чел. в обеих группах, включенные в исследование, – имели среднетяжелую степень заболевания, согласно критериям Truelove – Witts:

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

Основные демографические и клинико-лабораторные характеристики больных ЯК обеих групп представлены в *табл. 1*.

● **Таблица 1.** Характеристика больных язвенным колитом обеих групп и средние значения основных показателей активности воспалительного процесса в период обострения заболевания

● **Table 1.** Characteristics of patients with ulcerative colitis in both groups and average values of the main indices of inflammatory process activity during exacerbation of the disease

Показатель	1-й группа	2-й группа	p
Пол (мужчины/женщины), n (%), чел.	18 (45,0%) / 22 (55,0%)	16 (44,5%) / 20 (55,5%)	–
Возраст, лет	$36,9 \pm 1,9^*$	$34,3 \pm 1,8^*$	$> 0,05$
Длительность заболевания, лет	$5,2 \pm 0,6^*$ (2–7)	$4,8 \pm 0,4^*$ (2–12)	–
Характер течения			
Хроническое непрерывное течение, n (%)	6 (15,0%)	5 (19,4%)	$> 0,05$
Хроническое рецидивирующее течение, n (%)	34 (85,0%)	29 (80,6%)	$> 0,05$
Распространенность поражения			
Левосторонний колит, n (%)	15 (37,5%)	8 (22,2%)	$> 0,05$
Тотальный колит, n (%)	25 (62,5%)	28 (77,8%)	$> 0,05$
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический) до начала терапии, баллы	$7,9 \pm 0,13^*$	$8,0 \pm 0,17^*$	$> 0,05$
Индекс Мориски – Грина, баллы	$3,2 \pm 0,15^*$	$2,97 \pm 0,13^*$	$> 0,05$
Гемоглобин, г/л	$112,9 \pm 1,3^*$	$111,0 \pm 1,1^*$	$> 0,05$
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$11,9 \pm 0,45^*$	$12,4 \pm 0,48^*$	$> 0,05$
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	$453,6 \pm 15,3^*$	$447,7 \pm 15,8^*$	$> 0,05$
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	$22,2 \pm 0,98^*$	$22,4 \pm 1,0^*$	$> 0,05$
С-реактивный белок, мг/л	$15,5 \pm 0,9^*$	$15,3 \pm 1,0^*$	$> 0,05$
Сывороточное железо, мкмоль	$7,6 \pm 0,5^*$	$7,5 \pm 0,4^*$	$> 0,05$
Фекальный кальпротектин, мкг/г	$1188,2 \pm 69,2^*$	$1122,1 \pm 71,0^*$	$> 0,05$
Длительность ремиссии до момента включения в исследование			
< 12 месяцев	8 (20,0%)	6 (16,7%)	$> 0,05$
12–24 месяца	22 (55,0%)	16 (44,4%)	$> 0,05$
> 24 месяцев	10 (25,0%)	14 (38,9%)	$> 0,05$

* Среднее $\pm$ стандартная ошибка.

В финальный анализ исследования включено 40 (90,9%) пациентов с ЯК 1-й группы и 36 (90,0%) пациентов 2-й группы. Выбывшие пациенты отказались от дальнейшего исследования и наблюдения.

Лечебные мероприятия включали назначение лекарственных препаратов, психосоциальную поддержку и диету в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ЯК [21]. 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 [21]. Целью терапии являются достижение и поддержание ремиссии, профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции при прогрессировании процесса, а также развитии опасных для жизни осложнений [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;
- 2) достижение и поддержание клинической (стойкой) ремиссии на протяжении полугода и года после начала терапии;
- 3) отсутствие повторных госпитализаций по поводу обострения ЯК и колэктомии в течение года после начала терапии.

Через 2 нед. от начала терапии месалазинами клинический ответ и клиническая ремиссия оценивались по следующим показателям:

- исчезновении примеси крови в стуле;
- снижении частоты дефекаций до 3–4 раз в сутки и менее;
- необходимость назначения глюкокортикоидов (ГКС);
- снижение уровня анализируемых маркеров активности воспалительного процесса (СРБ, СОЭ, фекального кальпротектина (ФКП)), позволяющих продолжить терапию месалазинами и месалазином ММХ.

Вторичные конечные точки – количество пациентов, у которых сохранялась ремиссия за 52 нед. наблюдения по клинико-эндоскопическому индексу Мейо [22], уровню гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, общего белка, СРБ, сывороточного железа, ФКП, по лейкограмме, при этом интервал измерения показателей составлял 26 нед.

Частоту поддержания ремиссии вычисляли по количеству пациентов с ЯК, сохраняющих ремиссию в течение всего периода наблюдения от времени достижения ремиссии. Число рецидивов – их количество в год от момента включения пациентов, находящихся в ремиссии или до первого рецидива после индукции. Длительность поддержания ремиссии – количество дней от включения пациентов, находящихся в ремиссии, или от индукции ремиссии при активной стадии до первого рецидива.

Для поддержания ремиссии у пациентов ЯК рекомендуют различные схемы дозирования и приема пероральных препаратов 5-АСК, что отражено в руководствах по лечению ЯК. Доза месалазина, используемая в данном исследовании, соответствовала дозе, на которой была

достигнута или поддерживалась ремиссия заболевания. 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 клинко-диагностическом отделении ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ каждые 4 нед. до 12-й нед. включительно, затем каждые 12 нед.

В период наблюдения проводился анализ факторов приверженности к лекарственной терапии у больных ЯК. Оценку приверженности осуществляли с использованием оригинальной шкалы Мориски – Грина [23, 24]. Согласно тесту Мориски – Грина, приверженными считались пациенты, набравшие 4 балла, недостаточно приверженными – 3 балла, не приверженными лечению – 2 балла и менее [23].

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 статистической значимости различий между 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Положительная динамика наблюдалась к концу первой недели приема препарата месалазин ММХ у 38 (95,0%) из 40 пациентов 1-й группы, включенных в окончательный анализ, и 35 (97,2%) из 36 пациентов с ЯК 2-й группы, включенных в исследование. У пациентов уменьшилась частота стула, исчезла или уменьшилась примесь крови в кале. В анализах крови отмечались снижение СОЭ, уровня нейтрофильных лейкоцитов, СРБ, повышение уровня гемоглобина и сывороточного железа.

Через 2 нед. от начала терапии месалазином ММХ 38 (95,0%) из 40 пациентов 1-й группы ответили на терапию месалазином ММХ и продолжили лечение в качестве монотерапии (без микроклизм и суппозиториев).

Во 2-й группе 35 (97,2%) из 36 пациентов ответили на терапию месалазинами и продолжили лечение в комбинации с местными формами месалазинов – микроклизмами и суппозиториями в дозах, рекомендуемых национальными рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных ЯК. При полученном ответе терапию, направленную на купирование обострения ЯК, пролонгировали до 12 нед.

Через 4 нед. от начала терапии у всех больных ЯК, ответивших на терапию, независимо от степени выраженности воспалительного процесса и протяженности поражения кишки частота стула сократилась до 3–5 раз в сутки, исчезла примесь крови в стуле. В клинических

анализах крови большинство пациентов имели нормальные и субнормальные показатели. У 30% пациентов 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.

В период с 4-й по 12-ю нед. в 1-й группе 5 пациентов (12,5%) имели отрицательную динамику на фоне проводимой терапии. В связи с отсутствием положительной динамики, сохраняющейся кровавой диареей, анемией, лейкоцитозом, повышением уровня СРБ, СОЭ и прокальцитонина, ФКП пациентам были назначены ГКС по схеме в соответствии с клиническими рекомендациями [21]. Во 2-й группе пациентов, которым была назначена комбинированная терапия месалазинами, недостаточно ответили на лечение 4 пациента (11,1%).

Следует отметить, что все пациенты, которые не достигли ремиссии на фоне терапии месалазином ММХ, имели тотальное поражение толстой кишки и хронический непрерывный характер течения ЯК.

Трем пациентам была назначена терапия ГКС, при этом схема дозирования соответствовала клиническим рекомендациям, а двум пациентам, в связи с тем, что они уже имели несколько курсов терапии ГКС и иммуносупрессорами в анамнезе, начата с индукционного курса терапия генно-инженерными биологическими препаратами в дозах, соответствующих инструкции по применению.

За период наблюдения от 4 до 12 нед. от начала комбинированной терапии месалазинами среди пациентов 2-й группы потеря ответа на проводимую терапию также отмечена у 4 (11,1%) – им назначена терапия ГКС.

В течение последующих 14 нед. (включая 26-ю нед.) ни у одного из пациентов с ЯК 1-й и 2-й группы, ответивших на терапию, не была зафиксирована отрицательная динамика на фоне проводимой терапии.

На 34-й и 50-й нед. наблюдения у 2 (5,0%) из 35 пациентов 1-й группы, ответивших на терапию месалазином ММХ, произошло обострение заболевания: индекс Мейо повысился до 9 и 8 баллов соответственно, частота стула

увеличилась до 6–8 раз в сутки с примесью крови, гемоглобин снизился до 105 и 98 г/л, лейкоцитоз составил $13 \times 10^9/\text{л}$ и $11,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $545 \times 10^9/\text{л}$ и $432 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 32 и 44 мм/ч, СРБ 1 мг/л, сывороточное железо 5,8 и 6,3 мкмоль/л соответственно, уровень ФКП в обоих случаях составил $> 1800 \text{ мкг/г}$. Одному пациенту назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах, второму – терапия генно-инженерными биологическими препаратами.

У одного пациента во 2-й группе больных ЯК, ответивших на комбинированную терапию месалазинами, на 41-й нед. произошло обострение ЯК, в связи с чем ему также назначены ГКС. Индекс Мейо повысился до 10 баллов, частота стула до 8–12 раз в сутки с примесью крови, гемоглобин снизился до 101 г/л, лейкоциты $12 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $330 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 35 мм/ч, СРБ 24 мг/л, уровень ФКП составил $> 1800 \text{ мкг/г}$.

Таким образом, через 52 нед. в 1-й группе пациентов, получавших монотерапию мезалазином ММХ и ответивших на нее, клиническая ремиссия сохранялась у 33 (82,5%) больных ЯК; во 2-й группе пациентов, получавших комбинированную терапию мезалазинами и ответивших на нее, ремиссия сохранялась у 31 (86,1%) больного ЯК (относительный риск 1,315; 95% доверительный интервал 0,738–4,581, $p = 0,68$) (табл. 2).

Через 52 нед. мы провели интегрированный анализ клинических и лабораторных показателей на фоне противорецидивной и поддерживающей терапии больных ЯК. Поддерживающая фаза следовала через 12 нед. сразу после противорецидивной терапии. Индекс Мейо в группе пациентов снизился по сравнению с исходным и сохранялся в среднем на уровне 2,3–2,4 балла. Основные клинико-лабораторные показатели в целом оставались в пределах референсных значений. Динамика основных лабораторных показателей представлена в табл. 3.

Заживление слизистой оболочки толстой кишки. Большинство пациентов, достигших клинической ремиссии на 8-й и 12-й нед, также достигли заживления СОТК на 24-й нед. На 24-й нед. эндоскопическое исследование было проведено 18 (45,0%) пациентам из 1-й группы, у 12 (66,7%) была диагностирована эндоскопическая

● **Таблица 2.** Частота рецидивов в группах пациентов, получавших препараты 5-аминосалициловой кислоты в течение 12, 26 и 52 нед.

● **Table 2.** Frequency of relapses in the groups of patients treated with 5-aminosalicylic acid for 12, 26 and 52 weeks.

Время от начала лечения, нед.	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	35 (87,5%)	5 (12,5%)	32 (88,9%)	4 (11,1%)	1,143	0,282–4,632	0,852
26	35 (87,5%)	5 (12,5%)	32 (88,9%)	4 (11,1%)	1,143	0,282–4,632	0,852
52	33 (82,5%)	7 (17,5%)	31 (86,1%)	5 (13,9%)	1,315	0,378–4,581	0,68

Примечание. ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал.

- **Таблица 3.** Динамика клинико-лабораторных показателей в группах больных язвенным колитом через 52 нед.
 ● **Table 3.** Dynamics of clinical and laboratory parameters in the groups of patients with ulcerative colitis after 52 weeks.

Показатель	До начала терапии		Через 52 нед. терапии	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	7,9 ± 0,13	8,0 ± 0,17	2,4 ± 0,4	2,3 ± 0,2
Индекс Мориски – Грина, баллы	3,2 ± 0,15	2,97 ± 0,13	3,1 ± 0,19	2,4 ± 0,16*
Гемоглобин, г/л	112,9 ± 1,3	111,0 ± 1,1	120,0 ± 1,4	121,9 ± 1,7
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	11,9 ± 0,45	12,4 ± 0,48	7,6 ± 0,3	8,5 ± 0,3
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	453,6 ± 15,3	447,7 ± 15,8	294,5 ± 14,1	281,8 ± 10,5
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	22,2 ± 0,98	22,4 ± 1,0	15,7 ± 0,7	17,7 ± 1,1
С-реактивный белок, мг/л	15,5 ± 0,9	15,3 ± 1,0	6,9 ± 0,7	7,65 ± 0,6
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,6 ± 0,5	7,5 ± 0,4	13,8 ± 0,7	13,4 ± 0,7
Фекальный кальпротектин, мкг/г	1188,2 ± 69,2	1122,1 ± 71,0	407,7 ± 83,6	440,5 ± 83,4

* p = 0,006 между 1-й и 2-й группой через 52 нед.

ремиссия. На 52-й нед. обследовано 100% пациентов на предмет заживления СОТК (18 пациентам колоноскопия выполнялась повторно), и у 27 (67,5%) пациентов из 40 зафиксировано заживление СОТК (индекс Мейо 0–1). Таким образом, из 40 пациентов, которым была проведена колоноскопия, клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута у 33 (82,5%) больных ЯК.

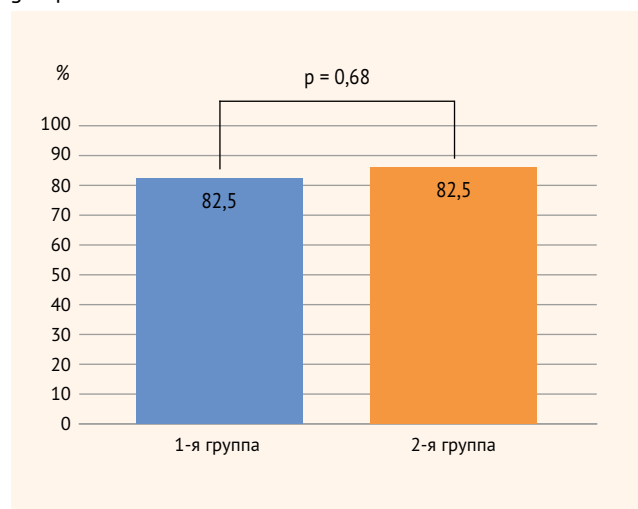
На 24-й нед. эндоскопическое исследование было проведено 16 (44,4%) пациентам из 2-й группы, у 10 (62,5%) была диагностирована эндоскопическая ремиссия. На 52-й нед. заживление СОТК оценивалось у 100% пациентов (16 пациентам колоноскопия выполнялась повторно), и у 23 (63,9%) пациентов из 36 зафиксировано заживление СОТК (индекс Мейо 0–1). Таким образом, из 36 пациентов, которым была проведена колоноскопия, клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута у 31 (86,1%) больного ЯК.

В нашем исследовании частота поддержания ремиссии на 52-й нед. у пациентов, принимающих пероральный месалазин ММХ в дозе 4,8 г/сут в качестве монотерапии, составила 82,5%, для комбинированной терапии месалазинами с местными формами месалазина – 86,1%. Было продемонстрировано отсутствие различия между группами в сохранении ремиссии в течение года (p = 0,68) (рис. 2).

За год наблюдения в обеих группах пациентов, ответивших на терапию месалазином ММХ и комбинированными месалазинами и достигших ремиссии, не было зафиксировано 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,

● **Рисунок 2.** Клиническая ремиссия в течение 52 нед. у пациентов обеих групп

● **Figure 2.** Clinical remission at 52 weeks in patients of both groups



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

Приверженность как фактор, влияющий на рецидив заболевания. Нами проведен анализ приверженности к терапии месалазином ММХ и системными и местными формами месалазинов. В период обострения ЯК показатели высокой приверженности к лекарственной терапии (4 балла по шкале Мориски – Грина) в обеих группах составили 85 и 83,3% соответственно. Следует отметить,

что средний балл по шкале Мориски – Грина в 1-й группе составил $3,2 \pm 0,15$ балла, во 2-й – $2,97 \pm 0,13$ балла, статистически значимой разницы отмечено не было.

При проведении повторного анкетирования для определения приверженности к лекарственной терапии ЯК через 52 нед. от включения пациентов в исследование выяснилось, что уровень высокой приверженности к лекарственной терапии снизился в 1-й группе до 45,0%, во 2-й – до 25,0%. Приверженность к монотерапии месалазином MMX была выше, чем к комбинированной терапии системными месалазинами и местными формами. Средние значения по шкале Мориски – Грина составили в 1-й группе $3,1 \pm 0,19$ балла и во 2-й – $2,4 \pm 0,16$ балла. Причем различия в степени приверженности к противорецидивной терапии между группами через год наблюдения были статистически значимыми ($p = 0,006$). Установлена сильная корреляционная зависимость между индексом Мейо и шкалой Мориски – Грина в 1-й группе больных ЯК через 52 нед. наблюдения ($r = -0,8926$; $p < 0,001$) и корреляционная зависимость средней силы между индексом Мейо и шкалой Мориски – Грина во 2-й группе больных ЯК через 52 нед. ($r = -0,667$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительные исследования различных месалазинов и форм месалазинов при ЯК порой противоречивы [25–28]. Одно из рандомизированных исследований показало преимущество ректальных форм месалазина по сравнению с пероральными у пациентов с проктитом, достигших ремиссии. С другой стороны, была описана схожая клиническая эффективность пероральных форм месалазина с ректальными у пациентов с ЯК в форме проктита [25]. М. Safdi et al. также показали, что комбинированная терапия пероральным и ректальным месалазином более эффективна, чем изолированное применение пероральной или ректальной терапии при дистальных формах ЯК легкого и среднетяжелого течения [27]. Эти противоречия могут быть связаны с многочисленными факторами, возможно, обусловленными не только методологией проведенных исследований. При этом нельзя не учитывать, что различные месалазины имеют оболочки, растворяющиеся в желудочно-кишечном тракте при различных уровнях pH.

Приведенные выше исследования касались давно и широко используемых таблетированных форм непродолжительных месалазинов. Однако способы доставки действующего вещества непрерывно эволюционируют, появлялись новые лекарственные формы, обеспечивающие постоянный рост эффективности терапии воспалительных заболеваний кишечника, в том числе формы с замедленным высвобождением 5-АСК [29].

В настоящее время осуществляется поиск оптимальных способов доставки лекарственного вещества в очаг воспаления, позволяющий увеличить концентрацию доставляемого вещества в нужном месте и блокировать его накопление в здоровых органах и тканях. Разработка технологии MMX® представляется важным шагом вперед в этом направлении.

Таблетки MMX с помощью специальной мультитриксной структуры способствуют более гомогенному и пролонгированному высвобождению месалазина в толстой кишке и особенно в дистальных отделах толстой кишки (включая прямую) по сравнению с другими формами месалазина, которые высвобождаются в основном в терминальном отделе подвздошной кишки и восходящей кишке [12, 30, 31].

Как мы указывали ранее, в исследовании С. Pranter et al. 2005 г. [18] месалазин MMX продемонстрировал равную эффективность с месалазином в ректальной форме в отношении индукции ремиссии у пациентов с ЯК. Однако пациенты, принимавшие месалазин MMX, имели большую приверженность к проводимой терапии, чем пациенты, получавшие месалазины в ректальной форме [18]. Это обстоятельство необходимо учитывать, ориентируясь на факторы высокой или низкой приверженности (пол, возраст, социальный статус, семейное положение и пр.) у пациентов с ЯК к рекомендуемой врачом терапии [32].

Несомненным фактором, влияющим на продолжительность ремиссии ЯК и риск возникновения рецидива заболевания, является приверженность пациента к лекарственной терапии. Она рассматривается как важная терапевтическая составляющая при многочисленных хронических заболеваниях, и низкая приверженность является фактором риска, который снижает эффективность терапии и повышает затраты на лечение, увеличивает частоту развития осложнений, ухудшает прогноз заболевания и жизни. В развитых странах отсутствие приверженности к терапии у пациентов с хроническими заболеваниями достигает 50%, а в развивающихся странах этот показатель гораздо выше [32, 33]. Третий Европейский консенсус по диагностике и лечению ЯК указывает на то, что решающий фактор, связанный с риском рецидива заболевания, – приверженность к терапии [34].

Большинство исследований, в которых оценивалась приверженность к лекарственной терапии пациентов с ЯК, сосредоточены на препаратах 5-АСК. Авторы сообщали об отсутствии приверженности у 9,5–65% пациентов с ЯК [35–38] к данному виду терапии. В нашем исследовании приверженность к проводимой лекарственной терапии в период обострения заболевания оказалась достаточно высокой в обеих группах – более 80%. Однако в период ремиссии заболевания степень приверженности к лекарственной терапии снизилась до 40 и 25% соответственно, но была достоверно выше в 1-й группе пациентов с ЯК. Это свидетельствует о том, что пациентам в период ремиссии заболевания комфортнее принимать минимальное количество таблеток без использования ректальных форм.

ВЫВОДЫ

Наше исследование подтверждает данные многих авторов о том, что регулярный постоянный (пожизненный) прием месалазина MMX в дозах, соответствующих клиническим рекомендациям, у пациентов с левосторонним и тотальным ЯК средней степени тяжести в течение

года в качестве монотерапии сопоставим по своей эффективности по основным конечным точкам с комбинированной терапией непролонгированными месалазинами и местными формами месалазина (микрোকлизмы, ректальная пена, суппозитории).

По результатам нашего исследования можно сделать вывод, что монотерапия месалазином MMX обеспечивает достижение и поддержание ремиссии в течение года наблюдения без применения местных месалазинов. Некоторые исследования демонстрируют преимущество эффективности месалазина MMX перед непролонгированными месалазинами [16]. Однако мы считаем, что необходимо продолжить многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования для достоверной

сравнительной оценки эффективности месалазина MMX, непролонгированных и пролонгированных месалазинов, а также их возможных комбинаций в пероральных и ректальных формах.

Проведенный анализ данных о приверженности к лекарственной терапии пациентов с ЯК доказал свою важность, поскольку приверженность к пожизненно назначаемой фармакотерапии играет значимую роль в достижении и поддержании ремиссии заболевания, а форма и способ доставки лекарственного вещества имеют существенное значение для больных ЯК.

Поступила / Received 04.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2022

Принята в печать / Accepted 30.05.2022



Список литературы / References

- 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. 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 a therapist and surgeon*. Moscow: Vita-Press; 2017. 120 p. (In Russ.)
- 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>.
- Travis S.P., Stange E.F., Lémann M., Oresland T., Bemelman W.A., Chowers Y. et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008;2(1):24–62. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2007.11.002>.
- Ford A.C., Achkar J.P., Khan K.J., Kane S.V., Talley N.J., Marshall J.K., Moayyedi P. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):601–616. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.67>.
- Ham M., Moss A.C. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5(2):113–123. <https://doi.org/10.1586/ecp.12.2>.
- Wang Y., Parker C.E., Feagan B.G., MacDonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD000544. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000544.pub4>.
- Kruis W., Jonaitis L., Pokrotnieks J., Mikhalova T.L., Horynski M., Bätovský M. et al. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(3):313–322. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04537.x>.
- Nagahori M., Kochi S., Hanai H., Yamamoto T., Nakamura S., Omuro S. et al. 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. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0604-y>.
- D'Incà R., Paccagnella M., Cardin R., Pathak S., Baldo V., Giron M.C., Sturniolo G.C. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5665–5670. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5665>.
- 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(1):62–72. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0087-5>.
- Nardelli S., Pisani L.F., Tontini G.E., Vecchi M., Pastorelli L. MMX® technology and its applications in gastrointestinal diseases. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(7):545–552. <https://doi.org/10.1177/1756283X17709974>.
- Brunner M., Greinwald R., Kletter K., Kvaternik H., Corrado M.E., Eichler H.G., Müller M. Gastrointestinal transit and release of 5-aminosalicylic acid from 153Sm-labelled mesalazine pellets vs. tablets in male healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(9):1163–1169. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01564.x>.
- Prantera C., Viscido A., Biancone L., Francavilla A., Giglio L., Campieri M. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMX. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(5):421–427. <https://doi.org/10.1097/01.mib.00001158386.25660.1e>.
- Fiorino G., Fries W., De La Rue S.A., Malesci A.C., Repici A., Danese S. New drug delivery systems in inflammatory bowel disease: MMX and tailored delivery to the gut. *Curr Med Chem*. 2010;17(17):1851–1857. <https://doi.org/10.2174/09298671079111170>.
- Lichtenstein G.R., Kamm M.A., Boddu P., Gubergits N., Lyne A., Butler T. et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):95–102. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.10.025>.
- 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. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.011>.
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03361.x>.
- Prantera C., Kohn A., Campieri M., Caprioli R., Cottone M., Pallone F. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04117.x>.
- Князев О.В., Каграманова А.В., Лишинская А.А. Оценка эффективности терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином MMX. *Медицинский совет*. 2021;5(5):113–123. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-113-123>.
- Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lishchinskaya A.A. Evaluation of the efficacy of MMX mesalazine therapy for moderate ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;5(5):113–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-113-123>.
- Cuomo A., Sgambato D., DAuria 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. <https://doi.org/10.1159/000485614>.
- 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. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.
- 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. *Koloproktologiya*. 2019;18(4):7–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.
- 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>.
- Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>.
- Trindade A.J., Ehrlich A., Kornbluth A., Ullman T.A. Are your patients taking their medicine? Validation of a new adherence scale in patients with inflammatory bowel disease and comparison with physician perception of adherence. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(2):599–604. <https://doi.org/10.1002/ibd.21310>.
- Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A., Ferretti M., Brignola C., Miglioli M., Campieri M. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(1):93–97. <https://doi.org/10.1007/BF02236902>.

26. Kam L., Cohen H., Dooley C., Rubin P., Orchard J. A comparison of mesalazine suspension enema and oral sulfasalazine for treatment of active distal ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(7):1338–1342. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8677990/>.
27. Safdi M., DeMicco M., Sninsky C., Banks P., Wruble L., Deren J. et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(10):1867–1871. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9382054/>.
28. Richter J.M., Arshi N.K., Oster G. Oral 5-aminosalicylate, mesalazine suppository, and mesalazine enema as initial therapy for ulcerative proctitis in clinical practice with quality of care implications. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;6928710. <https://doi.org/10.1155/2016/6928710>.
29. Brunner M., Lackner E., Exler P.S., Fluiter H.C., Kletter K., Tschurlovits M. et al. 5-aminosalicylic acid release from a new controlled-release mesalazine formulation during gastrointestinal transit in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(1):137–144. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02721.x>.
30. Wilding I.R., Behrens C., Tardif S.J., Wray H., Bias P., Albrecht W. Combined scintigraphic and pharmacokinetic investigation of enteric-coated mesalazine micropellets in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(9):1153–1162. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01558.x>.
31. Sciarretta G., Furno A., Mazzone M., Ferrieri A., Malaguti P. Scintigraphic study of gastrointestinal transit and disintegration sites of mesalazine tablets labeled with technetium-99m. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28(9):783–785. <https://doi.org/10.3109/00365529309104009>.
32. Парфенов А.И., Князев О.В., Бабаян А.Ф., Каграманова А.В. Низкая приверженность лечению – слабое звено в цепи проблем язвенного колита. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1419–1427. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201172>.
33. Parfenov A.I., Knyazev O.V., Babayan A.F., Kagramanova A.V. Low adherence to treatment is a weak link in the problems of ulcerative colitis. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(12):1419–1427. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201172>.
34. Chowdhury R., Khan H., Heydon E., Shroufi A., Fahimi S., Moore C. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2940–2948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd295>.
35. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(7):769–784. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009>.
36. Kane S.V., Cohen R.D., Aikens J.E., Hanauer S.B. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalazine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(10):2929–2933. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04683.x>.
37. Loftus E.V. Jr. A practical perspective on ulcerative colitis: patients' needs from aminosalicylate therapies. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(12):1107–1113. <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000235831.01682.8d>.
38. Moody G.A., Jayanthi V., Probert C.S., Mac Kay H., Mayberry J.F. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8(12):1179–1183. <https://doi.org/10.1097/00042737-199612000-00009>.
39. Shale M.J., Riley S.A. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(2):191–198. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01648.x>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Каграманова А.В., Князев О.В.**

Написание текста – **Каграманова А.В., Князев О.В.**

Сбор и обработка материала – **Каграманова А.В., Лишинская А.А., Бабаян А.Ф., Нанаева Б.А.**

Обзор литературы – **Шкурко Т.В., Каграманова А.В.**

Редактирование – **Шкурко Т.В., Ли И.А.**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Anna V. Kagramanova, Oleg V. Knyazev**

Text development – **Anna V. Kagramanova, Oleg V. Knyazev**

Collection and processing of material – **Anna V. Kagramanova, Albina A. Lishchinskaya, Anait F. Babaian, Bella A. Nanaeva**

Literature review – **Tatiana V. Shkurko, Anna V. Kagramanova**

Editing – **Tatiana V. Shkurko, Irina A. Li**

Информация об авторах:

Князев Олег Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научный 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 Адия, д. 2; ведущий специалист организационно-методического отдела по колопроктологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, Большая Татарская ул., д. 30; <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>; SPIN-код: 3268-0360; oleg7@bk.ru

Каграманова Анна Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ведущий специалист организационно-методического отдела по колопроктологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, Большая Татарская ул., д. 30; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>; SPIN-код: 4086-6745; kagramanova@me.com

Лишинская Альбина Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>; SPIN-код: 9369-9674; albina@inbox.ru

Бабаян Анаит Фахрадовна, врач-гастроэнтеролог отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0001-7838-1016>; wonderfulheart@yandex.ru

Шкурко Татьяна Всеволодовна, к.м.н., руководитель научно-организационного отдела, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адия, д. 2; заместитель генерального директора Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России»; руководитель организационно-методического отдела по колопроктологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, Большая Татарская ул., д. 30; <https://orcid.org/0000-0002-7502-2437>; SPIN-код: 9073-3362; shkurkotania@yandex.ru

Нанаева Белла Александровна, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адия, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1697-4670>; SPIN-код: 6336-3049; nanaeva1987@mail.ru

Ли Ирина Алексеевна, д.м.н., главный врач, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-9508-7502>; SPIN-код: 6336-3049; i.li@mknc.ru

Information about the authors:

Oleg V. Knyazev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Professor of the Scientific and Educational Department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; Leading Specialist of the Organizational and Methodological Department for Coloproctology, Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>; oleg7@bk.ru

Anna V. Kagramanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Leading Specialist of the Organizational and Methodological Department for Coloproctology, Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>; kagramanova@me.com

Albina A. Lishchinskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>; lalbina@inbox.ru

Anait F. Babaian, Gastroenterologist, Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7838-1016>; wonderfulheart@yandex.ru

Tatiana V. Shkurko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Organizational Department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; Deputy General Director of the All-Russian Public Organization "Association of Coloproctologists of Russia"; Head of the Organizational and Methodological Department for Coloproctology, Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7502-2437>; shkurkotania@yandex.ru

Bella A. Nanaeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Gastroenterology, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1697-4670>; nanaeva1987@mail.ru

Irina A. Li, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9508-7502>; i.li@mknc.ru