

Современные принципы консервативного лечения легкой и среднетяжелой форм язвенного колита

О. В. Головенко, ORCID: 0000-0002-7439-0983, drgolovenko@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Резюме. Язвенный колит — хроническое заболевание, характеризующееся наличием воспаления, которое обычно начинается в прямой кишке и распространяется диффузно в проксимальном направлении, вовлекая часть или всю слизистую оболочку толстой кишки. Этиология язвенного колита до сих пор неизвестна, поэтому отсутствуют лекарственные средства, которые могли бы излечить это грозное заболевание. Весь обширный арсенал фармпрепаратов, который предлагается для лечения язвенного колита, направлен на различные, пока еще недостаточно изученные звенья патогенеза заболевания. Появление нового класса лекарственных средств (генно-инженерных биологических препаратов), к сожалению, не решило эту кардинальную проблему. Единственный способ «излечения» язвенного колита в настоящее время — удаление всей толстой кишки с формированием илеоанального резервуарного анастомоза или постоянной илеостомы. Однако хирургическое лечение язвенного колита сопряжено с множеством осложнений, а иногда и летальными исходами. Главные цели терапии заболевания заключаются в индукции и сохранении бесстероидной клинической и эндоскопической ремиссии, уменьшении частоты осложнений, инвалидизации и улучшении качества жизни. Тяжелые формы язвенного колита, требующие госпитализации и интенсивного консервативного лечения, а иногда и хирургического вмешательства, составляют около 15% всех случаев. Большинство легких и среднетяжелых форм язвенного колита могут успешно лечиться амбулаторно с помощью традиционных лекарственных средств, в первую очередь инновационных препаратов месалазина. Грамотная комбинация пероральных и ректальных форм месалазина позволяет в большинстве случаев добиться не только клинической ремиссии, но и достичь современной цели лечения язвенного колита — заживления слизистой оболочки толстой кишки, то есть эндоскопической ремиссии. В статье изложены современные взгляды на лечение легкой и среднетяжелой форм язвенного колита с различной протяженностью поражения толстой кишки, которые отражены в последних отечественных и зарубежных руководствах. **Ключевые слова:** гастроэнтерология, язвенный колит, месалазин, суппозитории, гранулы, пена, алгоритм лечения, комбинированная терапия, поддержание ремиссии.

Для цитирования: Головенко О. В. Современные принципы консервативного лечения легкой и среднетяжелой форм язвенного колита // Лечащий Врач. 2022; 11 (25): 82-89. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.014

Modern principles of conservative treatment of mild and moderate forms of ulcerative colitis

Oleg V. Golovenko, ORCID: 0000-0002-7439-0983, drgolovenko@yandex.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, p. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia

Abstract. Ulcerative colitis is a chronic disease characterized by inflammation that usually begins in the rectum and diffusely spreads proximally, involving part or all of the colonic mucosa. The etiology of ulcerative colitis is still unknown, so there are no drugs that could cure this formidable disease. The entire vast arsenal of drugs that is offered for the treatment of ulcerative colitis is aimed at various, as yet insufficiently studied links in the pathogenesis of ulcerative colitis. The emergence of a new class of medicines (genetically engineered biological preparations), unfortunately, has not solved this cardinal problem. The only way to «cure» ulcerative colitis at present is to remove the entire colon with the formation of an ileoanal reservoir anastomosis or a permanent ileostomy. However, surgical treatment of ulcerative colitis is associated with many complications and sometimes death. The main goals of therapy for ulcerative colitis are to induce and maintain steroid-free clinical and endoscopic remission, reduce the incidence of complications, disability and improve the quality of life. Severe forms of ulcerative colitis requiring hospitalization and intensive conservative treatment, and sometimes surgery, account for about 15% of all cases of ulcerative colitis. Most mild to moderate forms of ulcerative colitis can be successfully treated on an outpatient basis with conventional medicines, most notably the innovative mesalazine. A competent combination of oral and rectal forms of mesalazine allows in most cases to achieve not only clinical remission, but to achieve the modern goal of treating ulcerative colitis —

healing of the colon mucosa, that is, endoscopic remission. The article presents modern views on the treatment of mild and moderate forms of ulcerative colitis with different extent of colon damage, which are reflected in the latest domestic and foreign guidelines.

Keywords: gastroenterology, ulcerative colitis, mesalazine, suppositories, granules, foam, treatment algorithm, combination therapy, remission maintenance.

For citation: Golovenko O. V. Modern principles of conservative treatment of mild and moderate forms of ulcerative colitis // *Lechaschi Vrach*. 2022; 11 (25): 82-89. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.014

Язвенный колит (ЯК) — хроническое инвалидизирующее воспалительное заболевание кишечника, которое обычно возникает в молодом возрасте и продолжается в течение всей жизни пациента. Несмотря на то, что заболеваемость ЯК в Западной Европе и Северной Америке стабилизировалась, она продолжает расти в новых индустриальных странах [1].

Согласно популяционным когортным исследованиям большинство пациентов с ЯК имеют легкую или среднетяжелую формы ЯК [2]. Наиболее манифестные проявления заболевания отмечаются на момент выставления диагноза, а в дальнейшем периоды обострений чередуются с ремиссиями. У 14-17% пациентов может быть агрессивное течение ЯК [3-9]. Почти 50% больных ЯК за все время заболевания вынуждены госпитализироваться хотя бы один раз, а среди тех, кто был однажды госпитализирован, риск повторной госпитализации в течение 5 лет достигает 50%. Кумулятивный риск колэктомии в течение 5 и 10 лет составляет около 10-15%. Хотя риск ранней колэктомии снизился, частота долгосрочной колэктомии в течение продолжительного времени остается стабильной [3, 7, 8, 10]. Кроме существенного снижения качества жизни и работоспособности из-за клинических проявлений заболевания ЯК также ассоциируется с повышенным риском развития колоректального рака (КРР) [57].

Доказанными предикторами агрессивного течения ЯК и колэктомии является молодой возраст (менее 40 лет) на момент установления диагноза, тотальное поражение, выраженная эндоскопическая активность (наличие глубоких язв), внекишечные проявления, необходимость в раннем назначении глюкокортикостероидов (ГКС) и повышение уровней воспалительных маркеров [4, 11-14]. Напротив, у пациентов с ограниченной анатомической протяженностью поражения и незначительной эндоскопической активностью риск колэктомии низкий. В целом примерно у двух третей пациентов с ЯК

на момент установления диагноза заболевание ограничивается прямой кишкой и левыми отделами ободочной кишки. Приблизительно у одной пятой части пациентов с дистальным ЯК со временем отмечается распространение поражения (обычно в течение 10 лет после установления диагноза). Как правило, это пациенты с неудовлетворительным контролем за течением заболевания [15-17].

Согласно результатам популяционных когортных исследований более 90% больных получали препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) в течение первого года после установления диагноза, а 60-87% пациентов продолжали и далее использовать 5-АСК. Только 50% пациентов получали ГКС, 20% — иммуносупрессоры, а 5-10% — биологическую терапию в период заболевания [3-9]. Хотя основное внимание акцентировалось на пациентах с тяжелой формой ЯК с высоким риском колэктомии, у большинства наблюдались легкие и среднетяжелые формы с низким риском колэктомии. Таких пациентов обычно лечат врачи общей практики и гастроэнтерологи с помощью различных терапевтических стратегий [18].

Успешное ведение пациентов с ЯК основывается на нескольких принципах: тщательной стратификации и мониторинге, выявлении предикторов агрессивного течения и проведении последующей агрессивной терапии у больных с высоким риском колэктомии, оптимальное ведение пациентов с низким риском колэктомии с легкими и среднетяжелыми формами заболевания, чтобы снизить риск прогрессирования и возникновения осложнений [19].

Российские, американские и европейские клинические консенсусы по ведению пациентов с ЯК ставят основными целями терапии индукцию и сохранение бесстероидной клинической и эндоскопической ремиссии, уменьшение частоты осложнений и инвалидизации, улучшение качества жизни [19-23].

Эндоскопическая ремиссия ЯК, или заживление слизистой оболочки толстой кишки, ассоциируется с более низ-

кой частотой рецидивов, снижением потребности в ГКС, существенно меньшей частотой хирургических операций, более низким риском КРР, более высоким качеством жизни [24-28].

Лечение ЯК можно условно разделить на два этапа — индукцию ремиссии и ее сохранение. Терапевтические стратегии обычно зависят от тяжести атаки (легкая, среднетяжелая, тяжелая) и протяженности поражения толстой кишки (проктит, левосторонний колит, тотальный колит). В статье изложены современные взгляды на лечение легких и среднетяжелых форм ЯК с различной протяженностью поражения толстой кишки, содержащиеся в последних отечественных и зарубежных руководствах.

Современные принципы консервативного лечения легкой и среднетяжелой форм язвенного колита

Первой линией индукционной терапии всех форм ЯК с различной протяженностью поражения толстой кишки является 5-АСК [19, 23, 29-31].

Международное непатентованное название 5-АСК — месалазин. Первым лекарственным препаратом для лечения ЯК, который содержал в своем составе молекулу 5-АСК, был сульфасалазин. Молекула 5-АСК в сульфасалазине соединяется азотной связью с молекулой сульфаниламида сульфацида. В толстой кишке под влиянием бактерий кишечной микрофлоры азотная связь разрушается, высвобождая активные компоненты — 5-АСК и сульфацид. Противовоспалительным действием обладает только 5-АСК, которая:

- подавляет синтез медиаторов воспаления (простагландинов и лейкотриенов) путем ингибирования циклооксигеназы;
- ингибирует функции нейтрофильных гранулоцитов — миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз и образование свободных токсичных кислородных радикалов;
- тормозит синтез фактора, активирующего тромбоциты;
- оказывает антиоксидантное действие;

- участвует в активации РРАR-γ-рецепторов, играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника;

- оказывает значимое влияние на экспрессию генов, ответственных за инвазивность, метаболизм и стрессоустойчивость бактерий;

- эффективно ингибирует ядерный (нуклеарный) фактор (NF-κB), отвечающий за регуляцию генной активности и синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α).

Кроме того, месалазин стимулирует апоптоз (запрограммированную гибель клеток) клеток КРР, подавляет митоген-активированную протеинкиназу (МАП-киназу) и уменьшает скорость пролиферации слизистой оболочки толстой кишки у пациентов со спорадическими полипами [32–34]. Сульфациридин же выступает исключительно в качестве носителя, позволяющего доставить 5-АСК в толстую кишку. У значительного числа больных при длительном приеме сульфасалазина встречаются побочные эффекты. Практически все они обусловлены сульфациридином. Метаболизм сульфациридина осуществляется в печени посредством реакций ацетилирования, поэтому у пациентов с медленным фенотипом ацетилирования происходит накопление токсических концентраций сульфациридина даже при использовании терапевтических доз сульфасалазина. Чтобы снизить вероятность развития побочных эффектов, следует применять сульфасалазин в суточной дозе не выше 3,0 г, что, однако, может существенно сказаться на его клинической эффективности, поскольку доза сульфасалазина 2,0 г стехиометрически соответствует всего лишь 0,75 г месалазина [35].

Большим достижением в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) была разработка нового поколения препаратов, содержащих чистый месалазин. Эти препараты позволяют избежать побочных эффектов, обусловленных сульфациридином, и создать высокую концентрацию 5-АСК в зоне воспаления [32, 33]. Препараты месалазина первого поколения для перорального приема отличаются различной защитной оболочкой таблетки, которая растворяется при определенном рН внутрикишечной среды. В таблетках Салофалька месалазин заключен в оболочку из специального полимерного материала, которая растворяется при $\text{pH} > 6$, то есть в терминальном

отделе тонкой кишки и правых отделах ободочной кишки. В результате в этих отделах кишечника создается наивысшая концентрация активного лекарственного компонента — месалазина. Суточная доза таблеток Салофалька колеблется от 1,5 до 4,0 г в зависимости от выраженности клинической активности ЯК. Суточную дозу обычно делят на 3–4 приема.

Другая технология используется при производстве микрогранул препарата Пентаса®. При приеме как таблеток, так и гранул Пентасы высвобождение 5-АСК начинается в двенадцатиперстной кишке и равномерно продолжается до прямой кишки [36]. При этом согласно инструкции около 30–50% препарата адсорбируется главным образом в тонкой кишке, в связи с чем в толстой кишке активно около 50–60% месалазина. Это требует увеличения дозы Пентасы в 2 раза при локализации воспалительного процесса в толстой кишке: рекомендованная доза, согласно инструкции Пентаса® (гранулы), для лечения обострения ЯК составляет 4 г/сут, для поддержания ремиссии — 2 г/сут.

Выбор конкретного лекарственного препарата (Пентаса® или Салофальк®) определяется в первую очередь локализацией патологического процесса в кишечнике. При поражении проксимальных отделов подвздошной и тощей кишки предпочтение отдается Пентасе, а при поражении терминального отдела подвздошной и толстой кишки препаратом выбора является Салофальк®. Месалазин имеет хороший профиль безопасности. Побочные эффекты при назначении высоких и низких доз месалазина сопоставимы. Для всех пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе ВЗК, характерен плохой комплаенс, т. е. несоблюдение рекомендованной схемы приема лекарственных препаратов. Пациенты предпочитают однократный прием всей суточной дозы назначенного препарата, а не дробный прием в течение дня [37].

Для улучшения соблюдения предписанного режима приема Салофалька была разработана новая лекарственная форма препарата — гранулы Салофальк. Эта инновационная двухкомпонентная лекарственная форма сочетает рН-контролируемое высвобождение активной субстанции с длительным непрерывным выделением месалазина из ядра на основе оригинальной полимерной матрицы. Кишечнорастворимая защитная оболочка обеспечивает

рН-зависимое высвобождение активной субстанции, начинающееся в терминальном отделе подвздошной кишки и продолжающееся в нижележащих отделах кишечника. Потеря действующего вещества до подвздошной кишки при этом минимальна.

Полимерное матричное ядро обеспечивает длительное непрерывное выделение активной субстанции на всем протяжении толстой кишки, включая прямую кишку. Нерастворимое ядро гранулы, которое выполняет исключительно функцию доставки действующего вещества в толстую кишку, уже без месалазина может выходить со стулом. Это абсолютно нормальное, предусмотренное явление, никоим образом не свидетельствующее о недостаточном высвобождении действующего вещества из гранул, что подтверждается высокой эффективностью гранул Салофалька при ЯК в большом количестве клинических исследований.

Большое количество гранул (в 3 г Салофалька их содержится около 3500) обеспечивает равномерное и эффективное распределение активной субстанции и, благодаря очень большой площади поверхности (3 г гранул соответствуют 100 см²), гарантирует эффект даже при ускоренном пассаже по кишечнику (диарее). Согласно инструкции Салофальк® гранулы может назначаться всего лишь один раз в день. Благодаря малому размеру гранул (около 1 мм), способствующему беспрепятственному прохождению через желудок, их можно принимать вне зависимости от употребления пищи. Благодаря оптимальному профилю высвобождения гранулы Салофалька позволяют достичь многих клинических эффектов лечения при существенно более низких дозах (3,0 и 1,5 г) по сравнению с другими препаратами месалазина.

Так, по данным объединенного анализа четырех проспективных рандомизированных двойных слепых исследований [38] с участием 705 пациентов с активным ЯК, гранулы Салофалька в дозе 3 г/сут однократно (лечение 8 недель) были эффективны у 86% пациентов с проктосигмоидитом в достижении клинической ремиссии, существенно превосходя таблетки. При этом гранулы Салофалька продемонстрировали и более высокую эффективность в отношении заживления слизистой, по сравнению с таблетками. Это дает основания рассматривать Салофальк® гранулы в качестве препарата выбора перорального месалазина при дисталь-

ных формах ЯК [38]. Создавая высокую концентрацию 5-АСК в слизистой оболочке (СО), гранулы Салофалька позволяют достичь гистологического заживления СО толстой кишки. По данным исследования Kruis, 2009, при участии 54 клинических центров в 13 странах и 380 пациентов с обострением ЯК, Салофальк® гранулы 3 г/сут в течение 8 недель как при однократном, так и 3-кратном приеме был эффективен почти у 60% пациентов в достижении гистологического заживления СО — гистологической ремиссии + улучшения [37].

В препарате Мезавант® используется многоматричная система доставки месалазина (технология MMX, Cosmo Pharmaceuticals, Италия). За счет кишечнорастворимой оболочки из эудрагита S высвобождение действующего вещества из таблетки MMX начинается при pH $\geq 7,0$ в толстой кишке, а за счет системы замедленного высвобождения MMX происходит постепенное высвобождение месалазина на всем протяжении толстой кишки. Таблетки месалазина-MMX, как и гранулы Салофалька, принимаются один раз в сутки. Следует учитывать, что при использовании таблеток месалазина-MMX, как и других препаратов с оболочкой из эудрагита S (асакол, месакол), высвобождающих месалазин при значениях pH $\geq 7,0$, как минимум у 25% пациентов они могут быть малоэффективны. Это связано с тем, что у значительной доли даже здоровых людей (до 25%) pH ни в одном отделе ЖКТ не достигает уровня 7, тогда как уровень pH достигает 6 у 90% людей уже в подвздошной кишке. При ВЗК отмечается дополнительное закисление среды кишечника: время, когда pH превышает 7, значительно сокращается у больных с мягким и умеренным ЯК по сравнению со здоровыми добровольцами ($0,3 \pm 0,17$ против $9,3 \pm 5,3$ часа). У некоторых пациентов этот период может быть настолько коротким, что его недостаточно для полного растворения оболочки таблетки из эудрагита S. Риск полного нерастворения таблетки Мезаванта существенно выше у пациентов с распространенным колитом, частым стулом (5 и более раз в сутки) и жидкой его консистенцией (5–6 типы по Бристольской шкале), что в результате увеличивает риск рецидива или усиления воспаления при ЯК [39].

Клинический эффект различных препаратов месалазина во многом определяется разным профилем высво-

бождения активного вещества. Следует отметить, что, хотя все препараты месалазина позволяют достичь ремиссии, время до наступления улучшения может существенно отличаться. Наиболее быстрый эффект при ЯК (по результатам обзора разных исследований) отмечается при использовании гранул Салофалька — прекращение ректального кровотечения и диареи достигается уже на 11–12 день [38, 40]. Эти данные важны с точки зрения оценки терапевтического ответа для решения вопроса о продолжении текущей терапии или назначении системных стероидов.

Введение в клиническую практику инновационных лекарственных форм месалазина на основе полимерных матриц (с возможностью однократного приема суточной дозы), таких как гранулы Салофалька, способствует не только повышению эффективности стандартной терапии ВЗК, но и значительному улучшению приверженности лечению. Последнее обстоятельство имеет немаловажное значение, учитывая длительность терапии (иногда пожизненной) и необходимость профилактики КРР.

Выбор оптимальной суточной дозы месалазина — важный аспект повышения эффективности лечения ЯК.

Для достижения максимального терапевтического эффекта при использовании препаратов месалазина для индукции ремиссии целесообразно сразу назначать эффективную суточную дозу месалазина, а не использовать тактику эскалации дозы — начинать с невысокой дозы, а при отсутствии эффекта ее повышать [19]. Консенсус ЕССО (2021) для купирования легкой и среднетяжелой атак ЯК рекомендует использовать месалазин в суточной дозе более 2 г [23]. Личный клинический опыт позволяет рекомендовать прием таблеток Салофальк 4,0 г в сутки, а при использовании микрогранул Салофальк — 3,0 г в сутки.

Использование ректальных форм месалазина показано при всех клинических формах ЯК, вне зависимости от протяженности поражения толстой кишки.

Ректальные формы месалазина могут использоваться как монотерапия при лечении дистальной формы ЯК или в дополнение к пероральным формам месалазина при тотальном поражении толстой кишки.

Для лечения ЯК в России и за рубежом широко используются местные (топические) формы месалазина.

В России представлены все лекарственные местные формы Салофалька: свечи, микроклизмы и пена. Свечи, содержащие активную субстанцию месалазина, уже много лет успешно применяются при лечении ЯК. Активная субстанция свечей Салофалька (месалазин) концентрируется главным образом в прямой кишке. Это было доказано скинтиграфическими исследованиями с мечеными радиоактивным ^{99m}Tc свечей Салофалька по 500 мг. Лечебные клизмы Салофалька объемом 30,0 мл и 60,0 мл содержат 2 и 4 г месалазина соответственно. При использовании микроклизм лекарственная суспензия, содержащая месалазин, распространяется ретроградно по нисходящей кишке до левого изгиба ободочной кишки. При ректальном применении суспензии месалазина наблюдается низкая системная абсорбция. В зависимости от времени удержания этот уровень составляет 5–35% от введенной дозы. Пена Салофалька для ректального применения содержит 1 г месалазина в 30 мл пены. Каждый баллончик рассчитан на 14 впрыскиваний (по 1 г месалазина каждое). Салофальк в форме пены (аэрозоля) позволяет проводить эффективную местную терапию при ВЗК за счет длительной адгезии к слизистой, обеспечивая оптимальный контакт действующего вещества с поверхностью СО, что особенно важно у пациентов с диареей и тенезмами. Эффективность пены сопоставима с эффективностью клизм Салофалька, но при этом пациенты отдают предпочтение пене как существенно более удобной в применении лекарственной форме [41].

Ректальная терапия хорошо переносится подавляющим большинством пациентов. В случаях, когда больной все же испытывает проблемы с удержанием ректально введенного месалазина, рекомендуются следующие подходы, позволяющие повысить переносимость препарата [42]:

- полежать на животе в течение 30 минут после введения препарата;
- принять 2 мг лоперамида за час до ректального введения препарата;
- вводить препарат ректально после естественного опорожнения кишки;
- проводить ректальную терапию вечером или на ночь.

Консенсус Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО — 2021) для купирования атаки дистального ЯК (поражение до 20 см прямой кишки) рекомендует суточную дозу ректального месала-

зина от 1 г и выше. Для лечения проктита обычно достаточно монотерапии суппозиториями с месалазином в течение 6–8 недель. При проктосигмоидите целесообразно использовать пену или микроклизмы с месалазином. Ректальная терапия всегда эффективнее перорального приема месалазина. Наш клинический опыт свидетельствует о наступлении перелома в течении дистального ЯК при переводе пациентов с проктитом и проктосигмоидитом с пероральных препаратов месалазина на лечение его высокими дозами с помощью ректальных форм (суппозитории, пена, микроклизмы).

Алгоритм терапии легкой и среднетяжелой атаки проктита представлен на рис. 1.

Консенсус ECCO (2021) при протяженном поражении толстой кишки рекомендует комбинированную терапию пероральными и ректальными формами препаратов месалазина [23]. В нескольких крупных исследованиях показано преимущество комбинированной терапии против монотерапии месалазином [43–46]. Комбинированная терапия (месалазин ректально + перорально) активного колита существенно повышает успех лечения, обеспечивая эффект почти у 90% пациентов и более чем в 2 раза сокращая время до наступления ремиссии.

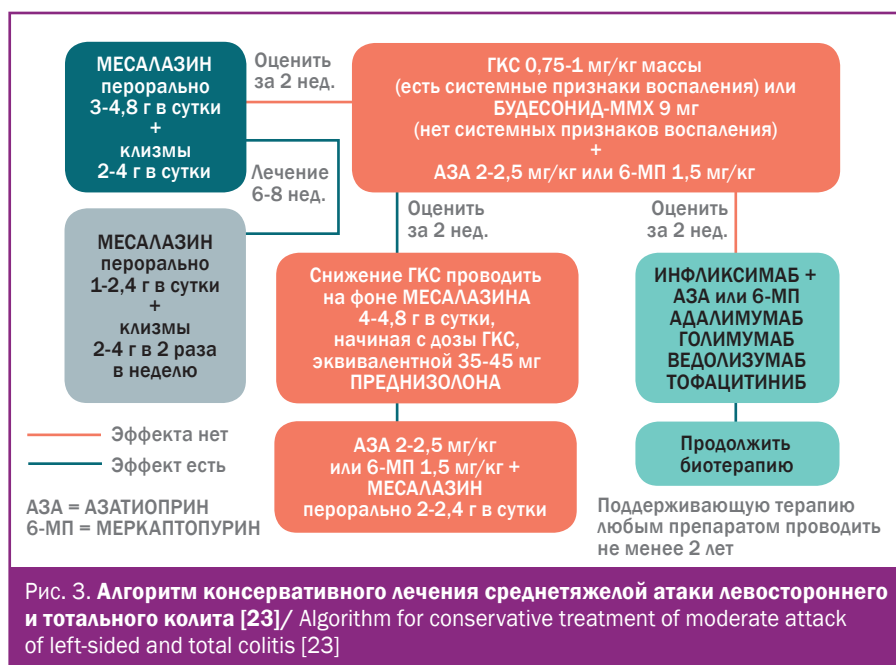
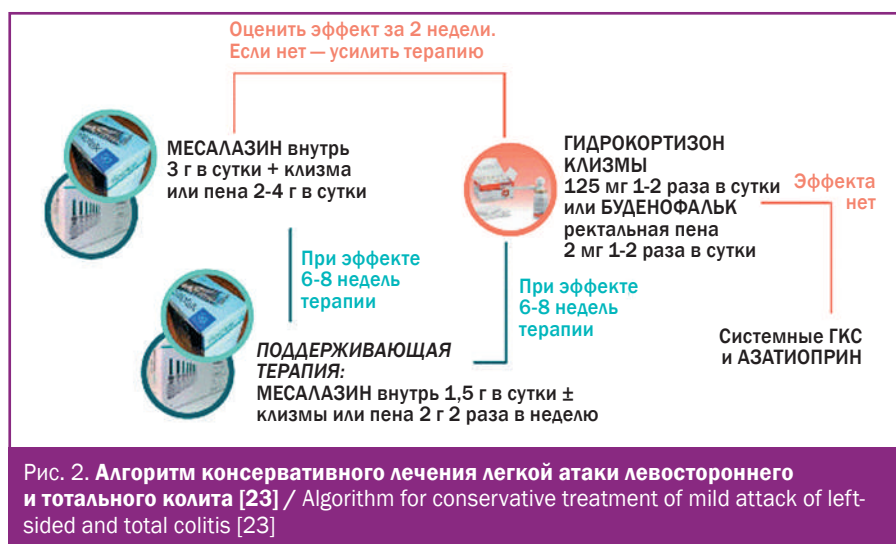
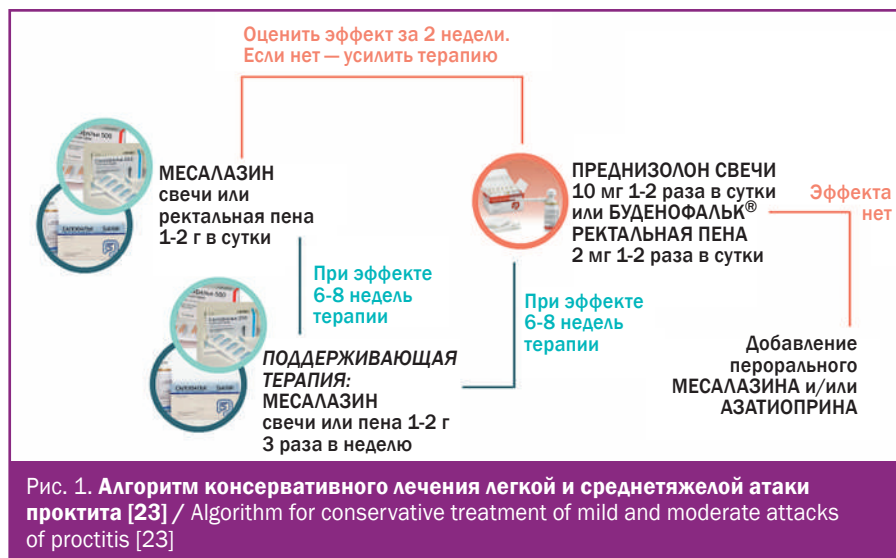
Рекомендуется добавление ректальных ГКС без отмены месалазина при недостаточном эффекте от терапии месалазином при проктите и проктосигмоидите.

Ректальные (топические) ГКС имеют преимущество перед системными ГКС за счет большей таргетности (способности воздействовать на зону воспаления в толстой кишке) и существенно меньшего количества побочных эффектов [47–49]. Их целесообразно использовать для усиления терапевтического ответа на ректальное введение месалазина [50].

Алгоритм консервативного лечения легкой и среднетяжелой атаки левостороннего и тотального колита представлен на рис. 2 и 3.

Месалазин рекомендуется как основное лекарственное средство для противорецидивной терапии ЯК. Доза препарата определяется тяжестью предшествующей атаки, характером течения заболевания и ответом на предшествующую терапию.

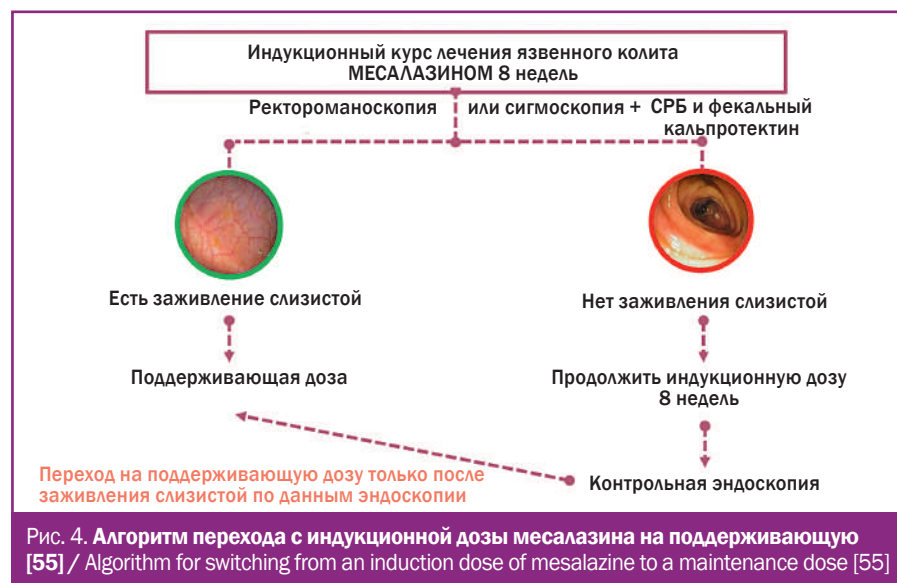
Консенсус ECCO (2021) для проведения противорецидивного лечения рекомендует использовать пер-



оральную суточную дозу месалазина от 2 г и выше [23]. Эффективная поддерживающая доза варьирует в зависимости от конкретной клинической ситуации. Пациентам с более агрессивным течением ЯК иногда в течение длительного времени приходится применять индукционные дозы месалазина (3–4 г/сут). Еще одним аргументом для длительного использования месалазина с целью сохранения ремиссии является химиопрофилактика КРР [51]. В период ремиссии для улучшения комплаентности пациентов предпочтительно использовать препараты месалазина с возможностью однократного приема (гранулы Салофалька и месалазин-ММХ). Доза гранул Салофалька назначается минимальная – 1,5 г в сутки.

Следует отметить, что Салофальк® гранулы (в США зарегистрированы под названием Apriso®) является единственным препаратом месалазина, получившим одобрение для использования дозы всего 1,5 г/сут для поддержания ремиссии ЯК [52]. Это подтверждено решением Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) по результатам клинических исследований эффективности, проведенных в США. Следует отметить, что в дозе 1,5 г/сут гранулы Салофалька обеспечивают стойкую клинко-эндоскопическую ремиссию у 8 из 10 пациентов в течение 2,5 лет [53]. При использовании таблеток месалазина-ММХ минимально рекомендуемая доза согласно инструкции и клиническим исследованиям составляет 2,4 г (рандомизированных клинических исследований по использованию более низкой дозы месалазина-ММХ – 1,2 г не проводилось).

При переходе на поддерживающую дозу месалазина необходимо убедиться в наступлении эндоскопической ремиссии, поскольку по современным критериям эффективности терапии, пока не произошло заживление слизистой, – ремиссия не достигнута. Согласно объединенным рекомендациям по ведению пациентов с ВЗК ECCO и ESGAR (Европейское общество абдоминальных радиологов) от 2019 г., положение 2.1.2: «у больных ЯК с клиническим ответом на лекарственную терапию следует убедиться в заживлении СО при помощи эндоскопии или при исследовании фекального кальпротектина приблизительно через 3–6 месяцев после начала лечения» [54].



При переходе с индукционной на поддерживающую дозу месалазина мы также рекомендуем (рис. 4):

- после индукционного курса лечения месалазином или ГКС выполнение ректоромано- или сигмоскопии для констатации эндоскопической ремиссии;
- при отсутствии эндоскопической ремиссии индукционная доза месалазина не снижается;
- повторная ректоскопия выполняется через 8 недель;
- индукционная доза месалазина сохраняется вплоть до достижения эндоскопической ремиссии, после чего доза снижается до поддерживаемой [55].

Пациентам с язвенным проктитом и проктосигмоидитом противоречивое лечение может проводиться только ректальными формами препаратов месалазина. Доза месалазина колеблется от 1 г ежедневно до 1 г трижды в неделю [23].

Во время ремиссии дополнительное назначение ректального месалазина всего лишь 2 раза в неделю по выходным существенно превосходит по эффективности пероральную монотерапию, приводя к снижению частоты рецидивов более чем в 4 раза (с 77% до 18%) [56]. Следует отметить и доступность такого подхода для пациентов. Так, одного баллона ректальной пены при применении в режиме терапии выходного дня (1 г 2 раза в неделю) хватит на 2 месяца.

В большинстве случаев при легкой и среднетяжелой формах ЯК с помощью грамотной комбинации пероральных

и ректальных форм препаратов месалазина и ректальных форм ГКС удается добиться клинической и эндоскопической ремиссии и длительно ее поддерживать. У этой категории пациентов, как правило, необходимости в назначении системных ГКС, иммуносупрессоров и генно-инженерных биологических препаратов не возникает. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. 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; 390: 2769–2778. [PubMed: 29050646.]
2. Белоусова Е. А., Абдулганиева Д. И., Алексеева О. П., Алексеев С. А., Барановский А. Ю., Валуиских Е. Ю., Головенко А. О., Головенко О. В., Жигалова Т. Н., Князев О. В., Куляпин А. В., Лахин А. В., Ливзан М. А., Лубянская Т. Г., Николаева Н. Н., Никитина Н. В., Никулина И. В., Осипенко М. Ф., Павленко В. В., Парфенов А. И., Рогачиков Ю. Е., Светлова И. О., Ткачев А. В., Ткаченко Е. И., Халиф И. Л., Чашкова Е. Ю., Шукина О. Б., Язенок Н. С., Яковлев А. А. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований // Альманах клинической медицины. 2018. № 5. [Belousova E. A., Abdulganieva D. I., Alekseeva O. P., Alekseenko S. A., Baranovsky A. Yu., Valuiskikh E. Yu.,

- Golovenko A. O., Golovenko O. V., Zhigalova T. N., Knyazev O. V., Kulyapin A. V., Lakhin A. V., Livzan M. A., Lubyanskaya T. G., Nikolaeva N. N., Nikitina N. V., Nikulina I. V., Osipenko M. F., Pavlenko V. V., Parfenov A. I., Rogachikov Yu. E., Svetlova I. O., Tkachev A. V., Tkachenko E. I., Khalif I. L., Chashkova E. Yu., Shchukina O. B., Yazenok N. S., Yakovlev A. A. Socio-demographic characteristics, features of the course and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. Results of two multicenter studies // Almanakh klinicheskoi meditsiny. 2018. № 5.]
3. Burisch J., Pedersen N., Cukovic-Cavka S., et al. Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: the ECCO-EpiCom cohort // Inflamm Bowel Dis. 2014; 20: 36-46. [PubMed: 24252978].
4. Fumery M., Singh S., Dulai P. S., et al. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review // Clin Gastroenterol Hepatol. 2017.
5. Ng S. C., Zeng Z., Niewiadomski O., et al. Early Course of Inflammatory Bowel Disease in a Population-Based Inception Cohort Study From 8 Countries in Asia and Australia // Gastroenterology. 2016; 150: 86-95 e3; quiz e13-4. [PubMed: 26385074].
6. Niewiadomski O., Studd C., Hair C., et al. Prospective population-based cohort of inflammatory bowel disease in the biologics era: Disease course and predictors of severity // J Gastroenterol Hepatol. 2015; 30: 1346-53. [PubMed: 25867770].
7. Samuel S., Ingle S. B., Dhillon S., et al. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2013; 19: 1858-66. [PubMed: 23660997]
8. Solberg I. C., Lygren I., Jahnsen J., et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study) // Scand J Gastroenterol. 2009; 44: 431-440. [PubMed: 19101844].
9. Vegh Z., Burisch J., Pedersen N., et al. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort // J Crohns Colitis. 2015; 9: 156-163. [PubMed: 25518058].
10. Frolkis A. D., Dykeman J., Negron M. E., et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies // Gastroenterology 2013; 145: 996-1006. [PubMed: 23896172].
11. Головенко А. О., Халиф И. Л., Головенко О. В., Веселов В. В. Преди́кторы эффективности инфликсимаба у больных с тяжелой атакой язвенного колита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013; 5 (23): 65-73. [Golovenko A. O., Khalif I. L., Golovenko O. V., Veselov V. V. Predictors of infliximab efficacy in patients with severe attacks of ulcerative colitis // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2013; 5 (23): 65-73.]
12. Dassopoulos T., Cohen R. D., Scherl E. J., et al. Ulcerative Colitis Care Pathway // Gastroenterology. 2015; 149: 238-45. [PubMed: 26025078.]
13. Dias C. C., Rodrigues P. P., da Costa-Pereira A., et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies // J Crohns Colitis.
14. Khan N. H., Almukhtar R. M., Cole E. B., et al. Early corticosteroids requirement after the diagnosis of ulcerative colitis diagnosis can predict a more severe long-term course of the disease – a nationwide study of 1035 patients // Aliment Pharmacol Ther. 2014; 40: 374-381. [PubMed: 24961751.]
15. Picco M. F., Krishna M., Cangemi J. R., et al. Oral mesalamine and clinical remission are associated with a decrease in the extent of long-standing ulcerative colitis // Inflamm Bowel Dis. 2006; 12: 537-442. [PubMed: 16804389.]
16. Sahami S., Konte K., Buskens C. J., et al. Risk factors for proximal disease extension and colectomy in left-sided ulcerative colitis // United European Gastroenterol J. 2017; 5: 554-562.
17. Torres J., Billioud V., Sachar D. B., et al. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence // InflammBowel Dis. 2012; 18: 1356-1363. [PubMed: 22162423].
18. Gisbert J. P., Gomollon F., Hinojosa J., et al. Adherence of gastroenterologists to European Crohn's and Colitis Organisation consensus on ulcerative colitis: a real-life survey in Spain // J Crohns Colitis. 2010; 4: 567-574. [PubMed: 21122561.]
19. Singh S., Feuerstein J. D., Binion D. G., Tremaine W. J. AGA Technical Review on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis // Gastroenterology. 2019; 156 (3): 769-808. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.008. Epub 2018 Dec 18. Erratum in: Gastroenterology. 2019; 157 (3): 903. PMID: 30576642; PMCID: PMC6858923.
20. Feuerstein J. D., Isaacs K. L., Schneider Y., Siddique S. M., Falck-Ytter Y., Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis // Gastroenterology. 2020; 158 (5): 1450-1461. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.006. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31945371; PMCID: PMC7175923.
21. Lamb C. A., Kennedy N. A., Raine T., Hendy P. A., Smith P. J., Limdi J. K., Hayee B., Lomer M. C. E., Parkes G. C., Selinger C., Barrett K. J., Davies R. J., Bennett C., Gittens S., Dunlop M. G., Faiz O., Fraser A., Garrick V., Johnston P. D., Parkes M., Sanderson J., Terry H; IBD guidelines eDelphi consensus group, Gaya D. R., Iqbal T. H., Taylor S. A., Smith M., Brookes M., Hansen R., Hawthorne A. B. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults // Gut. 2019; 68 (Suppl 3): s1-s106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484. Epub 2019 Sep 27. Erratum in: Gut. 2021; 70 (4): 1. PMID: 31562236; PMCID: PMC6872448.
22. Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B. E., Reinisch W., Bemelman W., Bryant R. V., D'Haens G., Dotan I., Dubinsky M., Feagan B., et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target // Am. J. Gastroenterol. 2015; 110, 1324-1338. [CrossRef] [PubMed].
23. Raine T., Bonovas S., Burisch J., Kucharzik T., Adamina M., Annese V., Bachmann O., Bettenworth D., Chaparro M., Czuber-Dochan W., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment // J. Crohn's Colitis. 2022; 16: 2-17. [CrossRef] [PubMed].
24. Kim K. O. Endoscopic activity in inflammatory bowel disease: clinical significance and application in practice // Clin Endosc. 2022; 55 (4): 480-488. DOI: 10.5946/ce.2022.108. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35898147; PMCID: PMC9329646.
25. Laharie D., Filippi J., Roblin X., et al. Impact of mucosal healing on long-term outcomes in ulcerative colitis treated with infliximab: A multicenter experience // Aliment Pharmacol Ther. 2013. DOI: 10.1111/apt.12289.
26. Leung C. M., Tang W., Kyaw M., et al. Endoscopic and histological mucosal healing in ulcerative colitis in the first year of diagnosis: results from a population-based inception cohort from six countries in Asia // J Crohns Colitis 2017; 11: 1440-1448.
27. Theede K., Kiszka-Kanowitz M., Nordgaard-Lassen I., Mertz Nielsen A. The impact of endoscopic inflammation and mucosal healing on health-related quality of life in ulcerative colitis patients // J Crohns Colitis. 2015; 9: 625-632.
28. Walsh A., Palmer R., Travis S. Mucosal healing as a target of therapy for colonic inflammatory bowel disease and methods to score disease activity // Gastrointest Endosc Clin N Am. 2014; 24 (3): 367-378. DOI: 10.1016/j.giec.2014.03.005. Epub 2014 May 6. PMID: 24975528.
29. Белоусова Е. А., Никитина Н. В., Цодикова О. М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения // Фарматека. 2013; 2: 42-46. [Belousova Ye. A., Nikitina N. V., Tsodikova O. M. Treatment of mild and moderate ulcerative colitis // Farmateka. 2013; 2: 42-46.]
30. Клинические рекомендации – Язвенный колит – 2020 (22.07.2020). Утверждены Минздравом РФ. <https://www.cr.minzdrav.gov.ru>. [Clinical guidelines – Ulcerative colitis – 2020 (22.07.2020). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://www.cr.minzdrav.gov.ru>]

31. Халиф И. Л. Лечебная тактика при язвенном колите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006; 3 (16): 58-62.
[Khalif I. L. Therapeutic tactics in ulcerative colitis // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2006; 3 (16): 58-62.]
32. Harris M. S., Lichtenstein G. R. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis // Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33: 996-1009.
33. Ford A. C., Achkar J. P., Khan K. J., et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis // Am J Gastroenterol. 2011; 106: 601-616.
34. Iacucci M., de Silva S., Ghosh S. Mesalazine in inflammatory bowel disease: A trendy topic once again? // Can. J. Gastroenterol. 2010; 24: 127-133. [CrossRef].
35. Das K. M., Dubin R. Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine // Clin Pharmacokinet. 1976; 1 (6): 406-425.
36. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. 28-й вып. М.: РЛС-МЕДИА, 2020. 1368 с.
[Register of medicines of Russia. Encyclopedia of drugs. 28-y vyp. M.: RLS-MEDIA, 2020. P. 1368.]
37. Kruis W., Kiudelis G., Racz I. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, noninferiority trial // Gut. 2009; 58 (2): 233-240.
38. Leifeld L., Pfitzer R., Morgenstern J., Gibson P. R., Marakhoussi Y., Greinwald R., Mueller R., Kruis W. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis – a pooled analysis // Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34 (9): 1115-1122.
39. Yuichiro O., Kan U., Hirota K., Eri M., Moe Y., Yuma A., Toshimune W., Sachie K., Sizuka S., Yoshihiro M., Zensho I., Toshifumi O., Shigeo K., Masayuki S. The insoluble excretion of multi-matrix system mesalazine preparations in patients with ulcerative colitis // BMC Gastroenterol. 2022; 22 (1): 390. DOI: 10.1186/s12876-022-02474-9. PMID: 35982420; PMCID: PMC9389853.
40. Gross V., Bunganic I., Belousova E. A., et al. 3g mesalazine granules are superior to 9mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised trial // J Crohns Colitis. 2011; 5: 129-138.
41. Pokrotnieks J., Marlicz K., Paradowski L., Margus B., Zaborowski P., Greinwald R. Efficacy and tolerability of mesalazine foam enema (Salofalk foam) for distal ulcerative colitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2000 Sep;14(9):1191-8. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00784.x. PMID: 10971236.
42. Ректальная терапия воспалительных заболеваний кишечника / П. Фрай, Г. Роглер, А. О. Головенко, С. И. Ситкин. М.: Прима Принт, 2017. 28 с.: ил. ISBN 978-5-9500690-0-0.
[Rectal therapy of inflammatory bowel diseases / P. Fray, G. Rogler, A. O. Golovenko, S. I. Sitkin. M.: Prima Print, 2017. 28 s.: il. ISBN 978-5-9500690-0-0.]
43. Frühmorgen P., Demling L. On the efficacy of ready-made-up commercially available salicylazosulphapyridine enemas in the treatment of proctitis, proctosigmoiditis and ulcerative colitis involving rectum, sigmoid and descending colon // Hepatogastroenterology. 1980; 27: 473-476.
44. Marteau P., Probert C. S., Lindgren S., et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: A randomised, double blind, placebo controlled study // Gut. 2005. DOI: 10.1136/gut.2004.060103.
45. Safdi M., DeMicco M., Sninsky C., et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis // Am J Gastroenterol. 1997. DOI: 10.1016/0016-5085 (95)27940-7.
46. Vecchi M., Meucci G., Gionchetti P., et al. Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicentre study // Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15: 251-256.
47. Bar-Meir et al. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis // Dis Colon Rectum. 2003; 46: 929-936.
48. Hanauer S. B., Robinson M., Pruitt R., et al. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: A dose-ranging study // Gastroenterology. 1998. DOI: 10.1016/S0016-5085 (98)70131-3.
49. Sandborn W. J., Bosworth B., Zakko S., et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis // Gastroenterology. 2015. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.037.
50. Mulder C. J., Fockens P., Meijer J. W., van der Heide H., Wiltink E. H., Tytgat G. N. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis // Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996; 8: 549-553.
51. Qiu X., Ma J., Wang K., Zhang H. Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: A systematic review with meta-analysis // Oncotarget. 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.13715.
52. Chibbar R., Moss A. C. Mesalazine in the Initial Therapy of Ulcerative Colitis // Gastroenterol Clin North Am. 2020 Dec; 49 (4).
53. Lichtenstein G. R., Gordon G. L., Zakko S., Murthy U., Sedghi S., Pruitt R., Barrett A. C., Bortey E., Paterson C., Forbes W. P. Long-Term Benefit of Mesalazine Granules for Patients Who Achieved Corticosteroid-Induced Ulcerative Colitis Remission // Dig Dis Sci. 2016; 61 (1): 221-229. DOI: 10.1007/s10620-015-3866-7.
54. Maaser C., Sturm A., Vavricka S. R., et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications // J Crohns Colitis. 2019; 13 (2): 144-164. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy113.
55. Головенко О. В., Хомерики С. Г., Иванова Е. В. и др. Воспалительные заболевания кишечника: клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики, принципы современной терапии. 2-е издание, доп. и перераб. М.: Прима Принт, 2022. 258 с.: ил. ISBN 978-5-6046641-3-1.
[Golovenko O. V., Khomeriki S. G., Ivanova Ye. V. i dr. Inflammatory bowel diseases: clinical, endoscopic, morphological aspects of diagnosis, principles of modern therapy. 2-ye izdaniye, dop. i pererab. M.: Prima Print, 2022. p 258.: il. ISBN 978-5-6046641-3-1.]
56. Yokoyama H., Takagi S., Kuriyama S., Takahashi S., Takahashi H., Iwabuchi M., Takahashi S., Kinouchi Y., Hiwatachi N., Tsuji I., Shimosegawa T. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study // Inflamm Bowel Dis. 2007; 13 (9): 1115-1120.
57. Mahon SM. Colorectal cancer screening: Using evidence-based guidelines. Nurse Pract. 2017 Oct 18;42(10):18-26. DOI: 10.1097/01.NPR.0000524663.78727.4e. PMID: 28926493.

Сведения об авторе:

Головенко Олег Владимирович, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; drgolovenko@yandex.ru

Information about the author:

Oleg V. Golovenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of gastroenterology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, p. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; drgolovenko@yandex.ru

Поступила/Received 20.10.2022

Принята в печать/Accepted 24.10.2022