

Эффективность терапии язвенного колита средней степени тяжести пролонгированным месалазином с этилцеллюлозным покрытием в реальной клинической практике на примере города Москвы

О. В. Князев^{1,2,3}, А. В. Каграманова¹, А. В. Веселов², Т. В. Шкурко^{2,3}

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», 111123, Российская Федерация, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

² ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Российская Федерация, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих Минздрава России», 123423, Российская Федерация, Москва, ул. Саяма Адила, д. 2

Аннотация

Целью настоящей работы являлась оценка эффективности лечения больных язвенным колитом (ЯК) средней степени тяжести левостороннего и тотального поражения, получающих пролонгированную форму месалазина с этилцеллюлозным покрытием. **Материалы и методы.** Проведен клинический анализ результатов лечения больных среднетяжелого течения ЯК, получающих пролонгированную форму месалазина с этилцеллюлозным покрытием. Обследовано 87 больных ЯК, получавших гранулированный месалазин с этилцеллюлозным покрытием, из них 38 (43,7%) мужчин и 49 (56,3%) женщин. Возраст больных составил от 26 до 49 лет, в среднем $38,3 \pm 12,6$ лет. **Результаты и обсуждение.** Через 2 недели от начала терапии пролонгированным месалазином с этилцеллюлозным покрытием большинство пациентов – 71 (81,6%) – ответили на проводимую терапию. Через 12 недель у 71 (81,6%) из 87 больных ЯК, ответивших на терапию пролонгированным месалазином с этилцеллюлозным покрытием, сохранялась клиническая ремиссия. Индекс Мейо в группе в среднем снизился с $7,6 \pm 0,99$ до $2,6 \pm 0,25$ балла. Отмечалось достоверное снижение показателей воспалительного процесса (СРБ, СОЭ, лейкоцитоз, фекальный кальпротектин и пр.). Через 26 недель индекс Мейо в группе больных сохранялся в среднем на уровне 2,2–2,3 балла. Количество больных ЯК с заживлением СОТК составило 32 (36,8%) пациента. Через год от начала терапии пролонгированным месалазином с этилцеллюлозным покрытием клиническая ремиссия сохранялась у 69 (79,3%) больных ЯК, ответивших на терапию, из них клинико-эндоскопическая ремиссия – у 32 (36,8%) пациентов. За год наблюдения у больных ЯК, достигших ремиссии, не было отмечено ни одного случая хирургического вмешательства, а также повторной госпитализации по поводу обострения заболевания. **Вывод.** Лечение активного ЯК умеренной степени тяжести должно начинаться с перорального месалазина ≥ 3 г/день в сочетании с местным месалазином. Наиболее предпочтительными формами месалазинов с точки зрения эффективности и приверженности к лечению являются пролонгированные формы месалазинов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника; пролонгированный месалазин с этилцеллюлозным покрытием; язвенный колит.

Для цитирования: Князев, О. В., Каграманова, А. В., Веселов, А. В., Шкурко, Т. В. Эффективность терапии язвенного колита средней степени тяжести пролонгированным месалазином с этилцеллюлозным покрытием в реальной клинической практике на примере города Москвы // Здоровье мегаполиса. – 2021. – Т. 2. – № 2. – С. 65–74. doi: 10.47619/2713-2617.zm.2021.v2i2:65-74

CLINICAL PRACTICE

Effectiveness of treatment moderate ulcerative colitis with prolonged-release ethylcellulose-coated mesalazine in real clinical practice in Moscow

O. V. Knyazev^{1,2,3}, A. V. Kagramanova¹, A. V. Veselov², T. V. Shkurko^{2,3}

¹ "Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov", 86, Shosse Entuziastov, 111123, Moscow, Russian Federation

² State Budgetary Institution "Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department", 9, Sharikopodshipnikovskaya str., 115088, Moscow, Russian Federation

³ Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh", 2, Salyama Adilya str., 123423, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background and purpose. The aim of this work is to evaluate the efficacy of treatment patients with moderate left-sided and total ulcerative colitis (UC) with prolonged-release ethylcellulose-coated mesalazine. **Materials and methods.** The clinical analyses of results of treatment UC patients with prolonged-release ethylcellulose-coated mesalazine was performed. Eighty-seven patients with UC, treated with ethylcellulose-coated microgranules of mesalazine, were examined: 38 (43,7 %) men and 49 (56,3 %) women. The age of patients was from 26 to 49 years, median age 38,3±12,6 year. **Results.** After 2 weeks prolonged-release ethylcellulose-coated mesalazine treatment the response to therapy was demonstrated in majority of UC patients -71 (81,6%). After 12 weeks treatment prolonged remission persisted in 71 (81,6 %) UC patients. Mayo score decreased from 7,6±0,99 to 2,6±0,25 points. Significant decrease of inflammation markers (CRP, ESR, leukocytosis, fecal calprotectin etc) was determined. After 26 weeks of treatment Mayo score was 2,2-2,3 points. Thirty-two (36,8 %) UC patients showed healing of colon mucosa. After 1 year of prolonged-release ethylcellulose-coated mesalazine treatment clinical remission was determined in 69 (79,3 %) UC patients with response to therapy, clinical-endoscopic remission- in 32 (36,8 %) patients. During 1 year follow-up no cases of surgical procedure and readmission because of UC recurrence were noted. **Conclusion.** Treatment of moderate active UC should be started with oral mesalazine ≥3 gr per day and rectal mesalazine. The most appropriate effective and high-compliance forms of mesalazine are prolonged-release forms of mesalazine.

Key words: inflammatory bowel diseases; prolonged-release ethylcellulose-coated mesalazine; ulcerative colitis.

For citation: Knyazev OV, Kagramanova AV, Veselov AV, Shkurko TV. Effectiveness of treatment moderate ulcerative colitis with prolonged-release ethylcellulose-coated mesalazine in real clinical practice in Moscow, *City Healthcare*. 2021;2(2):65-74. doi: 10.47619/2713-2617.zm.2021.v2i2;65-74

Введение

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

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

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

Выбор консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью заболевания, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК. Последние исследования свидетельствуют о том, что для обеспечения длительной стойкой ремиссии пациенты с ЯК должны оставаться на постоянной противорецидивной терапии [8, 9]. Однако у половины больных ЯК рецидивирует в течение первого года после установления диагноза, ремиссия в течение 3–7 лет сохраняется лишь у ¼ больных, а ежегодные рецидивы наблюдаются у 1/5 из них. Только у половины больных после первой атаки ЯК ремиссия сохраняется на протяжении 5 лет. Примерно 20 % больных переносят колэктомия в течение 10 лет, 30 % – в течение 25 лет. В среднем оперативные вмешательства при ЯК выполняются у 10–20 % пациентов [10].

Целью терапии язвенного колита является достижение и поддержание бесстероидной

ремиссии (прекращение приема глюкокортикоидов (ГКС) в течение 12 недель после начала терапии), профилактика осложнений ЯК, предупреждение хирургического лечения.

В соответствии с концепцией STRIDE достижение клинической и эндоскопической ремиссии рассматривается как разрешение симптомов (ректального кровотечения и диареи) и исчезновение рыхлости и изъязвления слизистой оболочки кишки при сигмо/колоноскопии (Мейо 0–1). Доступные биомаркеры – С-реактивный белок (СРБ) и фекальный кальпротектин (ФКП) – на настоящий момент не являются показателями достижения цели лечения, но могут быть использованы у части пациентов в качестве показателей мониторинга эффективности проводимой терапии [11].

Традиционными препаратами первой линии при лечении легких и среднетяжелых форм ЯК для купирования обострения, а также для поддержания ремиссии являются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) [12]. В многочисленных клинических исследованиях доказана клиническая эффективность и безопасность препаратов 5-АСК. Систематические обзоры продемонстрировали, что пероральный прием 5-АСК в дозах более 2 г в день эффективнее, чем плацебо [13–16].

Существуют различные формы препаратов 5-АСК – для системной терапии (для перорального приема) и для местной терапии (препараты, которые непосредственно вводят в толстую кишку). Системная терапия препаратами 5-АСК проводится пациентам с распространенным поражением толстой кишки (первая линия терапии при тотальном и левостороннем ЯК, вторая линия мототерапии – только при проктите). В настоящее время существуют различные пероральные формы доставки месалазина в толстую кишку: немедленного (непродолжительного) высвобождения 5-АСК и замедленного (продолжительного); покрытые кишечнорастворимой оболочкой и покрытые полупроницаемой мембраной (гранулированные формы и месалазины ММХ) [17]. Основная задача пероральных форм – доставить максимальное количество активного действующего вещества в воспаленные участки толстой кишки, т. к. достижение и поддержание ремиссии ЯК напрямую зависит от концентрации 5-АСК в слизистой оболочке толстой кишки [18]. Пролонгированные лекарственные формы – это лекарственные формы с модифицированным высвобождением, которые вследствие замедления высвобождения лекарственного вещества обеспечивают увеличение продолжительности его действия.

В настоящее время в ряде исследований продемонстрирована высокая эффективность новых

продолгованных форм месалазина – гранул 5-АСК и ММХ месалазина, которые превосходят обычные 5-АСК. К ним относятся гранулы месалазина, гранулы месалазина с этилцеллюлозным покрытием, месалазин ММХ[19].

Одной из наиболее современных считается форма пролонгированного высвобождения месалазина с этилцеллюлозным покрытием, состоящая из микрогранул 5-АСК, на которые после приема внутрь, распадаются гранулы препарата. Микрогранулы покрыты полупроницаемой мембраной из этилцеллюлозы, разработанной для контролируемого высвобождения, которое начинается в двенадцатиперстной кишке и продолжается до пораженных участков дистальных отделов кишечника [20–22]. Связывание с белками плазмы препарата месалазина с этилцеллюлозным покрытием составляет 43 %. Метаболизируется в слизистой оболочке кишечника и в печени с образованием N-ацетил-5-АСК. Период полувыведения (T_{1/2}) составляет от 0,5 до 2 часов. Месалазин выводится с мочой, преимущественно в ацетилированной форме [21].

В соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита [23] при легкой атаке левостороннего и тотального ЯК рекомендовано назначение месалазина внутрь (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2,4–3 г/сут. (или сульфасалазин 3 г/сут.) в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут. (в зависимости от эндоскопической активности).

При отсутствии эффекта от комбинированной терапии препаратами 5-АСК рекомендовано назначение ректальных форм ГКС. В случае достижения ремиссии рекомендовано проводить поддерживающую терапию пероральным месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2–2,4 г/сут. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г × 2 раза в неделю («терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии. Допустимо назначение сульфасалазина (2 г) вместо месалазина.

При среднетяжелой атаке левостороннего и тотального ЯК при первой атаке или рецидиве рекомендовано назначение перорального месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 3,0–4,8 г/сут. в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут. (в зависимости от эндоскопической активности). Терапевтический ответ также оценивается через 2 недели. При улучшении клинической симптоматики и положительной лабораторной динамике терапия продолжается до 6–8 недель.

При достижении ремиссии рекомендована поддерживающая терапия препаратами месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ)

2–2,4 г/сут. внутрь + месалазин в клизмах по 2 г × 2 раза в неделю. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г × 2 раза в неделю (т. н. «терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии. При отсутствии эффекта от 5-АСК показано назначение системных стероидов в дозе, эквивалентной 1 мг/кг преднизолона, в сочетании с азатиоприном (АЗА) 2 мг/кг или 6-меркаптопурином (6-МП) 1,5 мг/кг. При достижении ремиссии дальнейшая поддерживающая терапия проводится при помощи азатиоприна (АЗА) 2 мг/кг/сут. или 6-меркаптопурина (6-МП) 1,5 мг/кг не менее 2 лет.

В настоящее время продолжается работа над созданием оптимальных форм доставки месалазина ко всем отделам толстой кишки, а также по выбору наиболее рациональных схем терапии ЯК. Такие исследования, проведенные в Российской Федерации, могут стать основой для включения в стандарты оказания медицинской помощи при ЯК.

Цель работы: оценить эффективность лечения больных ЯК средней степени тяжести левостороннего и тотального поражения, получающих пролонгированную форму месалазина с этилцеллюлозным покрытием.

Материалы и методы

В отделе патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ» был проведен клинический анализ результатов лечения 87 больных ЯК средней степени тяжести с левосторонним и тотальным поражением толстой кишки, получающих препарат пролонгированного действия месалазин с этилцеллюлозным покрытием, содержащий гранулированный месалазин, который после приема внутрь медленно высвобождается из лекарственной формы в дистальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке.

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

В 2020 г. было обследовано и проанализировано 87 больных ЯК, получавших гранулированный месалазин с этилцеллюлозным покрытием, из них 38 (43,7 %) мужчин и 49 (56,3 %) женщин. Возраст больных составил от 26 до 49 лет, в среднем 38,3±12,6 лет.

Пациенты, помимо приема гранулированных месалазинов *per os*, получали месалазины местно в виде микроклизм, суппозиторий или ректальной пены, в соответствии с Клиническими рекомендациями [23].

Все 87 (100,0 %) больных ЯК, включенных в исследование, имели среднетяжелую степень заболевания, согласно индексу активности ЯК (индексу Мейо) (табл. 1) [23].

Таблица 1. Тяжесть атаки согласно Индексу активности ЯК (индексу Мейо).
Table 1. Score of UC activity depending on attack severity

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	на 1-2 р./день больше обычной	на 3-4 р./день больше обычной	на 5 р./день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	прожилки	видимая кровь	преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	легкая ранимость (1 балл по шкале Schroeder)	умеренная ранимость (2 балла по шкале Schroeder)	выраженная ранимость (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	удовлетворительное состояние	состояние средней тяжести	тяжелое состояние
Среднетяжелая и тяжелая атаки констатируются при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше				

Примечание 1. Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder [24] применяется для оценки эндоскопической активности ЯК.

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

Лечебные мероприятия включали в себя назначение лекарственных препаратов, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации. Выбор вида консервативного лечения определялся тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК. Целью проводимой терапии являлось достижение и поддержание ремиссии, профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции [1].

Эффективность терапии оценивали по ответу на терапию месалазинами, необходимость назначения ГКС по индексу Мейо (клинико-эндоскопическому) [23] (табл. 1), уровню гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, общего белка, СРБ, сывороточного железа, фекального кальпротектина через 12 недель от начала терапии.

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

Время наблюдения за пациентами составило 52 недели.

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

1) быстрый клинический ответ (частота уменьшения или исчезновения клинических симптомов после первой недели лечения);

2) ранний клинический ответ (динамика клинических симптомов и эндоскопической картины и внекишечных проявлений после индукционного курса на 8-й неделе лечения);

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

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

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

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

Эндоскопическая ремиссия оценивалась по шкале оценки состояния слизистой оболочки толстого кишечника (СОТК) по Schroeder [24].

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

Статистический анализ: данные были собраны в специально разработанной форме отчета о клиническом случае (CRF) и вручную введены в электронную таблицу Microsoft Excel. Все статистические анализы проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Непрерывные переменные суммировали с использованием средних и стандартного отклонения, а категориальные переменные суммировали с использованием частотных чисел и процентных распределений. Сравнение суммарной статистики переменных по группам проводили с использованием t-критерия Стьюдента для сравнения средних непрерывных переменных. Также проведена проверка нормальности для непрерывных переменных с использованием непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова (K-S test).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ЯК (n=87).
Table 2. Clinical data of UC patients

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	38(43,7)/49 (56,3)
Возраст, годы (M+m)*	38,3±12,6
Возраст на момент постановки диагноза, (M±m)	29,9±5,2
Длительность заболевания (M±m)	6,1±2,2
Оценка по общей шкале Мейо, n (%)	
0-3	0 (0,0)
4-6	12 (13,8)
7-9	75 (86,2)
10-12	0 (0,0)
Степень тяжести заболевания, n (%)	
Легкая	0 (0,0)
Среднетяжелая	87 (100,0)
Тяжелая	0 (0,0)
Сверхтяжелая	0 (0,0)
Протяженность поражения, n (%)	
Левосторонний колит, n (%)	48 (55,2)
Тотальный колит, n (%)	39 (44,8)
Наличие кишечных осложнений, n (%)	0 (0,0)
Внекишечные проявления, n (%)	
Всего, n (%)	22 (25,3)
Скелетно-мышечные поражения, n (%)	14 (16,1)
Поражение кожи и слизистых, n (%)	7 (8,0)
Другое, n (%)	1 (1,1)

*M±m – среднее±среднее отклонение

Результаты и обсуждение

Через 2 недели от начала терапии пролонгированным месалазином с этилцеллюлозным покрытием большинство пациентов – 71 (81,6 %) – ответили на проводимую терапию. У пациентов сократилась частота стула до 3–5 раз в сутки, уменьшилось наличие патологических примесей в кале, по лабораторным показателям уменьшилась анемия, лейкоцитоз, снизился уровень СРБ, СОЭ. У 16 пациентов (18,4 %) не было должного ответа на терапию. В связи с отсутствием ответа на проводимую терапию – сохраняющейся или незначительно уменьшившейся кровавой диареей, анемией, лейкоцитозом, сохраняющимся высоким уровнем СРБ, СОЭ и фекального кальпротектина – пациентам были назначены ГКС по схеме в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных ЯК [23].

Через 12 недель у 71 (81,6 %) из 87 больных ЯК, ответивших на терапию пролонгированным месалазином с этилцеллюлозным покрытием, сохранялась клиническая ремиссия. Индекс Мейо

в группе в среднем снизился с $7,6 \pm 0,99$ до $2,6 \pm 0,25$ балла. Отмечалось достоверное снижение показателей воспалительного процесса (СРБ, СОЭ, лейкоцитоз, фекальный кальпротектин и пр.). Динамика основных лабораторных показателей представлена в табл. 3.

При достижении ремиссии проводилась поддерживающая терапия пролонгированным месалазином с этилцеллюлозным покрытием в дозе 4 г/сут. + месалазин в клизмах по 2 г x 2 раза в неделю.

Таблица 3. Динамика клинико-лабораторных показателей больных язвенным колитом через 12 недель от начала терапии.
Table 3. Dynamics of clinical-laboratory data of UC patients after 12 weeks of treatment

N п/п	Показатели	Исходные показатели (n=87)	Показатели через 12 недель	p
1.	Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	$7,6 \pm 0,99$	$2,6 \pm 0,25$	<0,001
2.	Гемоглобин, г/л	$113,2 \pm 7,8$	$120,7 \pm 1,01$	<0,001
3.	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$12,4 \pm 2,8$	$7,8 \pm 0,3$	<0,001
4.	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$467,6 \pm 88,6$	$291,2 \pm 10,6$	<0,001
5.	СОЭ, мм/час	$21,9 \pm 6,7$	$15,5 \pm 0,6$	<0,001
6.	СРБ, мг/л	$15,9 \pm 6,4$	$7,3 \pm 0,56$	<0,001
7.	Сывороточное железо, мкмоль/л	$7,5 \pm 3,3$	$14,3 \pm 0,5$	<0,001
8.	Фекальный кальпротектин, мкг/г	$1147,6 \pm 451,7$	$414,7 \pm 47,3$	<0,001

Через 26 недель был проведен интегрированный анализ исследования противорецидивной и поддерживающей терапии больных ЯК. Поддерживающая фаза следовала сразу через 12 недель после противорецидивной терапии. Индекс Мейо в группе больных сохранялся в среднем на уровне 2,2–2,3 балла. Проанализировано количество больных ЯК с заживлением СОТК – их количество составило 32 (36,8%) пациента. Таким образом, клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута более чем у 35% больных ЯК, что соответствует многочисленным литературным данным [25]. Основные клинико-лабораторные показатели в среднем оставались в пределах

референсных значений, достигнутых через 12 недель от начала терапии (табл. 3).

Через 44 недели от начала терапии гранулированным месалазином с этилцеллюлозным покрытием у двух пациентов (2,8%) из 71, достигших клинической ремиссии ЯК, произошел рецидив заболевания: индекс Мейо повысился до 11 и 12 баллов, частота стула увеличилась до 10–14 раз в сутки с примесью крови, гемоглобин снизился до 96 и 100 г/л, уровень лейкоцитов повысился до $14,0 \times 10^9/\text{л}$ и $15,8 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов – до $468 \times 10^9/\text{л}$ и $408 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – до 66 и 42 мм/час, СРБ – до 71 и 46 мг/л, уровень сывороточного железа снизился до 6,9 и 7,8 мкмоль/л соответственно, уровень фекального кальпротектина составил в обоих случаях > 1800 мкг/г. Пациентам назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах.

Таким образом, через год от начала терапии пролонгированным месалазином с этилцеллюлозным покрытием клиническая ремиссия сохранялась у 69 (79,3%) больных ЯК, ответивших на терапию, из них клиничко-эндоскопическая ремиссия – у 32 (36,8%) пациентов [25].

За год наблюдения у больных ЯК, достигших ремиссии, не было отмечено ни одного случая хирургического вмешательства, а также повторной госпитализации по поводу обострения заболевания. Безопасность, переносимость и приверженность к лечению являются важными аспектами поддерживающей терапии. Приведенный нами анализ также продемонстрировал, что пролонгированный месалазин с этилцеллюлозным покрытием хорошо переносится у пациентов с ЯК, непредвиденные нежелательные реакции на фоне приема пролонгированного препарата отсутствовали.

Заключение

Результаты исследования подтверждают, что месалазины остаются препаратами первой линии лечения больных ЯК легкой и средней степени тяжести. Лечение активного ЯК умеренной степени тяжести должно начинаться с перорального месалазина ≥ 3 г/день в сочетании с местным месалазином. Наиболее предпочтительными формами месалазинов с точки зрения эффективности и приверженности к лечению являются пролонгированные формы месалазинов. Эффективность пролонгированного месалазина с этилцеллюлозным покрытием сопоставима, а в некоторых случаях – и выше, по сравнению с другими месалазинами, которые применяются для лечения ЯК.

В нашем исследовании в анализируемые группы были включены больные ЯК, которые достигли полной клиничко-эндоскопической ремиссии,

а также, возможно, и те, у кого не было достигнуто полного заживления СОТК.

Следует отметить, что работы, оценивающие эффективность месалазинов в период обострения заболевания и для поддержания ремиссии, весьма противоречивы, несмотря на большой клинический опыт применения данной группы препаратов. Чтобы подтвердить выводы о большей эффективности пролонгированных форм месалазинов по сравнению с непролонгированными месалазинами, необходимо провести рандомизированные контролируемые исследования.

Целесообразно применить процедуры клинической апробации инновационных методов сопроводительной диагностики различных зарегистрированных форм месалазинов с целью расширения возможности их применения для лечения ЯК вне инструкции, что в итоге должно стать основой для включения в стандарты оказания медицинской помощи при ЯК. Каждая форма выпуска месалазинов должна быть указана в перечне медицинских препаратов, отменно.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding: the study had no sponsorship.

Список литературы

1. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга [Текст]: [монография] / И. Е. Хатков, А. И. Парфенов, О. В. Князев [и др.]; Московский клинический научный центр (МКНЦ). – Москва: ВИТА-ПРЕСС, 2017. – 119 с. ISBN 978-5-7755-3680-0.
2. M'Koma, A. E. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem [Text] / A. E. M'Koma // Clinical Medicine Insights: Gastroenterology. – 2013. – Vol. 6. – P. 33–47, doi: 10.4137/cgast.s12731
3. Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies // Lancet. – 2018. – No. 390. – P. 2769–2778. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32448-0
4. Князев О. В., Шкурко, Т. В., Каграманова, А. В., Веселов, А. В., Никонов, Е. Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы) // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 66–73. doi: 10.17116/dokgastro2020902166.

5. Никулина, И. В., Златкина, А. Р., Белоусова, Е. А., Румянцев, В. Г., Юрков, М. Ю. Оценка клинико-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 1997. – № 2. – С. 67–71.
6. Валуйских, Е. Ю., Светлова, И. О., Курилович, С. А., Осипенко, М. Ф., Максимов, В. Н., Воевода, М. И. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* – 2008. – Т. 18. – № 6. – С. 68–74.
7. Николаева, Н. Н., Чечеткина, И. Д., Николаева, Л. В., Гигилева, Н. Л. Эпидемиология язвенного колита и болезни Крона в Красноярском крае // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2004. – Т. 14. – № 5. – С. 133–134.
8. Cohen, R. D., Yu, A. P., Wu, E. Q., et al. Systematic review: The costs of ulcerative colitis in Western countries // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2010. – No. 31. – P. 693–707.
9. Baghaei, A., Emami, M. H., Tavakkoli, H., Daghighzadeh, H., Tamizifar, B., Akbarpour, M. J., Hojjatpour, B. Inflammatory Bowel Disease Registry and Monitoring: Feasibility Study and Application (Isfahan Inflammatory Bowel Disease Surveillance Project) // *Int J Prev Med.* – 2019. – No. 10. – P. 190. doi: 10.4103/ijpvm.
10. Dignass, A., Lindsay, J., Sturm, A., et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. // *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2012. – V. 6. – No. 10. – P. 1. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002
11. Peyrin-Biroulet, L., Sandborn, W., Sands, B. E., et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target // *Am J Gastroenterol.* – 2015 Sep. – V. 110. – No. 9. – P. 1324–38. doi: 10.1038/ajg.2015.233.
12. Белоусова, Е. А. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения [Текст] / Е. А. Белоусова, Н. В. Никитина, О. М. Цодикова // *Фарматека.* – 2013. – № 2. – С. 42–46.
13. Sutherland, L., May, G., and Shaffer, E. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis // *Ann Intern Med.* – 1993. – No. 118. – P. 540–549 doi: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00009
14. Sutherland, L. R. and MacDonald, J. K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006. doi: 10.1002/14651858.cd000544.pub2
15. Sutherland, L. R., Roth, D. E., and Beck, P. L. Alternatives to Sulfasalazine: A Meta-analysis of 5-ASA in the Treatment of Ulcerative Colitis. // *Bowel Dis.* – 1997. – V. 3. – No. 2. – P. 65–78. doi: 10.1097/00054725-199706000-00001
16. Feagan, B. G. and MacDonald, J. K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012. doi: 10.1002/14651858.cd000544.pub3
17. Шапина, М. В. Халиф, И. Л. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования // *Медицинский совет.* – 2017. – № 15. – С. 44–50. doi: 10.21518/2079-701x-2017-15-44-50
18. D'Inca, R., et al. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis // *World J Gastroenterol.* – 2013. – V. 19. – No. 34. – P. 5665–5670. doi: 10.3748/wjg.v19.i34.5665
19. Harbord, M., Eliakim, R., Bettenworth, D., et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management // *J. Crohn's Colitis.* – 2017 Jul. – V. 11. – No. 7. – P. 769–784. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009
20. Rasmussen, S. N., Bondesen, S., Hvidberg, E. F., Hansen, S. H., Binder, V., Halskov, S., and Flachs, H. 5-amino-salicylic acid in a slow-release preparation: bioavailability, plasma level, and excretion in humans // *Gastroenterology.* – 1982. – V. 83. – No. 5. – P. 1062–1070. doi: 10.1016/s0016-5085(82)80075-9
21. Инструкция по медицинскому применению препарата Пентаса гранулы, пролонгированного действия для приема внутрь. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
22. Инструкция по медицинскому применению препарата Пентаса таблетки, пролонгированного действия. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>
23. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита (проект) / Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Абдулганиева Д. И. [и др.] // *Колопроктология.* – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 8–38. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
24. 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 Dec 24. – V. 317. – No. 26. – P. 1625–1629. doi: 10.1056/nejm198712243172603
25. Römken, T., Kampschreur, M., Drenth, J., van Oijen, M., de Jong, D. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: Results of a meta-analysis of clinical trials // *Inflamm Bowel Dis.* – 2012 Nov. – V. 18. – No. 11. – P. 2190–2198. doi: 10.1002/ibd.22939

References

1. Inflammatory bowel diseases in surgery and therapeutical clinical practice : [monograph] / Hatkov IE, Parfenov AI, Knyazev OV [et al.]; Moscow Clinical Scientific Centre (MCSC). Moscow: VITA-PRESS, 2017, 119 p. ISBN 978-5-7755-3680-0 (In Russ.).
2. M'koma A. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*. 2013;6:CGast.S12731. doi:10.4137/cgast.s12731
3. Ng S, Shi H, Hamidi N et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32448-0
4. Knyazev O, Shkurko T, Kagramanova A, Veselov A, Nikonov E. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2020;9(2):66-73 (In Russ.). doi: 10.17116/dokgastro2020902166
5. Nikulina IV, Zlatkina AR, Belousova EA, Rumyantsev YG, Yurkov MU. Assessment of clinical-epidemiological parameters of inflammatory bowel diseases in Moscow region. *Russian Journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 1997;2:67-71 (In Russ.).
6. Valuiskih EU, Svetlova IO, Kurilovich SA, Osipenko MF, Maksimov VN, Voevoda MI. Clinical-genetic issues of inflammatory bowel diseases. *Russian Journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2008;18(6):68-74 (In Russ.).
7. Nikolaeva NN, Chehetkina ID, Nikolaeva LV, Gigileva NL. Epidemiology of ulcerative colitis and Crohn disease in Krasnodar region. *Russian Journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2004;14(5):133-134 (In Russ.).
8. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, et al. Systematic review: The costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:693-707.
9. Baghaei A, Emami MH, Adibi P, Tavakkoli H, Daghighzadeh H, Tamizifar B, Akbarpour M J, Hojjatpour B. Inflammatory Bowel Disease Registry and Monitoring: Feasibility Study and Application (Isfahan Inflammatory Bowel Disease Surveillance Project). *Int J Prev Med*. 2019; 1:190. doi: 10.4103/ijpvm
10. Dignass A, Lindsay J, Sturm A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012;6(10):1. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002
11. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands B et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(9):1324-1338. doi: 10.1038/ajg.2015.233
12. Belousova EA, et al. Treatment of mild and moderate ulcerative colitis. *Farmateka*. 2013;2:42-46 (In Russ.).
13. Sutherland L. Sulfasalazine Revisited. *Ann Intern Med*. 1993;118(7):540-549. doi: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00009
14. Sutherland L, MacDonald J. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006. doi: 10.1002/14651858.cd000544.pub2
15. Sutherland L, Roth D, Beck P. Alternatives to Sulfasalazine: A Meta-analysis of 5-ASA in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 1997;3(2):65-78. doi: 10.1097/00054725-199706000-00001
16. Feagan B, MacDonald J. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. doi: 10.1002/14651858.cd000544.pub3
17. Shapina M, Khalif I. Use of 5-aminosalicylic acid for treatment of ulcerative colitis in different dosage modes. *Medical Council*. 2017;(15):44-50 (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701x-2017-15-44-50
18. D'Inca R. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5665-5670. doi: 10.3748/wjg.v19.i34.5665-5670.
19. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(7):769-784. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009
20. Rasmussen S, Bondesen S, Hvidberg E et al. 5-Aminosalicylic Acid in a Slow-Release Preparation: Bioavailability, Plasma Level, and Excretion in Humans. *Gastroenterology*. 1982;83(5):1062-1070. doi: 10.1016/s0016-5085(82)80075-9
21. Consumer Medicine Information about prolonged release microgranules Pentasa: <http://grls.rosminzdrav.ru> (In Russ.).
22. Consumer Medicine Information about prolonged release tablet Pentasa: <http://grls.rosminzdrav.ru> (In Russ.).
23. Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8-38 (In Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
24. Schroeder K, Tremaine W, Ilstrup D. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 1987;317(26):1625-1629. doi: 10.1056/nejm198712243172603
25. Römkens T, Kampschreur M, Drenth J, van Oijen M, de Jong D. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: Results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(11):2190-2198. doi: 10.1002/ibd.22939

Информация об авторах:

Князев Олег Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова ДЗМ»; ведущий специалист ОМО по колопроктологии ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ»; профессор научно-образовательного отдела ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им А. Н. Рыжих» Минздрава России. SPIN-код: 3268-0360. <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>.

Каграманова Анна Валерьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова ДЗМ». SPIN-код: 4086-6745, <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>.

Веселов Алексей Викторович – ведущий специалист ОМО по колопроктологии ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ». SPIN-код: 9333-8673, <https://orcid.org/0000-0003-3115-1787>.

Шкурко Татьяна Всеволодовна – кандидат медицинских наук, руководитель ОМО по колопроктологии ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ». SPIN-код: 9073-3362, <https://orcid.org/0000-0002-7502-2437>.

Information about the authors:

Oleg V. Knyazev – MD, Professor, Head of the Department of Treatment of Inflammatory Bowel Diseases of the “Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov”; Specialist of the Department of Coloproctology of the State Budgetary Institution “Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department”; Professor of the Scientific and Educational department of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh”. SPIN-код: 3268-0360, <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>.

Anna V. Kagramanova – Candidat of Medical Sci., Senior Research Associate of the “Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov”. SPIN-код: 4086-6745, <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>.

Alexey V. Veselov – senior specialist of the Organizational and Methodological Department of Coloproctology of the State Budgetary Institution “Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department”, SPIN-код: 9333-8673, <https://orcid.org/0000-0003-3115-1787>.

Tatyana V. Skurko – Candidat of Medical Sci., Head of the Organizational and Methodological Department of Coloproctology of the State Budgetary Institution “Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department”. SPIN-код: 9073-3362, <https://orcid.org/0000-0002-7502-2437>.

Для корреспонденции:

Шкурко Татьяна Всеволодовна

Correspondence to:

Tatyana V. Skurko

shkurkotania@yandex.ru