

Лечение легких и среднетяжелых форм язвенного колита: возможности месалазина

Е.Ю. Ломакина , <https://orcid.org/0000-0002-7703-8328>, kate-den@bk.ru,
М.В. Тебердиева, <https://orcid.org/0000-0001-9083-2617>, mteberdieva96@mail.ru
Ю.М. Бузунова, <https://orcid.org/0009-0005-4316-8086>, krasnovaulia@mail.ru
Е.А. Белоусова, <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>, eabelous@yandex.ru

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Резюме

В статье уточняется ниша и принципы выбора препаратов месалазина, а также подбор дозы препарата при лечении легкого и среднетяжелого распространенного (левостороннего и тотального) язвенного колита (ЯК). Тактика лечения более тяжелых форм ЯК и лечение дистальных форм (проктита) здесь не рассматриваются. Изложены современные представления по использованию препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) при легком и среднетяжелом активном ЯК для индукции и поддержания ремиссии. Приводятся принципы использования препарата, сравниваются отечественные и международные клинические рекомендации по дозам месалазина. Сделан акцент на важности высокодозной терапии месалазином (≥ 4 г/день), что позволяет достичь целей, поставленных стратегией Treat-to-Target (T2T) с достижением клинической и эндоскопической ремиссии. Приводятся данные метаанализов и сравнительных исследований, демонстрирующих одинаковую эффективность разных форм месалазина в лечении ЯК. Обращено внимание на выбор оптимального препарата, энтеросолюбидное покрытие которого состоит из двух типов эудрагита (L + S-эудрагит), в отличие от месалазинов с однотипным покрытием (только L или только S). Двойное эудрагитное (L + S) pH-зависимое покрытие таблеток месалазина растворяется в терминальном отделе подвздошной кишки, в слепой и частично в правой половине ободочной кишки при значениях pH = 6–7,5, тогда как препараты с покрытием только L или только S действуют в более узком интервале pH. Клиническая эффективность месалазина напрямую зависит от его внутрипросветной концентрации, определяющейся количеством высвободившегося препарата в соответствии с уровнем pH в просвете кишки. Двойное эудрагитное покрытие позволяет перекрыть весь спектр pH в подвздошной и толстой кишке. В работе приведены данные из отечественной клинической практики, подтверждающие положения Кокрейновского метаанализа о сопоставимой эффективности разных месалазинов в отношении поставленных целей: достижения ремиссии и снижения уровня фекального кальпротектина. Кроме того, демонстрируется высокая частота достижения клинической ремиссии (более 80% через 48 нед. лечения) при применении месалазина с двойным покрытием (L + S).

Ключевые слова: 5-аминосалициловая кислота, аминосалицилаты, воспалительные заболевания кишечника, энтеросолюбидное покрытие, эудрагит L, эудрагит S, pH-зависимое высвобождение, стратегия T2T

Для цитирования: Ломакина ЕЮ, Тебердиева МВ, Бузунова ЮМ, Белоусова ЕА. Лечение легких и среднетяжелых форм язвенного колита: возможности месалазина. *Медицинский совет*. 2024;18(15):182–189. <https://doi.org/10.21518/ms2024-446>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of mild and moderate forms of ulcerative colitis: the possibilities of mesalazine

Ekaterina Yu. Lomakina , <https://orcid.org/0000-0002-7703-8328>, kate-den@bk.ru,
Maryana V. Teberdieva, <https://orcid.org/0000-0001-9083-2617>, mteberdieva96@mail.ru
Yulia M. Buzunova, <https://orcid.org/0009-0005-4316-8086>, krasnovaulia@mail.ru
Elena A. Belousova, <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>, eabelous@yandex.ru

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

The article indicates the specific niche and principles for choosing mesalazine formulations, and the selection of a dose for the treatment of mild to moderate extensive (left-sided and total) ulcerative colitis (UC). It doesn't consider any approaches to the treatment of more severe UC or distal UC (proctitis). The current concepts on the use of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) formulations to induce and maintain remission in mild to moderate active UC are discussed. The principles for drug administration and a comparative analysis of domestic and international mesalazine dosing recommendations are provided. The guidelines place special emphasis on the importance of high-dose mesalazine therapy (≥ 4 g/day), which allows to achieve the targets set by the Treat-to-target (T2T) strategy and to reach the clinical and endoscopic remission. The evidence from meta-analyses and comparative studies demonstrating the same efficacy of different forms of mesalazine in the treatment of UC are presented. Attention is drawn to the choice of the optimal drug with enteric coating that consists of two types of Eudragit (Eudragit L and

Eudragit S) in contrast to mesalazine formulations with one and the same type of coating (only L or only S). The double Eudragit (L + S) pH-dependent coating of mesalazine tablets dissolves in the terminal ileum, cecum and partially in the right half of the colon at pH 6–7.5, while formulations coated with only L or S dissolve at a narrower pH range. The clinical efficacy of mesalazine directly depends on its intraluminal concentration that is determined by the amount of the released drug according to the pH level in the intestinal lumen. The double Eudragit coating allows to cover the entire pH range in the ileum and colon. The paper presents evidence from the domestic clinical practice that confirms the Cochrane meta-analysis statements on the comparable efficacy of different mesalazine formulations concerning the targets to reach remission and reduce the level of fecal calprotectin. In addition, a high incidence of clinical remissions (more than 80% at 48 weeks of treatment) on double coated (L + S) mesalazine is demonstrated.

Keywords: 5-aminosalicylic acid, aminosalicilates, inflammatory bowel disease, enteric coating, Eudragit L, Eudragit S, pH-dependent release, Treat-to-Target strategy

For citation: Lomakina EYu, Teberdieva MV, Buzunova YuM, Belousova EA. Treatment of mild and moderate forms of ulcerative colitis: the possibilities of mesalazine. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):182–189. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-446>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание с поражением толстой кишки, при котором иммунное воспаление локализуется преимущественно в слизистой оболочке. Особенности ЯК являются диффузный характер воспаления, в отличие от болезни Крона, и обязательное вовлечение в воспалительный процесс прямой кишки [1]. Несмотря на достаточно широкий спектр лекарственной терапии, лечение ЯК остается сложной проблемой. Даже при его легких формах далеко не всегда удается достичь поставленных целей.

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Цели лечения в настоящее время определяются стратегией Treat-to-Target (T2T) на основании инициативы по выбору терапевтических целей для воспалительных заболеваний кишечника (STRIDE), предложенной Международной организацией по изучению ВЗК (IOIBD) [2]. Согласно этой стратегии, целью терапии ЯК является достижение и поддержание долгосрочной бесстероидной ремиссии, определяемой по клиническим и эндоскопическим критериям. Дополнительным перспективным критерием может быть улучшение гистологической картины, оцениваемой прежде всего по исчезновению нейтрофильных лейкоцитов в биоптате слизистой оболочки толстой кишки. Наличие и количество нейтрофилов в биоптате отражает активность воспаления, а лабораторным эквивалентом этой активности может служить уровень фекального кальпротектина (ФК), поскольку именно нейтрофилы синтезируют этот белок. Поэтому нормализация уровня ФК также относится к обязательным, причем достаточно быстрым (краткосрочным и среднесрочным) целям лечения ЯК. Именно в таком ключе цели лечения ЯК отражены в новых российских клинических рекомендациях по ЯК [1].

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА ТЕРАПИИ

С нашей точки зрения, для достижения поставленных целей и успешного лечения ЯК необходимо соблюдать как минимум два основных принципа.

Принцип первый: адекватная оценка заболевания

Основные клинические характеристики ЯК включают протяженность поражения в толстой кишке в соответствии с Монреальской классификацией: проктит, левосторонний колит, тотальный колит [3] и тяжесть течения атаки, которая в большинстве случаев определяется по критериям Truelove – Witts [4]: легкий, среднетяжелый, тяжелый ЯК (табл. 1). Необходимо также учитывать активность воспаления по эндоскопической картине. Следует отметить, что проктосигмоидит включен в понятие левостороннего ЯК, а тотальный колит включает и субтотальное поражение ободочной кишки проксимальнее левого изгиба [1].

Тяжелая атака определяется количеством критериев дополнительно к частоте стула 6 и более раз (тахикардия и/или лихорадка, и/или уровень СРБ/СОЭ). Количество дополнительных критериев коррелирует с частотой колющих болей в период текущей атаки [4]. В российских клинических рекомендациях указанные критерии дополнены уровнем альбумина сыворотки, который при легкой атаке остается в пределах нормы, при ЯК средней тяжести отмечается небольшое снижение, а при тяжелой атаке критическим для принятия решений о дальнейшей тактике является уровень альбумина 27 г/л [1]. Для адекватной оценки состояния слизистой оболочки чаще всего используется эндоскопическая шкала, предложенная Schroeder, оценивающая каждый эндоскопический

● **Таблица 1.** Тяжесть атаки язвенного колита согласно критериям Truelove – Witts

● **Table 1.** Severity of ulcerative colitis flare-up based on the Truelove and Witts' severity index

Показатель	Легкая атака	Среднетяжелая атака	Тяжелая атака
Частота стула с кровью в сутки	<4	≥4, если:	≥6 и:
ЧСС в 1 минуту	<90 уд/мин	≤90 уд/мин	>90 уд/мин или
Температура	<37,5 °C	≤37,8 °C	>37,8 °C или
Гемоглобин	>115 г/л	≥105 г/л	<105 г/л или
СОЭ или СРБ	≤20 мм/ч Норма	≤30 мм/ч ≤30 мг/л	>30 мм/ч или >30 мг/л

признак в баллах [5]. Эта шкала также включена в отечественные клинические рекомендации (табл. 2).

Тактика лечения определяется прежде всего этими характеристиками болезни. Кроме того, учитывается еще ряд параметров: возраст больного, возраст начала заболевания (меньше 40 и старше 65 лет на момент установления диагноза), характер течения (острый, рецидивирующий или непрерывный), ответ на глюкокортикоиды (стероидрезистентность или стероидозависимость), наличие осложнений, факторы неблагоприятного прогноза ЯК, наличие внекишечных проявлений, уровень суррогатных маркеров воспаления (ФК и СРБ) [1, 6–10]. Однако приоритетными для выбора терапии остаются протяженность, тяжесть и эндоскопическая активность ЯК. Выбор терапии ЯК определяется выраженностью и комбинацией указанных параметров.

Принцип второй: на основании адекватной оценки заболевания выбор оптимального препарата или комбинации препаратов

В соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями для лечения легкой и средне-тяжелой атаки ЯК в первой линии терапии используются препараты 5-АСК (месалазин, сульфасалазин) [1, 6, 11, 12].

Хотя сульфасалазин по-прежнему не утратил своего значения и его эффективность не уступает эффективности месалазина в индукции ремиссии ЯК, в связи с высокой токсичностью препарата и необходимостью длительной (или пожизненной) поддерживающей противорецидивной терапии приоритет отдается препаратам на основе месалазина как наиболее безопасным. Месалазин остается препаратом выбора при атаке ЯК легкой/средней тяжести для индукции и поддержания ремиссии с применением препарата как перорально, так и ректально, оптимально в виде комбинации этих форм [1, 6, 11, 12].

Месалазин обладает локальной противовоспалительной активностью. Механизм его действия обусловлен ингибированием фермента 5-липоксигеназы, которая катализирует в слизистой оболочке толстой кишки синтез лейкотриенов – мощных медиаторов воспаления липидного происхождения. Помимо того, от активности этого фермента зависит синтез эйкозапентаеновых кислот, стимулирующих диарею. Также под действием месалазина ингибируется синтез простагландинов и провоспалительных цитокинов. Кроме того, месалазин тормозит миграцию и дегрануляцию нейтрофилов, а также секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами. Предполагается, что у месалазина существует

- **Таблица 2.** Классификация язвенного колита в зависимости от эндоскопической активности
- **Table 2.** Classification of ulcerative colitis according to the ulcerative endoscopic score of activity

0 баллов	1 балл (минимальная активность)	2 балла (умеренная активность)	3 балла (выраженная активность)
Норма или неактивное заболевание	Легкая гиперемия, смазанный сосудистый рисунок. Легкая контактная ранимость	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, умеренная контактная ранимость, эрозии	Спонтанная ранимость, изъязвления

антибактериальный эффект против некоторых кокков и кишечной палочки, что реализуется в толстой кишке [13].

Для достижения наилучшего результата важен выбор достаточной дозы месалазина, которая создает в толстой кишке необходимую концентрацию препарата для блокирования воспаления. При этом указаний на то, какая именно должна быть концентрация препарата в слизистой оболочке для достижения ремиссии, в настоящее время не существует. Тем не менее считается, что эффективность 5-АСК при ЯК определяется степенью доставки препарата в воспаленную область, т. е. концентрацией. Предполагается, что различия в структуре разных месалазинов влияют на доставку препарата к месту назначения. Так, в японском исследовании измеряли концентрации 5-АСК и ее метаболита N-ацетилмесаламина (Ac-5-ASA) в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки у пациентов ЯК на фоне приема месалазинов с разным структурным покрытием (рН-зависимым и время-зависимым). Было показано, что при лечении препаратом с рН-зависимой формулой (эудрагитным покрытием) концентрация 5-АСК в слизистой оболочке была выше, чем при лечении препаратом с время-зависимой формулой (этилцеллюлозным покрытием). При этом концентрация метаболита Ac-5-ASA, наоборот, была выше при применении препарата с этилцеллюлозным покрытием. Такие неоднозначные результаты сложно трактовать, но, на наш взгляд, это говорит о том, что препараты с этилцеллюлозным покрытием метаболизируются быстрее. Кроме того, было показано, что при более низкой активности воспалительного процесса концентрация 5-АСК в слизистой выше [14]. Похожие исследования с разными препаратами месалазина также показали, что структура покрытия может влиять на концентрацию препарата в слизистой толстой кишки [15, 16]. Теоретически это говорит о том, что дозу месалазина нужно выбирать в соответствии с его накоплением в слизистой кишке, но практически это пока недостижимо.

В Кохрейновском метаанализе было показано, что при применении препаратов месалазина с разными формулами защитного покрытия достигается сходный результат. Таким образом, существующая дискуссия о различной эффективности месалазинов в зависимости от варианта защиты и распределения препарата в толстой кишке клинически пока не нашла подтверждения. Делается вывод, что больных ЯК, не ответивших на 5-АСК и не достигших ремиссии, переводить на другие препараты этого же класса, но с другой формулой защиты нецелесообразно [17]. Одно из исследований с попыткой показать преимущество более высокой дозы месалазина в индукции ремиссии ЯК с точки зрения увеличения концентрации препарата в толстой кишке не увенчалось успехом: 3,2 г/день однократно против 0,8 г/день, разделенных на два приема, не показало более высокой эффективности [18].

По вопросу выбора дозы в клинических рекомендациях разных стран существуют некоторые различия. Так, Американская ассоциация гастроэнтерологов (AGA) рекомендует для индукции ремиссии начинать лечение со стандартной дозы 2–3 г/день и в случае недостаточного ответа увеличивать ее ≥ 3 г/день [11]. В британских рекомендациях высокой (максимальной) дозой считается 4–4,8 г/день [12].

Европейская организация по изучению воспалительных заболеваний кишечника (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO) для индукции ремиссии рекомендует месалазин в дозе ≥ 2 г/сут при ЯК легкой и средней степени тяжести [6], основывая выбор указанной дозы на результатах Кохрейновского метаанализа (54 исследования, в которых в общей сложности было 9 612 участников), где показано, что доза, более высокая, чем 2 г/день, демонстрирует похожее действие [17]. Однако отмечается низкий уровень доказательности по этому вопросу, что обусловлено неоднородностью рандомизированных и когортных исследований при сравнении их в метаанализах [6, 17]. Тот же метаанализ указывает, что значимой разницы в частоте нежелательных явлений (НЯ), включая нефротоксичность, при использовании высоких доз не отмечено [17]. Следует отметить, что в международных рекомендациях существует формулировка *mild-to-moderate ulcerative colitis*, что означает «от легкой до среднетяжелого язвенного колита», т. е. для легкой атаки и для среднетяжелой атаки рекомендуется одинаковая доза. Надо, однако, понимать, что такая формулировка теоретически подразумевает возможность повышения дозы, но это остается на усмотрение лечащего врача. Интересно, что консенсус экспертов Среднего Востока, опубликованный в 2023 г., совместил все эти разногласия в своих положениях и предлагает использовать дозу 5-АСК от 2 до 4,8 г/день в комбинации с ректальным применением 5-АСК для индукции ремиссии, указывая при этом, что доза более 4 г не повышает риска НЯ [19].

Отечественные клинические рекомендации 2023 г. отражают точку зрения, не полностью сходную с международными позициями. Пациентам с левосторонним и тотальным ЯК при легкой или среднетяжелой атаке для индукции ремиссии рекомендуется месалазин внутрь (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в максимальных терапевтических дозах (в соответствии с инструкциями по применению) в комбинации с месалазином в клизмах 4 г/сут. Отметим, что эти рекомендации справедливы как для первой атаки ЯК, так и для пациентов с рецидивом, ранее ответивших на препараты 5-АСК [1]. В реальной практике часто при легком ЯК назначают дозу 3–3,6 г/сут, а при среднетяжелом – 4–4,8 г/сут, что не противоречит рекомендациям, но доза 2 г/сут для индукции ремиссии в российских рекомендациях не фигурирует.

Что касается комбинированной терапии пероральными и ректальными формами месалазина, то она считается более эффективной, чем пероральная монотерапия, для индукции ремиссии при распространенном (левостороннем и тотальном) ЯК. Это положение отражено во всех клинических рекомендациях, и противоречий по этому поводу нет [1, 6, 11, 12, 19], хотя рекомендации по дополнительному ректальному введению препаратов, как правило, снижают приверженность пациентов к лечению. Возможность ректального применения клизм вместе с приемом месалазина внутрь объясняется тем, что концентрация препарата в толстой кишке при пероральном приеме самая высокая в проксимальных отделах кишки и может снижаться по направлению к дистальным отделам. Тем не менее и для этого положения есть некоторые оговорки. В частности, комбинированная схема не

«рекомендуется», а «предлагается». Это обусловлено слабой степенью рекомендаций и доказательствами низкого уровня [6].

Важным утверждением для выбора тактики лечения ЯК является тот факт, что все препараты месалазина равны по эффективности и не отличаются по частоте НЯ, что отражено в рекомендациях ECCO и вышеуказанном Кохрейновском метаанализе [6, 17]. При сопоставимой эффективности выбор препарата определяется предпочтениями пациента, стоимостью, доступностью на рынке, кратностью приема и национальными рекомендациями.

Что касается поддержания ремиссии, то интересные данные были получены в другом Кохрейновском метаанализе [20]. Целью было оценить эффективность, дозозависимый ответ и безопасность пероральных препаратов 5-АСК по сравнению с плацебо, сульфасалазином и другими 5-АСК (балсалазидом и олсалазином) и сравнить эффективность и безопасность одинаковых доз при однократном приеме месалазина с традиционным (2 или 3 раза/день) при поддержании ремиссии ЯК. В метаанализ было включено 44 исследования, 9 967 участников из РКИ длительностью не менее 6 мес., данные обзоров и конференций и исследования со сравнением разных режимов приема препарата. С высокой степенью доказательности можно утверждать, что месалазин превосходит плацебо в поддержании ремиссии ЯК (рецидив в течение 6–12 мес. отмечен у 37% против 55% на плацебо). Несколько неожиданным был вывод о том, что сульфасалазин может превосходить другие препараты 5-АСК при поддержании ремиссии (частота рецидивов в течение 6–18 мес. 43% против 48% на 5-АСК, разница была достоверна). Кроме того, было показано, что однократный прием 5-АСК приводит к такому же результату (клинико-эндоскопической ремиссии), что и стандартные схемы с 2- или 3-кратным приемом препаратов. Таким образом, для поддержания ремиссии может быть использован любой из указанных режимов приема.

После достижения полноценной клинико-эндоскопической ремиссии больным ЯК рекомендуется длительная, часто пожизненная поддерживающая противорецидивная терапия. В Европе для поддержания ремиссии рекомендуют дозу месалазина 2 г/сут [6], в российских рекомендациях указана пероральная доза месалазина 2–2,4 г/сут в комбинации с клизмами 2 г/2 раза в неделю после легкой атаки ЯК и 4 г/2 раза в неделю после среднетяжелой атаки [1].

Месалазин – один из самых часто назначаемых препаратов при ЯК. Так, частота его назначения в течение первого года после установления диагноза составляет в России 88,8% в 2012 г. (исследование ESCAPE) и 47% в 2021 г. по данным национального регистра [21, 22], а в мире – до 90% (Китай – 90%, США – 85%) [23]. При этом в России частота легких форм ЯК на 9 лет (с 2012 по 2021 г.) увеличилась с 16 до 36% [22].

В долгосрочном наблюдательном исследовании 457 пациентов с ЯК (период наблюдения составил с 1997 по 2017 г.) были выявлены факторы риска отсутствия ответа на терапию 5-АСК при долгосрочном наблюдении: возраст менее 27 лет, тотальный колит, эндоскопическая тяжесть ЯК (подшкала Мейо ≥ 2) и внекишечные

проявления. Следует отметить, что 28% пациентов не ответили на терапию 5-АСК или потеряли ответ. Лечение 5-АСК являлось эффективной поддерживающей терапией, т. к. удовлетворительный ответ был достигнут у 72% пациентов через 20 лет наблюдения. Эскалация лечения до истечения 5 лет заболевания составила 79% из 126 пациентов. Кумулятивная вероятность усиления терапии в течение 20 лет наблюдения составила 35% [24].

Согласно стратегии STRIDE-II было прописано время до достижения цели на фоне приема разных препаратов. Например, у пациентов, получающих 5-АСК, предполагаемое наступление клинического ответа следует ожидать через 4 нед., а клиническую ремиссию – через 8 нед. Эндоскопическую ремиссию на фоне терапии 5-АСК следует ждать более 13 нед. Отсутствие достижения любой из целей является поводом для смены терапии [2].

В терапии хронических заболеваний большую роль в достижении ремиссии играет приверженность пациентов к лечению (комплаентность). Способность больного следовать назначениям врача может сократить частоту обострений, риск госпитализаций и осложнений, а также уменьшить расходы на лечение. Выявлено множество факторов, снижающих комплаентность пациентов с ЯК к терапии 5-АСК, в частности: активность и длительность заболевания, мужской пол, занятость пациента, стоимость препарата, побочные эффекты, отрицание заболевания, отсутствие взаимопонимания с врачом [25]. Опрос 1 595 пациентов с ЯК показал, что только 35% пациентов не нарушали назначения врача, а частыми причинами некомплаентности были: количество таблеток, многократный прием препарата, неудобная форма лекарства, отсутствие симптомов, дискомфорт при ректальных формах и «забыли принять лекарство» [26]. По данным поперечного исследования 90 пациентов с ЯК в стадии ремиссии выявлено, что 77,8% не соблюдают рекомендации, а основными причинами являются: молодой возраст, высокая тревожность, прием более одного препарата, материальная обеспеченность [27]. В настоящее время предлагаются меры для увеличения приверженности к терапии 5-АСК при ЯК: однократный прием препарата, высокие дозы, выбор подходящей формы, обучающие мероприятия [18, 28–30].

Одной из значимых ниш для применения месалазина следует считать пациентов старшей возрастной группы. В последнее время отмечен рост ЯК у пациентов старше 60 лет [31] и общее постарение популяции больных ВЗК (как и населения в целом), что ведет к увеличению доли пожилых пациентов с ЯК [32, 33].

Например, по данным исследования ESCAPE, первичная заболеваемость ЯК у пациентов после 50 лет составляет 14% [21], а возрастной ценз старшего поколения больных ЯК (50 и более лет) в национальном регистре около 30% [22]. Заболеваемость ЯК у пожилых пациентов в Европе 1,8 на 100 000, а в Азии – 0,8 на 100 000 [34]. В обзоре ЕССО указано, что доля пациентов с ВЗК старше 60 лет в популяции составляет 25–35%, из них 15% впервые выявленные больные [35]. Необходимо помнить о более высоком риске серьезных НЯ на терапии стероидами, неоплазий при приеме тиопуринов [36], тяжелых инфекций при лечении ингибиторами ФНО [37] у пожилых пациентов по

сравнению с молодыми. Следует учитывать полиморбидность и полипрагмазию у данной категории пациентов и в ряде случаев более легкое течение ЯК. Исходя из вышесказанного, месалазин может быть у этой когорты препаратом выбора как достаточно эффективный и наиболее безопасный.

В настоящее время на российском рынке зарегистрированы разные препараты месалазина, сходные по эффективности, но различающиеся формой выпуска (таблетированные и гранулированные месалазины, матричный ММХ-месалазин) и структурой энтеросолюбильного покрытия (L- или S-эудрагит, этилцеллюлоза) и, соответственно, местом и скоростью высвобождения препарата в кишечнике.

Все указанные препараты с успехом используются для лечения распространенного легкого и среднетяжелого ЯК, обеспечивая в просвете кишки эффективную концентрацию 5-АСК. При этом таблетированные препараты реже используются при лечении дистальных форм ЯК, особенно проктита, поскольку концентрация активного вещества в толстой кишке может снижаться в каудальном направлении. Для лечения ЯК с поражением прямой кишки и для левостороннего колита существуют лекарственные формы месалазина в виде клизм, пен и свечей. Часто для лечения может применяться комбинация перорального приема месалазина и ректального введения [38].

Что касается клинического опыта применения препаратов месалазина в России, то стоит отметить, что препарат Месакол используется широко. Применять Месакол следует в дозе 4,8 г, что соответствует максимальной рекомендуемой дозе согласно российским клиническим рекомендациям при обострении ЯК [1].

Особенностью препарата Месакол является двойное эудрагитное покрытие с наличием S- и L-изомеров эудрагита, что полностью перекрывает возможный диапазон pH в слепой и правой половине толстой кишки от 6–7,5 pH в отличие от таких же месалазинов, но с защитным покрытием только L-эудрагита, который действует только при pH, равном 6, и S-эудрагита, который действует в интервале pH, равном 7. Поскольку кишечное pH определить клинически невозможно, то оптимальным является препарат с максимальным диапазоном pH. Растворение L-эудрагитного энтеросолюбильного покрытия и S-эудрагитного покрытия зависит от pH в просвете кишки и разрушается при его определенных значениях в терминальном отделе подвздошной кишки и в проксимальных отделах толстой кишки, где и достигается максимальная лечебная концентрация 5-АСК [39].

По данным отечественного исследования препарата Месакол с участием 85 пациентов с ЯК легкого и среднетяжелого течения, через 2 нед. от начала терапии положительно ответили 80 (94%) больных, а при увеличении дозы на 1 г у оставшихся 5 (6%) пациентов через 8 нед. отмечена 100%-ная клиническая ремиссия. За год наблюдения в группе больных, достигших ремиссии, не было отмечено ни одного случая хирургического вмешательства, а также повторной госпитализации по поводу обострения заболевания. Приведенный анализ также продемонстрировал, что Месакол хорошо переносится у пациентов с ЯК, непредвиденные нежелательные реакции отсутствовали [40].

Проспективное наблюдательное исследование по оценке клинического ответа и удовлетворенности пациентов терапией препаратом Месакол® в индукции клинико-эндоскопической ремиссии легких и среднетяжелых форм язвенного колита у 40 пациентов продемонстрировало снижение индекса Мейо более чем в 2 раза, а фекального кальпротектина – на 60% ($p < 0,05$). Эндоскопическая ремиссия была достигнута у 10 (25%) пациентов. Минимальная активность ЯК сохранялась лишь у 27 (67,5%) больных. Было отмечено достоверное улучшение качества жизни, средний балл IBS-QOL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life) снизился с 84,25 до 69,80. Анализ данных продемонстрировал эффективность индукции клинико-эндоскопической ремиссии легких и среднетяжелых форм левостороннего и тотального ЯК при достоверном положительном влиянии на качество жизни и хорошей переносимости препарата [41].

В другом исследовании [42] сравнивалась эффективность терапии месалазинами (Месалазин, Германия и Месакол, 90 и 96 больных соответственно) у пациентов со среднетяжелым ЯК. 80 (83,4%) пациентов ответили на терапию Месаколом в течение 2 нед. и сохраняли клиническую ремиссию на протяжении 12 нед., а через год этот показатель составил –78 (82%) пациентов. Следует отметить, что клинико-эндоскопическая ремиссия в обеих группах составила 35,5%. Достоверной разницы в длительности ремиссии среди пациентов двух групп отмечено не было ($p = 0,45$). Данное исследование продемонстрировало, что препараты были сопоставимы по эффективности и хорошо переносятся у больных ЯК.

Все указанные препараты с успехом используются для лечения распространенного легкого и среднетяжелого ЯК, обеспечивая в просвете кишки эффективную концентрацию 5-АСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эпоху ГИБТ месалазин по-прежнему остается препаратом выбора при легком и среднетяжелом ЯК и рекомендуется в качестве терапии первой линии как для индукции, так и для поддержания ремиссии, будь то прием пероральных и/или местных препаратов, в зависимости от степени тяжести заболевания. Для эффективного лечения месалазином необходимо придерживаться ряда правил, изложенных в современных клинических рекомендациях. Суммируя сказанное выше, эти правила сводятся к следующему:

- Все месалазины равны по эффективности, однако при необходимости препарат можно выбирать индивидуально с учетом особенностей пациента.
- Использовать адекватные, преимущественно высокие, дозы месалазина для индукции ремиссии при легкой/среднетяжелой атаке ЯК (3–4,8 г/день).
- Применять при обострении ЯК комбинированную терапию пероральными и ректальными формами месалазина.
- При достижении ремиссии использовать длительную поддерживающую терапию месалазином в дозе не менее 2 г/день, желательно в комбинации с ректальным введением 2 раза в неделю.
- При отсутствии или потере ответа на любой из препаратов месалазина назначать другой препарат этого класса нецелесообразно. В этом случае необходим переход на стероиды, тиопурины и ГИБП и таргетные иммуносупрессоры.
- Необходимо учитывать приверженность пациентов к лечению.



Поступила / Received 07.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 27.08.2024

Принята в печать / Accepted 12.09.2024

Список литературы / References

1. Шельгын ЮА, Ивашкин ВТ, Белоусова ЕА, Решетов ИВ, Маев ИВ, Ачкасов СИ и др. Язвенный колит (К51), взрослые. *Колонпроктология*. 2023;22(1):10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
2. Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, Reshetov IV, Maev IV, Achkasov SI et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
3. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM et al.; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570–1583. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>.
4. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(Suppl. A):5A–36A. <https://doi.org/10.1155/2005/269076>.
5. Truelove S, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041–1048. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4947.1041>.
6. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317:1625–1629. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>.
7. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/fjab178>.
8. Reinisch W, Reinink AR, Higgins PD. Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):635–642. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.037>.
9. Абдугалиева ДИ, Бакулев АЛ, Белоусова ЕА, Веселов АВ, Коротаева ТВ, Лила АМ и др. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(6):422–436. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-050>.
10. Abduganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, Veselov AV, Korotaeva TV, Lila AM et al. Early administration of genetically engineered biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An experts' opinion. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(6):422–436. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-050>.
11. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):156–163. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju016>.
12. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee, Gaya DR, Iqbal TH, Taylor SA, Smith M, Brookes M, Hansen R, Hawthorne AB. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl. 3):s1–s106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>.
13. Sitkin SI. Возможности повышения эффективности терапии и compliance у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника с помощью инновационных препаратов перорального месалазина. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2011;(1):2–5. Режим доступа: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/06/GSP_1_2011_2-5.pdf.
14. Sitkin SI. Strategies to improve therapy efficacy and compliance in patients with inflammatory bowel diseases using innovative oral mesalazine formulations. *Gastroenterology of St Petersburg*. 2011;(1):1–5. (In Russ.)
15. Yamamoto Y, Masuda S, Nakase H, Matsuyama M, Maruyama S, Hisamatsu T et al. Influence of Pharmaceutical Formulation on the Mucosal

- Concentration of 5-Aminosalicylic Acid and N-Acetylmethylsalicylic Acid in Japanese Patients with Ulcerative Colitis. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(1):81–86. <https://doi.org/10.1248/bpb.18-00561>.
15. D'Inca R, Paccagnella M, Cardin R, Pathak S, Baldo V, Giron MC, Sturniolo GC. 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>.
 16. Olaisen M, Spigset O, Flatberg A, Granlund AVB, Brede WR, Albrektsen G et al. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration, drug formulation and mucosal microbiome in patients with quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(10):1301–1313. <https://doi.org/10.1111/apt.15227>.
 17. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD000543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000543.pub5>.
 18. D'Haens GR, Sandborn WJ, Zou G, Stitt LW, Rutgeerts PJ, Gilgen D et al. Randomised non-inferiority trial: 1600 mg versus 400 mg tablets of mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(3):292–302. <https://doi.org/10.1111/apt.14164>.
 19. Awadhi SA, Alboraei M, Albaba EA, Almutairdi A, Alsaad M, Azzam N et al. Treatment of Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Middle East Expert Consensus. *J Clin Med.* 2023;12(21):6929. <https://doi.org/10.3390/jcm12216929>.
 20. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD000544. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000544.pub5>.
 21. Белоусова ЕА, Халиф ИЛ, Абдулганиева ДИ, Алексеенко СА, Барановский АЮ, Валуикс ЕЮ и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(5):445–463. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>.
Belousova EA, Abdulganieva DI, Alexeeva OP, Alexeenko SA, Baranovsky AY, Valuykikh EY, Golovenko AO et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):445–463. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>.
 22. Белоусова ЕА, Шельгин ЮА, Ачкасов СИ, Хатьков ИЕ, Бакулин ИГ, Скалинская МИ и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального Регистра. *Колопроктология.* 2023;22(1):65–82. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>.
Belousova EA, Shelygin YuA, Achkasov SI, Khatkov IE, Bakulin IG, Skalinskaya MI et al. Clinical and Demographic Features and Treatment Approaches for Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease, Ulcerative Colitis) in the Russia. The Primary Results of the Analysis of the National Register. *Koloproktologia.* 2023;22(1):65–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>.
 23. Varma S, Hu J, Mehta A, Song Y, Park A, Zhi M, Hutfless S. Initial medical and surgical management of inflammatory bowel disease in the biologic era: A comparison between the United States and China. *JGH Open.* 2019;3(3):234–241. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12146>.
 24. Marti-Aguado D, Ballester MP, Tosca J, Bosca-Watts MM, Navarro P, Anton R et al. Long-term follow-up of patients treated with aminosalicylates for ulcerative colitis: Predictive factors of response: An observational case-control study. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(8):1042–1050. <https://doi.org/10.1177/2050640619854277>.
 25. Kane SV, Brixner D, Rubin DT, Sewitch MJ. The challenge of compliance and persistence: focus on ulcerative colitis. *J Manag Care Pharm.* 2008;14(1 Suppl):s2-12;quizzes13-5. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2008.14.s1-a.1a>.
 26. Loftus EV 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>.
 27. Franco FCZ, Oliveira MCC, Gaburri PD, Franco DCZ, Chebli JMF. High prevalence of non-adherence to ulcerative colitis therapy in remission: knowing the problem to prevent loss. *Arq Gastroenterol.* 2022;59(1):40–46. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202200001-08>.
 28. Gillespie D, Hood K, Farewell D, Stenson R, Probert C, Hawthorne AB. Electronic monitoring of medication adherence in a 1-year clinical study of 2 dosing regimens of mesalazine for adults in remission with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(1):82–91. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000437500.60546.2a>.
 29. Dignass A, Schnabel R, Romatowski J, Pavlenko V, Dorofeyev A, Derova J et al.; International SAT-25 Study Group. Efficacy and safety of a novel high-dose mesalazine tablet in mild to moderate active ulcerative colitis: a double-blind, multicentre, randomised trial. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(1):138–147. <https://doi.org/10.1177/2050640617703842>.
 30. Sun J, Yuan Y. Mesalazine Modified-Release Tablet in the Treatment of Ulcerative Colitis in the Remission Phase: A Chinese, Multicenter, Single-Blind, Randomized Controlled Study. *Adv Ther.* 2016;33(3):410–422. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0304-y>.
 31. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
 32. Jeuring SF, van den Heuvel TR, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJ, Oostenbrug LE et al. Epidemiology and Long-term Outcome of Inflammatory Bowel Disease Diagnosed at Elderly Age—An Increasing Distinct Entity? *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(6):1425–1434. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000738>.
 33. Nguyen GC, Sheng L, Benchimol EI. Health Care utilization in elderly onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(4):777–782. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000306>.
 34. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AI et al.; Asia – Pacific Crohn's and Colitis Epidemiologic Study (ACCESS) Study Group. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology.* 2013;145(1):158–165.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.007>.
 35. Sturm A, Maaser C, Mendall M, Karagiannis D, Karatzas P, Ipenburg N et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *J Crohns Colitis.* 2017;11(5):263–273. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijw188>.
 36. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J et al.; CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet.* 2009;374(9701):1617–1625. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61302-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61302-7).
 37. Desai A, Zator ZA, de Silva P, Nguyen DD, Korzenik J, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):309–315. <https://doi.org/10.1002/ibd.23026>.
 38. Белоусова ЕА, Никитина НВ, Цодикова ОМ. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека.* 2013;(2):42–46. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/8718>.
Belousova EA, Nikitina NV, Tsodikova OM. Treatment Of Mild To Moderate Ulcerative Colitis. *Pharmateka.* 2013;(2):42–46. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/8718>.
 39. Муштафин РИ. Интраполимерные сочетания химических компонентов разных типов сополимеров Eudragit как новое направление в создании пероральных систем доставки и лекарственных форм с модифицированным высвобождением. *Химико-фармацевтический журнал.* 2011;45(5):38–39. Режим доступа: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/61/61#>.
Mustafin RI. Interpolymer combinations of chemically complementary grades of eudragit copolymers: new direction in design of peroral solid dosage forms of drug delivery systems with controlled release (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2011;45(5):38–39. (In Russ.) Available at: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/61/61#>.
 40. Минущин ОН, Топчий ТБ, Евсиков АЕ, Пурвеева КВ, Бурдина ЕГ, Скибина ЮС, Кручинина МЮ. Консервативная терапия язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Лечение и профилактика.* 2022;12(3):101–105. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=rvkgzv>.
Minushkin ON, Topchiy TB, Evsikov AE, Purveeva KV, Burdina YeG, Skibina YuS, Kruchina MYu. Conservative treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Disease Treatment and Prevention.* 2022;12(3):101–105. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rvkgzv>.
 41. Шапина МВ. Месалазин в индукции клинико-эндоскопической ремиссии легких и среднетяжелых форм язвенного колита. *Медицинский совет.* 2022;16(15):90–97. <https://elibrary.ru/rvkgzv>.
Shapina MV. Mesalazine in the induction of clinical and endoscopic remission of mild and moderate ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(15):90–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-90-97>.
 42. Князев ОВ, Каграманова АВ, Лишинская АА, Парфенов АИ. Эффективность терапии месалазинами язвенного колита средней степени тяжести в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2019;(14):80–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-14-80-86>.
Knyazev OV, Kagramanova AV, Lishchinskaya AA, Parfenov AI. The effectiveness of mesalazine therapy of ulcerative colitis of moderate severity in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(14):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-14-80-86>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Белоусова

Написание текста – Е.А. Белоусова, Е.Ю. Ломакина

Сбор и обработка материала – Е.А. Белоусова, Е.Ю. Ломакина, Ю.М. Бузунова, М.В. Тебердиева

Обзор литературы – Е.А. Белоусова, Е.Ю. Ломакина, Ю.М. Бузунова, М.В. Тебердиева

Анализ материала – Е.А. Белоусова, Е.Ю. Ломакина, Ю.М. Бузунова, М.В. Тебердиева

Редактирование – Е.А. Белоусова, Е.Ю. Ломакина

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.А. Белоусова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Belousova

Text development – Elena A. Belousova, Ekaterina Yu. Lomakina

Collection and processing of material – Elena A. Belousova, Ekaterina Yu. Lomakina, Yulia M. Buzunova, Maryana V. Teberdieva

Literature review – Elena A. Belousova, Ekaterina Yu. Lomakina, Yulia M. Buzunova, Maryana V. Teberdieva

Material analysis – Elena A. Belousova, Ekaterina Yu. Lomakina, Yulia M. Buzunova, Maryana V. Teberdieva

Editing – Elena A. Belousova, Ekaterina Yu. Lomakina

Approval of the final version of the article – Elena A. Belousova

Информация об авторах:

Ломакина Екатерина Юрьевна, научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; kate-den@bk.ru

Тебердиева Марьяна Вячеславовна, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; mteberdieva96@mail.ru

Бузунова Юлия Михайловна, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; krasnovaulia@mail.ru

Белоусова Елена Александровна, д.м.н., профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; eabelous@yandex.ru

Information about the authors:

Ekaterina Yu. Lomakina, Researcher, Department of Gastroenterology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; kate-den@bk.ru

Maryana V. Teberdieva, Junior Researcher, Department of Gastroenterology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; mteberdieva96@mail.ru

Yulia M. Buzunova, Junior Researcher, Department of Gastroenterology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; krasnovaulia@mail.ru

Elena A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Gastroenterology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; eabelous@yandex.ru