

Эффективный отечественный месалазин в терапии язвенного колита

И. Н. Ручкина, О. В. Князев, И. Е. Трубицына, Н. А. Фадеева, Е. А. Добролюбова, С. В. Белоусов, С. Г. Хомерики, А. И. Парфенов

Язвенный колит (ЯК) относится к хроническим аутоиммунным заболеваниям и характеризуется эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки толстой кишки (СОТК). В патогенезе ЯК большую роль играют активация условно-патогенной микрофлоры и снижение барьерной функции СОТК. Образующиеся микробные антигены взаимодействуют с иммунной системой кишечника, активируют Т- и В-лимфоциты и инициируют синтез аутоантител. Большая роль в развитии воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) принадлежит провоспалительным цитокинам: фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкинам (ИЛ) 1 β , 12 β , 17, 23 и др., вызывающим повреждение СОТК. Генетическая предрасположенность в несколько раз повышает риск развития ЯК. Уже известны 168 локусов генов, приводящих к развитию ЯК и болезни Крона (БК). На этой основе предпринимаются попытки создания диагностических панелей ВЗК [1].

Заболеваемость ВЗК в северных странах Европы и Северной Америке возросла за последние 40 лет приблизительно в 6 раз. Пик заболеваемости приходится на 20–30 лет, одинаково часто заболевают как мужчины, так и женщины. Согласно последним эпидемиологическим обследованиям, распространенность ЯК в среднем достигает до 500 случаев на 100 тыс. населения [2].

Социальная значимость ЯК обусловлена преимущественным распространением среди лиц молодого возраста, хроническим прогрессирующим течением, необходимостью частого стационарного лечения, развитием системных внекишечных проявлений, снижением трудоспособности и качества жизни. У 25–37% течение ЯК в первые 5 лет сопровождается кишечным кровотечением, перфорацией, токсическим мегаколоном и другими тяжелыми осложнениями, требующими хирургического вмешательства [3, 4].

Медикаментозная терапия ЯК проводится согласно рекомендациям Европейского консенсуса (European Crohn's Colitis Organisation, ECCO) 2017 г. [5]. В нашей стране используются клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению ЯК и БК [6, 7]. Тактика лечения зависит от распространенности воспаления в толстой кишке, тяжести атаки, наличия внекишечных проявлений и осложнений.

Препаратом первой линии для лечения ЯК является месалазин или 5-аминосалициловая кислота (5-АСК) [8]. Механизм действия 5-АСК заключается в ингибировании метаболизма арахидоновой кислоты, медиаторов воспаления, прежде всего лейкотриенов и провоспалительных интерлейкинов, нейтрализации свободных кислородных радикалов и подавлении продукции антител В-лимфоцитами. При тяжелом течении ЯК применяют глюкокортикостероиды и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). При достижении положительного ответа глюкокортикостероиды постепенно отменяют и больного переводят на препараты 5-АСК с целью индукции и поддержания ремиссии. В случае неэффективности гормональной терапии применяют ГИБП.

В настоящее время перед фармакологическими компаниями правительство РФ поставило задачу создания отечественных современных препаратов, позволяющих решить проблему полного замещения импортных лекарственных средств. В России появился первый отечественный препарат месалазина — Кансалазин.

По своей структуре таблетка Кансалазина представляет собой полимерную матрицу с месалазином, которая обеспечивает длительное непрерывное высвобождение активного вещества на всем протяжении желудочно-кишечного тракта от двенадцатиперстной до прямой кишки независимо от значений pH.

Цель настоящей работы — изучить клиническую эффективность препарата Кансалазин у больных с ЯК легкой и средней степени тяжести в фазе обострения путем открытого проспективного клинического несравнительного исследования.

Задачами исследования являлись: а) определение эффективности Кансалазина в купировании острой фазы воспаления; б) достижение стойкой положительной динамики в течении язвенного колита; в) оценка частоты развития побочных эффектов (головная боль, тошнота, влияние на кроветворение, гепатотоксичность, аллергические реакции).

Материал и методы исследования

В исследование был включен 31 больной ЯК. Мужчины и женщины встречались с одинаковой частотой. Средний возраст больных составил $39 \pm 7,5$ лет (18–60 лет), Продолжительность заболевания колебалась от 6 мес до 5 лет и в среднем составила $3,4 \pm 1,6$ года.

Критериями включения в исследование служили: больные ЯК легкого и среднетяжелого течения в возрасте 18–60

лет, верифицированный диагноз «язвенный колит, хронически рецидивирующее течение, стадия обострения, легкой или средней степени тяжести, форма: проктосигмоидит, левосторонний язвенный колит» (подтверждены клинико-лабораторными и инструментальными исследованиями), наличие письменного согласия на включение в исследование.

Критерии исключения: возраст пациента младше 18 и старше 60 лет; диагноз «болезнь Крона, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки» в анамнезе, заболевания крови, беременность, лактация, отягощенный аллергоанамнез, лекарственная непереносимость, непереносимость салицилатов, острое инфекционное заболевание, хронические заболевания сердечно-сосудистой, нейроэндокринной систем, почечная, печеночная недостаточность, онкологические заболевания в анамнезе, прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени, прием иммуносупрессантов в течение 3 месяцев или системных глюкокортикостероидов в течение 1 месяца до включения в исследование, наркомания, алкоголизм, курение более 10 сигарет в день, прием системных антибиотиков для лечения неспецифического язвенного колита в течение 7 дней до исследования, лечение пробиотиками, антидиарейными препаратами в течение 7 дней до исследования.

Протяженность поражения при ЯК оценивали согласно Монреальской классификации. Различали: а) проктит (воспаление ограничено прямой кишкой); б) левосторонний колит — распространение воспаления до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит); в) тотальный и субтотальный ЯК — тотальный ЯК с ретроградным илеитом.

Тяжесть атаки ЯК определяли с помощью индекса Мейо, который включает клинические проявления, эндоскопические изменения СОТК и общее состояние больного (табл. 1). Значения индекса Мейо трактовались как 0–1 балл — ремиссия ЯК; 2–5 баллов — минимальная активность; 6–9 баллов — умеренная активность; 10–12 баллов — высокая активность.

Клиническая характеристика активности ЯК (индекс Мейо)					Таблица 1
Показатель	Клиническая характеристика, баллы				
	0	1	2	3	
Частота стула	Обычная	На 1–2 в день больше обычной	На 3–4 в день больше обычной	На 5 в день больше обычной	
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь	
Состояние СОТК	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	Средней тяжести	Тяжелое	

Эндоскопическая характеристика активности ЯК по Schroeder (в баллах) [9]		Таблица 2
0	Норма или неактивное заболевание	
1 (минимальная)	Гиперемия, смазанный сосудистый рисунок. Контактная ранимость отсутствует	
2 (умеренная)	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, контактная ранимость, эрозии	
3 (выраженная)	Спонтанная ранимость, изъязвления	

Распределение больных ЯК по протяженности и степени воспаления СОТК				Таблица 3
Степень тяжести, индекс активности по Мейо в баллах	Протяженность ЯК			
	Тотальный (N)	Левосторонний (N)	Проктит (N)	
Средней степени тяжести, 7 ± 1	7	15	1	
Минимальная активность, 4 ± 1	3	5	—	
Всего больных	10	20	1	

Эндоскопические изменения, входящие в индекс Мейо, оценивали с помощью шкалы Schroeder (табл. 2).

Дизайн обследования включал проведение клинических анализов с определением С-реактивного белка (СРБ), колоноскопию (КС) с гистологическим исследованием биоптатов СОТК.

Кроме того, в сыворотке крови определяли ИЛ-1 β , ИЛ-4, ФНО- α . В кале исследовали концентрацию кальпротектина. Фекальный кальпротектин (ФКП) продуцируется полиморфно-ядерными нейтрофилами и может

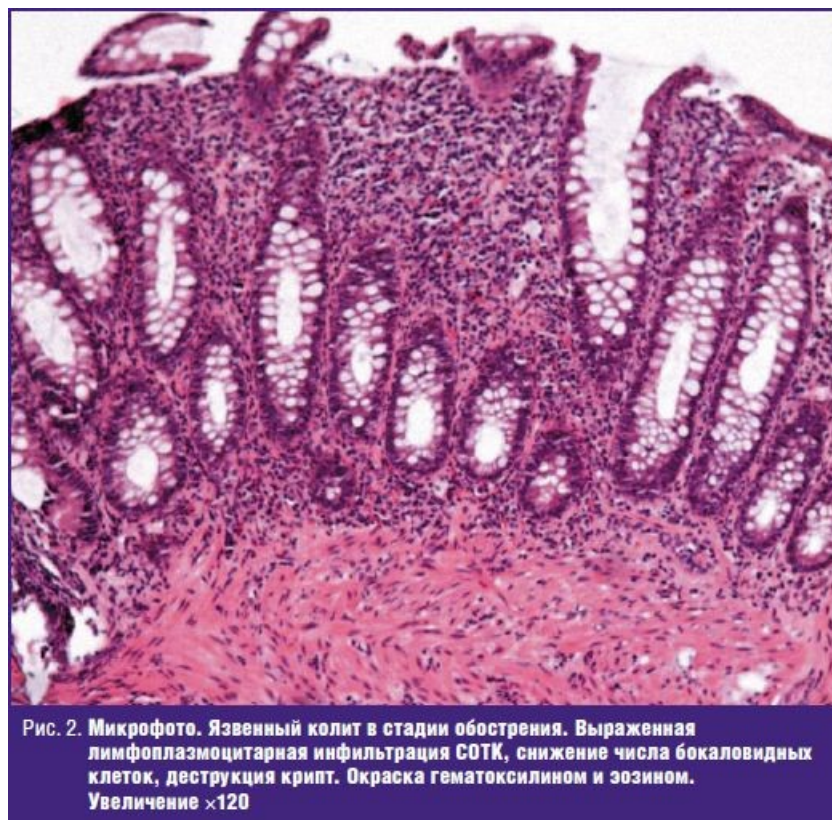
служить маркером воспаления в кишечнике [10]. Для исследования ИЛ и ФКП использовали иммуноферментный анализ.

Среди обследованных больных преобладали пациенты с левосторонним ЯК (20 больных — 64,5%). У 10 больных (32,4%) был тотальный ЯК и у 1 больного (3,2%) — ЯК в форме проктита. В табл. 3 показано распределение больных по степени воспаления в зависимости от локализации язвенного колита.

Из табл. 3 видно, что в обследуемой группе преобладал ЯК средней степени тяжести — 23 больных (73,4%) и лишь у 8 (26,6%) наблюдалась минимальная активность аутоиммунного воспаления.

Больные с левосторонним или тотальным ЯК средней степени тяжести предъявляли жалобы на диарею до 5–6 раз в сутки, в дневное и ночное время, с примесью алой крови, императивные позывы, тенезмы, субфебрильную лихорадку по вечерам, слабость, снижение трудоспособности, снижение массы тела на 2–3 кг. У половины больных отмечались системные внекишечные проявления: периферическая артропатия, у одной — афтозный стоматит. При проведении колонофиброскопии выявлен язвенный колит умеренной активности (слизистая гиперемирована, зернистая, отечная, с множественными поверхностными эрозиями, микроабсцессами, единичными язвами, покрытыми фибрином. Контактная кровоточивость незначительная. Складчатость умеренно сглажена. Сосудистый рисунок отсутствует, что соответствовало 2 баллам по шкале Schroeder (рис. 1).





При гистологическом исследовании биоптатов СОТК наблюдалась лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки, деформация крипт, снижение количества бокаловидных клеток (рис. 2).

В клинических анализах крови подтверждались железодефицитная анемия ($Hb\ 95 \pm 5$ г/л, сывороточное железо $7,1 \pm 3,2$ мкмоль/л), умеренный лейкоцитоз до $12 \pm 1,6$ тыс. с палочкоядерным сдвигом до $13 \pm 2\%$, СОЭ 27 ± 6 мм/час; повышение СРБ до 9 ± 2 мг/л. Также отмечалась умеренная гипопротеинемия (общий белок 63 ± 2 г/л при норме свыше 67 г/л) с уровнем альбумина 33 ± 1 г/л. У всех больных отмечалось повышение ФНО- α ($98,4 \pm 13,6$ пг/мл), ИЛ-1 β ($81,9 \pm 7,5$ пг/мл при норме до 50 пг/мл) и снижение ИЛ-4 до $36,7 \pm 2,2$ пг/мл (норма 50 пг/мл). В анализах кала наблюдалась положительная реакция на скрытую кровь, а ФКП в среднем достигал 540 ± 150 мкг/г (норма до 50 мкг/г). В результате индекс активности ЯК по шкале Мейо составил 7 ± 1 балл.

В обследуемую группу также был включен больной ЯК в форме катарально-геморрагического проктита средней степени тяжести, у которого отсутствовал эффект от лечения ректальными микроклизмами месалазина.

У 26,4% больных ЯК с тотальным или левосторонним поражением минимальной активности частота жидкого стула не превышала 3–4 раз в сутки, но с прожилками крови, императивными позывами. Температура тела оставалась в пределах нормы, потери веса не отмечалось, либо она не превышала 1 кг. В клинических анализах крови отсутствовали воспалительные изменения (СРБ ≤ 5 мг/л), железодефицитная анемия ограничивалась легкой степенью тяжести ($Hb\ 110 \pm 8$ г/л, сывороточное железо 9 ± 1 мкмоль/л). В анализе кала отмечалась положительная реакция на скрытую кровь, ФКП повышался в среднем до 360 ± 50 мкг/г. Уровни ФНО- α и ИЛ-1 β были повышены у всех больных и составляли в среднем $87,3 \pm 11,4$ пг/мл и $78,9 \pm 13,5$ пг/мл соответственно. Уровень ИЛ-4 снижался в среднем до $35,7 \pm 1,4$ пг/мл.

У 1/3 больных этой группы отмечалась периферическая артропатия в виде летучих болей в крупных суставах. При проведении колонофиброскопии наблюдались признаки катарально-геморрагического колита с незначительной контактной ранимостью СОТК и отсутствием сосудистого рисунка, что соответствовало 2 баллам по шкале Schroeder. При гистологическом исследовании можно было видеть незначительную лимфоплазмоцитарную инфильтрацию и снижение количества бокаловидных клеток. Индекс активности ЯК у больных этой группы составил 4 ± 1 балла по Мейо.

Всем больным, включенным в исследование, назначали препарат Кансалазин внутрь в таблетках, в дозе 3 г/сутки (2 таблетки $\times$ 3 раза в день), а также ректально — в микроклизмах в виде суспензии, 2 г, на ночь. Также все больные получали антибактериальную терапию в виде инфузий метронидазола 1500 мг/сут.

Безопасность и переносимость Кансалазина оценивали путем динамического наблюдения за клиническими симптомами ЯК и возможным развитием нежелательных явлений (тошнота, головная боль и др.); с помощью лабораторных показателей, включающих исследование аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз и др. печеночных проб.

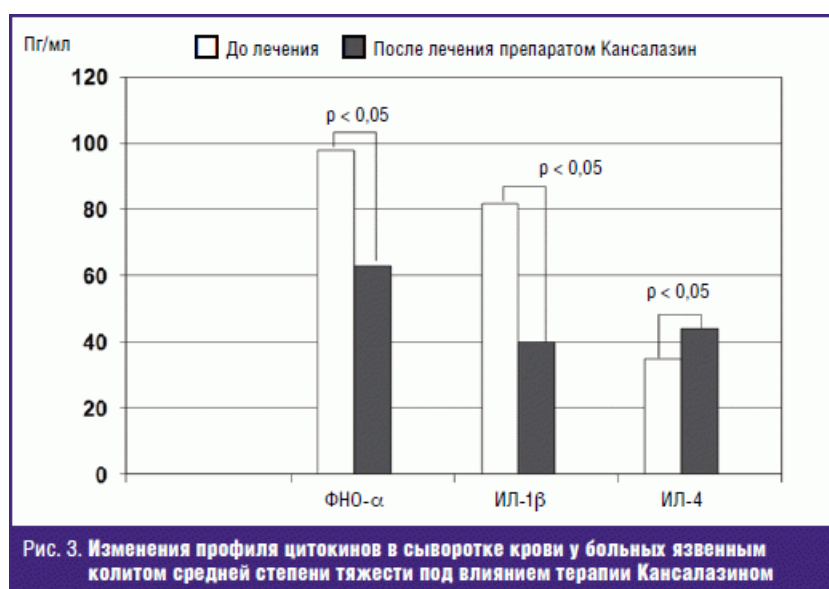
Все исследования выполнялись до назначения лечения, контрольные клинические анализы проводили на 15-й и

30-й дни терапии. Повторную колонофиброскопию выполняли через месяц от начала лечения.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ Microsoft® Office Excel 2003; Statisticav. 6,0; Primerof Biostatistics Version 4.03 by StantonA. Glantz 1998. Для определения значимости различий между средними величинами при нормальном распределении совокупностей применялся t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования

Положительная динамика наблюдалась к концу 2-й недели приема препарата Кансалазин. У всех пациентов снизилась частота стула, исчезла примесь крови в кале, прекратились тенезмы. В анализах крови отмечалось снижение уровня лейкоцитов и палочкоядерного сдвига, СОЭ, уровня СРБ. Через 30 дней от начала терапии у всех больных ЯК независимо от степени выраженности воспаления и локализации процесса частота стула сократилась до 1–2 раз в сутки, исчезла примесь крови в стуле, тенезмы и императивные позывы. В клинических анализах крови все показатели нормализовались. Значения ФКП снизились до 260 ± 38 мкг/г. При средней степени активности ЯК улучшился профиль цитокинов: показатель ФНО- α понизился с $98,4 \pm 13,6$ пг/мл до $63,4 \pm 10,5$ пг/мл ($p < 0,05$); ИЛ-1 β снизился с $81,9 \pm 7,5$ пг/мл до $40,1 \pm 1,5$ пг/мл ($p < 0,05$); значения ИЛ-4 повысились с $36,7 \pm 2,2$ пг/мл до $43,8 \pm 1,8$ пг/мл ($p < 0,05$) (рис. 3). У больных со средней степенью активности ЯК эндоскопический индекс по Schroeder снизился до 1 балла (слизистая бледно-розовая, гладкая, блестящая, с единичными мелкими псевдополипами; контактная кровоточивость отсутствует; складчатость выражена; сосудистый рисунок сохранен, перестроен) — неполная ремиссия язвенного колита (рис. 4).



При гистологическом исследовании отмечалась незначительная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, количество бокаловидных клеток оставалось сниженным, улучшилась форма крипт (рис. 5). Индекс клинической активности по

шкале Мейо в среднем составил 3 ± 1 балл.

У больных с легким течением ЯК при проведении колонофиброскопии признаки воспаления СОТК отсутствовали, но оставались участки смазанного сосудистого рисунка. При гистологическом исследовании наблюдались признаки минимального колита, в виде умеренной лимфоплазмоцитарной инфильтрации СОТК, снижение числа бокаловидных клеток. Индекс клинической активности по шкале Мейо не превышал 1 балл. ФКП оставался повышенным и в среднем составил 240 ± 24 мкг/г. Уменьшились показатели провоспалительных цитокинов (уровень ФНО- α снизился с $87,3 \pm 11,4$ пг/мл до $57,3 \pm 9,5$ пг/мл ($p < 0,05$); уровень ИЛ-1 β снизился с $78,9 \pm 13,5$ пг/мл до $45,3 \pm 2,5$ пг/мл ($p < 0,05$)) и вырос уровень противовоспалительного цитокина — ИЛ-4 повысился с $35,7 \pm 1,4$ пг/мл до $45,8 \pm 2,3$ пг/мл ($p < 0,05$) (рис. 6). По мере стихания воспаления слизистой оболочки толстой кишки у пациентов исчезли внекишечные проявления ЯК: периферическая артропатия и афтозный стоматит.



Рис. 5. Микрофото. Язвенный колит в стадии развивающейся ремиссии. Снижение интенсивности воспалительной инфильтрации СОТК. Восстановление архитектоники крипт. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$

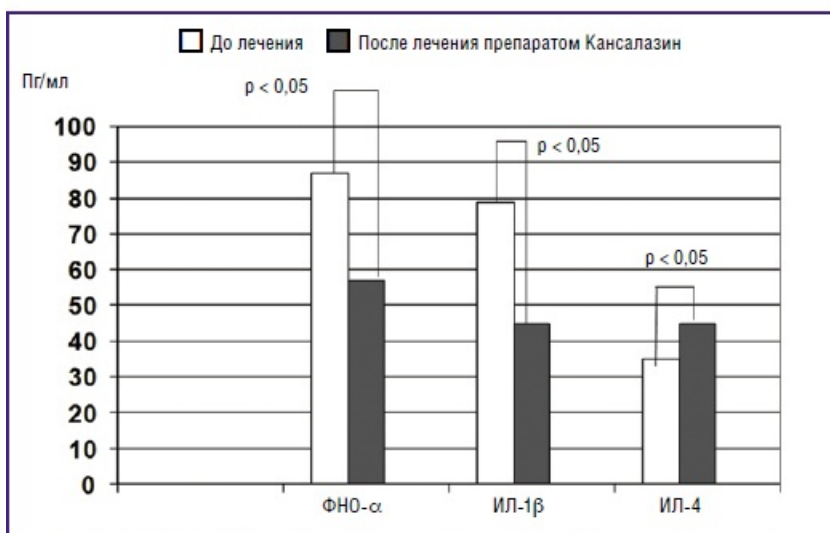


Рис. 6. Изменения профиля цитокинов в сыворотке крови у больных язвенным колитом легкой степени активности под влиянием терапии Кансалазином

Таким образом, у всех больных достигнут достоверный положительный эффект от Кансалазина в купировании острой фазы ЯК.

Побочные явления: у одного больного ЯК с левосторонним поражением, умеренной степени активности на 3-й день лечения Кансалазином появилась тошнота и рвота. Препарат был отменен, и больной исключен из исследования. Тошнота и рвота прекратились в течение суток без назначения дополнительной лекарственной терапии. Согласно классификации степень выраженности описанных побочных действий расценена как умеренная, т. е. осложнения повлияли на повседневную активность, но не привели к стойкой потере трудовой активности и купировались самостоятельно без дополнительной терапии.

Обсуждение

Согласно полученным данным препарат Кансалазин (активное вещество — месалазин) при назначении больным ЯК

в дозе 3 г в сутки в течение 1 мес доказал свою эффективность: у 96,7% больных наступила клиническая и эндоскопическая ремиссия с восстановлением до нормы лабораторных показателей, свойственных воспалению. У всех больных при повторных гистологических исследованиях биоптатов СОТК сохранялась лимфоплазмоцитарная инфильтрация, но в меньшей степени выраженности. Сохранение аутоиммунного воспаления СОТК подтверждалось умеренным повышением концентрации ФКП и измененным профилем прежде всего ФНО-α и ИЛ-4.

Все больные хорошо переносили терапию Кансалазином, аллергических реакций не отмечено. Побочные действия препарата зарегистрированы у 1 больного в виде тошноты и рвоты, которые полностью купировались после отмены препарата.

При анализе лабораторных показателей крови на протяжении всего курса лечения ни в одном случае не зарегистрированы изменения печеночных проб, что свидетельствует об отсутствии гепатотоксичности Кансалазина. После завершения клинического исследования всем больным для поддержания ремиссии ЯК рекомендована поддерживающая терапия Кансалазином в дозе 3 г в сутки в сочетании с местной терапией под контролем гастроэнтеролога.

Следовательно, отечественный препарат Кансалазин обладает выраженным противовоспалительным эффектом у больных ЯК легкого и среднетяжелого течения, не уступая по эффективности зарубежным аналогам.

Заключение

У 96,7% больных ЯК легкого и среднетяжелого течения достигнута отчетливая положительная динамика в результате приема Кансалазина в течение 1 месяца в дозе 3 г/сут.

Кансалазин обладает выраженным противовоспалительным действием у больных ЯК, купирует острую атаку заболевания и способствует развитию ремиссии заболевания.

Побочные эффекты в виде тошноты и рвоты зарегистрированы у 1 больного ЯК с левосторонним поражением умеренной активности, в связи с чем больной переведен на другую форму месалазина.

Таким образом, отечественный препарат Кансалазин может быть рекомендован для лечения ЯК легкого и среднего течения как в период обострения, так и для поддержания ремиссии.

Литература

1. Jostins L., Ripke S., Weersma R. K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease // *Nature*. 2012; 491: 119–124.
2. Molodecky N. A., Soon I. S., Rabi D. M., Ghali W. A., Ferris M., Chernoff G., Benchimol E. I., Panaccione R., Ghosh S., Barkema H. W., Kaplan G. G. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review // *Gastroenterology*. 2012; 142: 46–54.
3. Шельгин Ю. А., Благодарный Л. А. Справочник по колопроктологии. М.: Изд-во «Литтерра», 2014. С. 460–522.
4. Langholz E., Munkholm P., Davidsen M., Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years // *Gastroenterology*. 1994. Vol. 107. P. 3–11.
5. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R., Ardizzone S., Armuzzi A., de Acosta M. B., Burisch J., Gecse K. B., Hart A. L., Hindryckx P., Langner C., Limdi J. K., Pellino G., Zagayrowicz E., Raine T., Harbord M., Rieder F. For the European Crohn's and Colitis Organisation // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017, 649–670. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
6. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов в России по диагностике и лечению язвенного колита // *Колопроктология*. 2017, № 1 (59).
7. Хатьков И. Е., Парфенов А. И., Князев О. В., Михайлянц Г. С., Атрощенко А. О., Ручкина И. Н. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: ВИТА Пресс, 2017. С. 12–50.
8. Li W., Zhang Z. M., Jiang X. L. Once daily vs multiple daily mesalazine therapy for mild to moderate ulcerative colitis: a meta-analysis // *Colorectal Dis*. 2016, Jul; 18 (7): O214–223. DOI: 10.1111/codi.13393.
9. Schroeder K. W., Tremaine W. J., Ilstrup D. M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study // *N. Engl. J. Med*. 1987; 317: 1625–1629.
10. Moein S., Qujeq D., Tabari M. V., Kashifard M., Hajiantilaki K. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin in assessing the severity of inflammatory bowel disease: From laboratory to clinic // *Caspian J Intern Med*. 2017; 8 (3): 178–182. DOI: 10.22088/cjim.8.3.178.

И. Н. Ручкина, доктор медицинских наук

О. В. Князев, доктор медицинских наук

И. Е. Трубицына, доктор медицинских наук

Н. А. Фадеева, кандидат медицинских наук

Е. А. Добролюбова

С. В. Белоусов

С. Г. Хомерики, доктор медицинских наук, профессор
А. И. Парфенов¹, доктор медицинских наук, профессор

ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва

¹ Контактная информация: asfold@mail.ru

Эффективный отечественный месалазин в терапии язвенного колита/ И. Н. Ручкина, О. В. Князев, И. Е. Трубицына, Н. А. Фадеева, Е. А. Добролюбова, С. В. Белоусов., С. Г. Хомерики, А. И. Парфенов

Для цитирования: Лечащий врач № 2/2018; Номера страниц в выпуске: 32-37

Теги: заболевания кишечника, воспаление, обострение

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права
защищены.