DOI: xxxxxxx
Обзорная статья / Review article

BY-NC-ND

Современный взгляд на ведение пациентов с язвенным колитом легкой и средней степени тяжести в амбулаторной практике

А. М. Харитидис[1], *ORCID: 0000-0001-6047-3895, akharitidis@gmail.com*
О. Б. Щукина[1, 2], *ORCID: 0000-0001-8402-0743, burmao@gmail.com*
[1] **Городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница № 31;** *197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3*
[2] **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации;** *197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8*

Резюме. В статье рассмотрены современные подходы к лечению язвенного колита. Указывается, что для выбора тактики и алгоритма лечения важное значение имеют протяженность поражения, а также степень тяжести текущего обострения, классифицируемая как легкая, средняя и тяжелая. Критерии полезны для оценки необходимости госпитализации, но не учитывают такие важные признаки, как ночные симптомы, внекишечные проявления, эндоскопическая активность. Степень тяжести обострения заболевания характеризует его тяжесть в данный момент, но может не отражать долгосрочное совокупное бремя болезни. Протяженность поражения, в свою очередь, может влиять на выбор способа введения препарата. Выделяют проктит (распространение воспаления до ректосигмоидного угла), левостороннее (воспаление ограничено селезеночным изгибом) и распространенное поражение (воспаление распространяется проксимальнее селезеночного изгиба, включая панколит). Для достижения целей терапии определен временной период от начала лечения до ожидаемого клинического ответа, ремиссии и эндоскопического заживления. Непосредственными и краткосрочными целями названы клинический ответ и ремиссия, а также нормализация уровня С-реактивного белка. В качестве официальной промежуточной цели лечения рекомендовано снижение фекального кальпротектина до оптимального диапазона. Степень повышения концентрации фекального кальпротектина коррелирует с тяжестью воспаления, и при легкой степени заболевания ее значения могут быть нормальными или пограничными. В этой ситуации повторный контроль фекального кальпротектина с течением времени может прояснить клиническую картину. Это было продемонстрировано в недавнем проспективном когортном исследовании, где последовательное определение фекального кальпротектина с интервалом в 1 месяц являлось наилучшим предиктором обострения до появления клинических симптомов. Наряду с эндоскопическим заживлением слизистой оболочки, долгосрочной целью названо восстановление качества жизни и отсутствие инвалидности. В статье рассмотрено применение для лечения язвенного колита препаратов группы месалазина, топических и системных стероидов, а также рассматриваются подходы к мониторингу заболевания и долгосрочному ведению пациентов.

Ключевые слова: язвенный колит, степень тяжести, ведение пациентов, мониторинг заболевания, цели терапии.
Для цитирования: **Харитидис А. М., Щукина О. Б. Современный взгляд на ведение пациентов с язвенным колитом легкой и средней степени тяжести в амбулаторной практике // Лечащий Врач. 2022; 2 (25): 00. DOI:**

A modern view on the management of patients with ulcerative colitis of mild and moderate severity in outpatient practice

Aleksandra M. Kharitidis[1], *ORCID: 0000-0001-6047-3895, akharitidis@gmail.com*
Oksana B. Shchukina[1, 2], *ORCID: 0000-0001-8402-0743, burmao@gmail.com*
[1] **City Center for Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, St. Petersburg City Clinical Hospital No. 31;** *13 Dynamo Ave., St. Petersburg, 97110, Russia*
[2] **Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation;** *6-8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russia*

Abstract. The article discusses modern approaches to the treatment of ulcerative colitis. It is indicated that for the choice of tactics and treatment algorithm, the extent of the lesion, as well as the severity of the current exacerbation, classified as mild, moderate and severe, are important. The criteria are useful for assessing the need for hospitalization, but do not take into account such important signs as nocturnal symptoms, extraintestinal manifestations, endoscopic activity. The severity of an exacerbation of a disease characterizes its severity at the

Лечащий врач 2-2022

moment, but may not reflect the long-term cumulative burden of the disease. The extent of the lesion, in turn, may influence the choice of route of administration. There are: proctitis (spread of inflammation to the rectosigmoid angle), left-sided (inflammation is limited to the splenic flexure) and widespread lesion (inflammation extends proximal to the splenic flexure, including pancolitis). To achieve the goals of therapy, the time period from the start of treatment to the expected clinical response, remission and endoscopic healing was determined. The immediate and short-term goals are clinical response and remission, as well as the normalization of the level of C-reactive protein. Reduction of fecal calprotectin to the optimal range is recommended as an official intermediate treatment goal. The degree of increase in the concentration of fecal calprotectin correlates with the severity of inflammation, and with a mild degree of the disease, its values may be normal or borderline. In this situation, repeated monitoring of fecal calprotectin over time can clarify the clinical picture. This was demonstrated in a recent prospective cohort study, where consistent determination of fecal calprotectin at 1-month intervals was the best predictor of exacerbation before the onset of clinical symptoms. Along with endoscopic mucosal healing, the long-term goal is to restore the quality of life and the absence of disability. The article discusses the use of drugs of the mesalazine group, topical and systemic steroids for the treatment of ulcerative colitis, as well as approaches to monitoring the disease and long-term management of patients.
Keywords: ulcerative colitis, severity, management of patients; monitoring the disease, goals of the therapy.
For citation: **Kharitidis A. M., Shchukina O. B. A modern view on the management of patients with ulcerative colitis of mild and moderate severity in outpatient practice // Lechaschi Vrach. 2022; 2 (25): 00. DOI:**

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся периодами ремиссии и обострений, с возрастающей частотой и распространенностью во всем мире [1, 2]. Заболевание носит прогрессирующий характер, с риском развития дисплазии, колоректального рака, потребности в колэктомии [1]. С течением времени возможно проксимальное распространение воспаления [3], у 12,5-48% пациентов возможно формирование псевдополипоза [4]. Исходом длительного неконтролируемого хронического воспаления может быть нарушение моторики толстой кишки, формирование симптома «водопроводной трубы», для которого характерна хроническая водянистая диарея [5] и аноректальная дисфункция с императивностью позывов [6]. В настоящее время конечной целью лечения ЯК является поддержание связанного со здоровьем качества жизни (QOL) и предотвращение инвалидности [7]. Для реализации данной цели важно достичь клинической ремиссии и эндоскопического заживления слизистой, что связано с улучшением долгосрочных исходов [8-10]. Препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) являются базисным средством для лечения язвенного колита легкой и средней степени тяжести. Местные или системные стероиды могут быть назначены только для купирования обострения. При средней и тяжелой степени язвенного колита в случае неэффективности стероидов и иммуносупрессоров рекомендованы биологические препараты и малые молекулы. До 15% пациентов с ЯК подвергаются хирургическому лечению [11].

Общие подходы к ведению ЯК

Для выбора тактики и алгоритма лечения важное значение имеет протяженность поражения, а также степень тяжести текущего обострения, оцениваемая с помощью критериев Truelove и Witts [12] и классифицируемая как легкая, средняя и тяжелая. Критерии полезны для оценки необходимости госпитализации, но не учитывают такие важные признаки, как ночные симптомы, внекишечные проявления, эндоскопическая активность.

Важно понимать, что степень тяжести обострения заболевания характеризует его тяжесть в данный момент, но может не отражать долгосрочное совокупное бремя болезни.

Протяженность поражения, в свою очередь, может влиять на выбор способа введения препарата. Согласно Монреальской классификации [13] выделяют проктит (распространение воспаления до ректосигмоидного угла), левостороннее (воспаление ограничено селезеночным изгибом) и распространенное поражение (воспаление распространяется проксимальнее селезеночного изгиба, включая панколит). Важно, что с течением времени болезнь может прогрессировать [14, 15] и являться негативным прогностическим маркером.

Данные определения протяженности поражения несколько произвольны. Поскольку при проктосигмоидите (ЯК, распространенность которого ограничена прямой кишкой и частью сигмовидной кишки) часто применяют местные методы лечения, для описания этой локализации поражения используется термин «дистальный колит».

Естественное течение ЯК

При постановке диагноза у большинства пациентов имеет место левостороннее поражение (40%) легкой и средней степени тяжести [16]. В течение первых 10 лет клиническое течение ЯК чаще бывает хроническим ремиттирующим и рецидивирующим, с риском клинического обострения в 70-80% случаев [2, 17]. Вероятность прогрессирования болезни в проксимальном направлении у пациентов с ЯК через 5 лет составляет 10-19%, а через 10 лет – до 28% [11]. При обострении ЯК в данных условиях увеличивается потребность в назначении иммуносупрессоров, биологических препаратов, малых молекул или хирургическом вмешательстве [18, 19]. Возраст начала болезни, по-видимому, влияет на течение ЯК, поскольку пациенты с дебютом заболевания до 40 лет, как правило, имеют более агрессивное его течение, высокую потребность в назначении иммуносупрессивной терапии и хирургическом вмешательстве по сравнению с дебютом заболевания в более старшем возрасте [20]. У пациентов с ЯК более высокий риск развития колоректального рака, особенно в определенных клинических ситуациях, например, при длительном течении заболевания, первичном склерозирующем холангите и неконтролируемом воспалении [21, 22]. В последние десятилетия снизился риск хирургического вмешательства при ЯК, однако он все еще остается значимым: через 5 лет вероятность хирургического вмешательства составляет 11,6%, а через 10 лет — 15,6% [23].

Предикторы плохого прогноза ЯК

Комплексная оценка тяжести ЯК включает наличие предикторов агрессивного течения заболевания, необходимость колэктомии и ответ на терапию.

Пациенты с предшествующей госпитализацией по поводу ЯК подвергались более высокому риску последующей

Лечащий врач 2-2022

колэктомии. Данным пациентам может быть полезна более агрессивная начальная терапия. Например, больной, удовлетворяющий критериям ЯК легкой – средней степени тяжести, но с предыдущей госпитализацией и стероидной зависимостью, должен рассматриваться в качестве кандидата на лечение, обычно рекомендуемого больным со средней – тяжелой степенью тяжести, поскольку стероидозависимость и предыдущая госпитализация влияют на исходы заболевания.

Цели терапии

Руководство STRIDE II под эгидой Всемирной организации по изучению воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) обновило рекомендации, опубликованные в 2015 г., и разработало 13 рекомендаций по лечению ВЗК [7]. В зависимости от препарата для достижения целей терапии определен временной период от начала лечения до ожидаемого клинического ответа, ремиссии и эндоскопического заживления. Непосредственными и краткосрочными целями названы клинический ответ и ремиссия, а также нормализация уровня С-реактивного белка (СРБ). В качестве официальной промежуточной цели лечения рекомендовано снижение фекального кальпротектина (ФК) до оптимального диапазона. Наряду с эндоскопическим заживлением слизистой оболочки, долгосрочной целью названо восстановление качества жизни и отсутствие инвалидности. Гистологическое заживление признано важным аспектом при ЯК, однако официально оно пока не одобрено в качестве новой цели лечения.

Достижение комбинированной клинической и эндоскопической ремиссии у пациентов с впервые выявленным ЯК, по сравнению с разрешением только симптомов, связано со снижением частоты клинического обострения, госпитализации и колэктомии после 5 лет наблюдения [24].

Определение клинической ремиссии

Клиническая ремиссия – это разрешение ректального кровотечения, нормализация частоты и характера стула, что является независимым предиктором выживаемости без обострения и колэктомии, а также положительных долгосрочных исходов [25].

Как правило, в клинических исследованиях для оценки активности ЯК и ответа на терапию используется индекс Мейо, который включает клинические и эндоскопические параметры: частоту стула, ректальное кровотечение, признаки эндоскопической активности и общую врачебную оценку [26].

Стандартом для оценки симптомов у взрослых больных ЯК стал опросник по результатам, сообщаемым пациентом (PRO2), который состоит из двух субъективных пунктов оценки Мейо, а именно – частоты/характера стула и ректального кровотечения, и используется в сочетании с эндоскопической оценкой воспаления [27, 28]. Причем отсутствие ректального кровотечения демонстрирует большую чувствительность, чем нормализация стула [28].

Несмотря на достижение клинической ремиссии, пациенты с ЯК нередко имеют остаточные эндоскопические и/или гистологические признаки активности заболевания [29, 30].

Определение эндоскопического заживления слизистой

Эндоскопической ремиссией считается эндоскопическая оценка по шкале Мейо 0 или 1, однако новые данные демонстрируют, что оценка 0 связана с более низким риском клинического обострения в последующем по сравнению с оценкой 1 [31, 32].

Клиническое обострение может произойти у пациентов, у которых была достигнута эндоскопическая ремиссия, так как в отсутствие эндоскопических признаков активности заболевания может сохраняться гистологическое воспаление.

Роль гистологической ремиссии: современный взгляд

Гистологическая активность стала рациональной терапевтической целью в профилактике долгосрочных осложнений [33]. Действительно, при ЯК достижение гистологической ремиссии, по сравнению только с эндоскопической, было ассоциировано с более низкими показателями клинического обострения, применения кортикостероидов, госпитализации и развития неоплазии [34, 35]. Возможно, в будущем гистологическая ремиссия будет представлять собой отдельную цель лечения ЯК.

На сегодняшний день пациентам с ЯК, достигшим клинической и эндоскопической ремиссии, но с сохраняющимся гистологическим воспалением, не рекомендована эскалация лечения. Однако персистирующая гистологическая активность, возможно, должна насторожить в отношении любой деэскалации лечения.

Качество жизни: новая долгосрочная цель

Оба типа ВЗК являются хроническим прогрессирующим заболеванием и часто приводят к ухудшению качества жизни и инвалидности. ВЗК негативно влияют на многие аспекты жизни и на общее благополучие по сравнению с контрольной группой здоровых субъектов [36-38]. От 19% до 22% пациентов с ВЗК являются функционально неполноценными и прекращают активно участвовать в социальной или трудовой деятельности [39].

Группа Всемирной организации по изучению ВЗК – Delphi проголосовала за включение восстановления качества жизни и снижения инвалидности в качестве официальных долгосрочных целей лечения, независимо от других объективных показателей воспаления [7]. Поскольку заживление слизистой также является целью лечения, совместное принятие решений с пациентом имеет первостепенное значение для достижения баланса между различными целями, так как не всегда все цели могут быть достигнуты. Тем не менее качество жизни (в том числе связанное с питанием), инвалидность, усталость, депрессия, беспокойство, сексуальная дисфункция и внешний вид – все это должно в значительной степени регулярно учитываться при оценке состояния пациентов с ВЗК.

В одной из работ определялась взаимосвязь между ФК и связанным со здоровьем качеством жизни [40]. Поддерживая концепцию, что «пациент находится в центре внимания», необходимо независимо от объективных маркеров воспаления регулярно оценивать качество жизни, даже если оно не рассматривается как формальная цель.

Дополнительные методы оценки активности ЯК

Ввиду высокой достоверности, простоты и доступности растет интерес к проведению ультразвукового исследования для оценки активности ЯК. С эндоскопической активностью по шкале Мейо хорошо ассоциировалось утолщение стенки толстой кишки, усиление допплеровского кровотока, гипоэхогенность стенки и наличие лимфатических узлов [41]. Хотя данное исследование не является методом оценки ремиссии, его доступность у постели больного делает этот инструмент ценным исследованием для интуитивной оценки воспаления кишечника при ЯК.

Лечащий Врач 2022

Препараты группы 5-АСК

Препараты группы месалазина (5-аминосалицилат; 5-АСК) являются первой линией терапии у пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести как для индукции, так и для поддержания ремиссии, вне зависимости от протяженности поражения [29]. Более 90% пациентов получают 5-АСК в течение первого года после постановки диагноза, при этом от 60% до 90% продолжают прием препарата до 15 лет [16]. В течение более чем 30 лет месалазин является эффективным препаратом с хорошим профилем безопасности [42, 42], обладающим противовоспалительной активностью в просвете толстой кишки с минимальной системной биодоступностью [43].

Примечательно, что, несмотря на обсуждение различий в распределении разных препаратов месалазина в толстой кишке, в сравнительных исследованиях не наблюдалось существенных различий в их эффективности [42]. По этой причине пациенты с умеренно активным ЯК, которым не удается достичь ремиссии с помощью адекватной дозы пероральной формы 5-АСК, вряд ли достигнут ремиссии при переходе на альтернативную пероральную форму 5-АСК.

В отличие от других пероральных форм месалазина, Пентаса состоит из микрогранул, покрытых этилцеллюлозой, которые обеспечивают уникальный механизм pH-независимого пролонгированного высвобождения, с доступностью более высоких доз препарата для упрощенного дозирования один раз в день [44]. Было проанализировано 12 исследований, в которых 3674 пациента получали лечение Пентасой, из них 1154 участвовали в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [45]. Была доказана эффективность и безопасность перорального препарата как в индукции, так и поддержании ремиссии ЯК. Пентаса 2-4 г в день превосходила плацебо в индукции (разница абсолютного риска [ARD] через 8 недель – 0,14, 95% ДИ 0,07-0,21; $p < 0,001$) и поддержании (ARD 6-12 месяцев 0,18, 95% ДИ 0,04 ± 0,33; $p < 0,05$) ремиссии. Согласно данным РКИ, по сравнению с другими 5-АСК Пентаса имела аналогичную эффективность в индукции (ARD < 0,001, 95% ДИ −0,05-0,05) и поддержании (ARD – 0,01, 95% ДИ −0,07-0,08) ремиссии.

В одном из исследований показана связь между приемом Пентасы и улучшением качества жизни пациентов с ЯК. Hanauer и соавт. [46] показали, что пероральный прием месалазина с пролонгированным высвобождением (2 или 4 г/день) значительно превосходит плацебо в улучшении каждого из 12 оцененных функциональных параметров качества жизни ($p < 0,05$) [47].

Другие преимущества приема Пентасы обусловлены наличием препарата в различных дозах и формах выпуска, включая гранулы 2 г и 4 г, с возможностью приема ежедневной дозы один раз в сутки для повышения приверженности пациента [48]. В исследовании MOTUS [49] было показано, что однократный прием суточной дозы гранул не уступал двукратному приему той же суточной дозы 4 г в индукции ремиссии при ЯК легкой – средней степени тяжести. Аналогичным образом исследование PODIUM [50] показало, что однократный режим приема гранул Пентаса 2 г не уступает и даже превосходит режим приема по 1 г два раза в день в поддержании клинической ремиссии у пациентов с ЯК ($p = 0,024$).

Пациентам с легким или средней степени тяжести ЯК для индукции ремиссии рекомендован прием 5-АСК в дозе ⩾ 2 г/день [51].

Недавний Кокрейновский метаанализ 54 РКИ при участии пациентов с ЯК, получавших 5-АСК для индукции ремиссии [42], продемонстрировал превосходство 5-АСК в индукции ремиссии по сравнению с плацебо. Клиническая ремиссия не наступила у 71% (1107/1550) больных, получавших 5-АСК, по сравнению с 83% (695/837) пациентов, принимавших плацебо (ОР – 0,86; 95% ДИ от 0,82 до 0,89; 2387 участников, 11 исследований; высокий уровень). В этом исследовании также наблюдалась связь частоты достижения ремиссии с дозой 5-АСК.

Американская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует распространенный ЯК легкой и средней степени тяжести лечить стандартными дозами перорального месалазина (от 2 г до 3 г/сут) [52]. Эти рекомендации были сделаны на основе эквивалентности, с точки зрения эффективности и безопасности, между пероральными дозами 5-АСК от 2 г до 2,4 г/сут и более высокими дозами 4,8 г/сут.

Учитывая отсутствие дозозависимой токсичности и потенциальные риски недостаточного контроля заболевания на более низких дозах перорального месалазина, на основании недавнего метаанализа по оценке эффективности пероральных, топических препаратов 5-АСК и их комбинации в лечении ЯК [53], следует отдавать предпочтение дозам перорального месалазина 4 г/сут или выше, особенно у пациентов с высоким риском неудачи лечения стандартными дозами. Американская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует высокодозную терапию 5-АСК (> 3,0 г/сут) группе пациентов со средней степенью тяжести ЯК, наивных к 5-АСК, с недостаточным ответом на стандартную дозу месалазина, с потребностью в системных стероидах [52].

У пациентов с проктитом в первую очередь для индукции ремиссии рекомендуют топические (ректальные) формы 5-АСК в дозе ⩾ 1 г/сут. При дистальном колите показаны пероральные 5-АСК (⩾ 2 г/сут) в сочетании с местными [ректальными] формами 5-АСК [51].

Топические стероиды

Пациентов, которые не реагируют или не достигают ремиссии на препаратах 5-АСК, можно лечить кортикостероидами. Ректальные кортикостероиды можно попробовать в качестве дополнительной терапии второй линии для индукции ремиссии при проктите или дистальном колите. Существуют ограниченные доказательства преимущества назначения в некоторых клинических ситуациях комбинации ректального 5-АСК с ректальными формами кортикостероидов. Возможно, это актуально для пациентов, которые не реагируют на начальную ректальную терапию 5-АСК [54].

Пациентам с активным ЯК легкой и средней степени тяжести с непереносимостью и/или неэффективностью 5-АСК рекомендуется назначать кортикостероиды с высвобождением в толстой кишке для индукции ремиссии [51]. Эффективность лечения таким кортикостероидом будесонидом MMX в дозе 9 мг один раз в день для индукции ремиссии у взрослых пациентов с активным ЯК легкой и средней степени тяжести была изучена в трех исследованиях [55-57]. Было проанализировано 542 пациента, получавших будесонид MMX в течение 8 недель. Кортикостероиды с высвобождением в толстой кишке превосходили плацебо в индукции клинической ремиссии и клинического ответа (RR 2,86; 95 % ДИ 1,62-5,04 и RR 1,46; 95 % ДИ 1,11-1,93 соответственно).

В двух исследованиях [55, 56] с наблюдением 510 пациентов в течение 8 недель эндоскопический ответ с большей вероятностью был достигнут с помощью будесонида MMX

Лечащий врач 2022

по сравнению с плацебо (ОР 1,43; 95% ДИ 1,10-1,84). Во всех трех исследованиях показатели серьезных НЯ и любых НЯ не различались между будесонид MMX и плацебо (RR 0,88; 95% ДИ 0,33-2,41 и RR 1,04; 95% ДИ 0,79-1,37 соответственно]).

Объединенный анализ данных обоих исследований третьей фазы показал комбинированную клиническую и эндоскопическую частоту ремиссии 17,7% для будесонида MMX 9 мг/сут против 6,2% для плацебо (отношение шансов [OR] 3,3; 95% ДИ 1,7-6,4). В отличие от других методов лечения, включая 5-АСК, не существует данных о роли будесонида MMX в качестве поддерживающей терапии. Это говорит о том, что наиболее подходящее применение будесонида MMX может быть у пациентов с легким – средней степени тяжести ЯК, которые не реагируют или не переносят оптимизированную терапию 5-АСК.

В РКИ, сравнивающем будесонид MMX 9 мг/сут с плацебо у пациентов с легким или средней степени тяжести ЯК, несмотря на пероральную терапию 5-АСК, выявили значительное улучшение первичной конечной точки комбинированной клинической и эндоскопической ремиссии [13% против 7,5%; p = 0,049), а также гистологическое заживление в группе будесонида MMX (27% против 17,5%; p = 0,016).

Системные стероиды

Метаанализ показал, что системные кортикостероиды эффективнее плацебо в индукции ремиссии (RR 0,65; 95% ДИ 0,45-0,93) [58]. Типичные стартовые дозы перорального преднизолона составляют 40-60 мг в день, обычно в разовой дозе. Не наблюдалось никаких преимуществ при начальной дозе, превышающей 60 мг/сут [59]. Клинический ответ ожидается в течение 5-7 дней после начала лечения, а затем доза стероидов должна быть постепенно снижена [59, 60]. Общий подход заключается в снижении на 5-10 мг в неделю до достижения 20 мг, а затем в снижении на 2,5-5 мг в неделю до завершения курса лечения и отмены препарата. Кортикостероиды не следует использовать для поддержания ремиссии из-за отсутствия долгосрочной эффективности и риска побочных эффектов [61, 62].

Если ремиссия достигается с помощью кортикостероидов, для поддерживающей терапии у пациентов, которые до обострения не получали 5-АСК или являются вновь диагностированными, обычно используют препараты 5-АСК. Пациентам с плохими прогностическими факторами (молодой возраст начала заболевания, распространенный колит, глубокие язвы), которым требуются два или более курса системных стероидов в год или у которых невозможно эффективное снижение дозы стероидов (т. е. имеет место стероидозависимость), следует оптимизировать терапию назначением тиопуринов, биологических препаратов или малых молекул [63].

Мониторинг заболевания и долгосрочное ведение

Стратегия лечения ЯК превратилась в подход «лечение до цели», при котором пациенты регулярно обследуются, чтобы убедиться, что они достигают строгих целей, касающихся контроля активности заболевания. Пациенты должны наблюдаться регулярно, как минимум каждые 3 месяца, до разрешения симптомов заболевания, а затем по крайней мере каждые 6-12 месяцев с целью контроля за воспалением [64].

Простота и низкая стоимость неинвазивных биомаркеров, таких как СРБ и ФК, позволяют использовать их в качестве мониторинга до достижения ремиссии и последующей регулярной оценки на протяжении всего течения заболевания.

СРБ, СОЭ и ФК коррелируют с эндоскопической активностью, хотя ФК значительно более чувствителен, чем СРБ или СОЭ [64-66]. Высокая корреляция ФК с клинической активностью заболевания, эндоскопическими и гистологическими показателями была описана у детей и взрослых [67-72]. Поэтому ФК был предложен в качестве инструмента мониторинга для оценки ответа на терапию и субклинического обострения [73].

Степень повышения концентрации ФК коррелирует с тяжестью воспаления, и при легкой степени заболевания ее значения могут быть нормальными или пограничными. В этой ситуации повторный контроль ФК с течением времени может прояснить клиническую картину. Это было продемонстрировано в недавнем проспективном когортном исследовании, где последовательное определение ФК с интервалом в 1 месяц являлось наилучшим предиктором обострения до появления клинических симптомов [74].

Показано, что уровень концентрации ФК также коррелирует с гистологической активностью заболевания [75].

Дальнейшие исследования в области оптимальных значений концентрации ФК будут оказывать непосредственное влияние на принятие клинических решений в будущем, однако на сегодняшний день имеющиеся данные рекомендуют его в качестве неинвазивного маркера для оценки и мониторинга воспаления слизистой оболочки. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. *Kobayashi T., Siegmund B., LeBerre C.,* et al. Ulcerative colitis // Nat Rev Dis Prim. 2020; 6: 74.
2. *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 (4): 431–440.
3. *Farmer R. G., Easley K. A., Rankin G. B.* Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients // Dig. Dis. Sci. 1993; 38: 1137-1146.
4. *Esaki M., Matsumoto T., Fuyuno Y.* et al. Giant inflammatory polyposis of the cecum with repeated intussusception in ulcerative colitis: report of a case // Am. J. Gastroenterol. 2009; 104: 2873-2874.
5. *Snape W. J. Jr.* The role of a colonic motility disturbance in ulcerative colitis // Keio J. Med. 1991; 40: 6-8.
6. *Peyrin-Biroulet L., Cieza A., Sandborn W. J.* et al. for ulcerative colitis // N. Engl. J. Med. 2005; 353: 2462-2476.
7. *Turner D., Ricciuto A., Lewis A., D'Amico F., Dhaliwal J., Griffiths A. M.,* et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD // Gastroenterology 2021. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
8. *Leung C. M., Tang W., Kyaw M., Niamul G., Aniwan S., Limsrivilai J.,* 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 Crohn's Colitis 2017. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx103.
9. *Laharie D., Filippi J., Roblin X., Nancey S., Chevaux J. B., Hébuterne 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.

Лечащий врач 2022

10. *Theede K., Kiszka-Kanowitz M., Nordgaard-Lassen I., Nielsen A. M.* The impact of endoscopic inflammation and mucosal healing on health-related quality of life in ulcerative colitis patients // J Crohn's Colitis. 2015. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv081.
11. *Magro F., Rodrigues A., Vieira A. I.,* et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts // Inflamm Bowel Dis. 2012; 18: 573-83. [PubMed] [Google Scholar].
12. Truelove S. C., Witts L. J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial // Br Med J. 1955; 2: 1041-1048.
13. *Silverberg M. S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott I. D. R., Bernstein C. N., Brant S. R.,* et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology // Can J Gastroenterol. 2005. DOI: 10.1155/2005/269076.
14. *Burisch J., Katsanos K. H., Christodoulou D. K., Barros L., Magro F., Pedersen N.,* et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis during the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort - An Epi-IBD Study // J Crohn's Colitis 2019. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy154.
15. *Lee H. S., Park S. H., Yang S. K., Lee J., Soh J. S., Lee S.,* et al. Long-term prognosis of ulcerative colitis and its temporal change between 1977 and 2013: A hospital-based cohort study from Korea // J Crohn's Colitis. 2015. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju017.
16. *Fumery M., Singh S., Dulai P. S., Gower-Rousseau C., Peyrin-Biroulet L., Sandborn W.J.* Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review // Clin Gastroenterol Hepatol. 2018; 16 (3): 343-356.
17. *Sjöberg D., Holmström T., Larsson M., Nielsen A. L., Holmquist L., Ekbom A.,* et al. Incidence and clinical course of Crohn's disease during the first year – results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE) of Sweden 2005-2009 // Crohn's Colitis. 2014; 8 (3): 215-222.
18. *Reinisch W., Reinink A. R., Higgins P. D. R.* Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis // Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13: 635–642. [PubMed] [Google Scholar].
19. *Etchevers M. J., Aceituno M., García-Bosch O.,* et al. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis // Inflamm Bowel Dis. 2009; 15: 1320-1325. [PubMed] [Google Scholar].
20. *Barreiro-de Acosta M., Magro F., Carpio D.,* et al. Ulcerative colitis in Northern Portugal and Galicia in Spain // Inflamm Bowel Dis. 2010; 16: 1227-1238.
21. *Choi C. H. R., Rutter M. D., Askari A.,* et al. Forty-year analysis of colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis: an updated overview // Am J Gastroenterol. 2015; 110: 1022-1034. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
22. *Beaugerie L., Itzkowitz S. H.* Cancers complicating inflammatory bowel disease // N Engl J Med. 2015; 372: 1441-1452. [PubMed] [Google Scholar].
23. *Frolkis A. D., Dykeman J., Negrón 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] [Google Scholar].
24. *Ardizzone S., Cassinotti A., Duca P.,* et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis // Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; 9: 483-489.
25. *Arias M. T., VandeCasteele N., Vermeire S.,* et al. A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis // Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13: 531-538.
26. *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; 26 (317): 1625-1629.
27. *Colombel J.-F., Keir M. E., Scherl A.,* et al. Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC // Gut. 2017; 66: 2063-2068.
28. *Restellini S., Chao C. Y., Martel M.,* et al. Clinical parameters correlate with endoscopic activity of ulcerative colitis: a systematic review // Clin Gastroenterol Hepatol. 2019; 17: 1265-1275.
29. *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 Crohns Colitis. 2017; 11 (7): 769-784.
30. *Ko C. W., Singh S., Feuerstein J. D.,* et al. AGA clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis // Gastroenterology. 2019; 156 (3): 748-764.
31. *Barreiro-de Acosta M., Vallejo N., de la Iglesia D., Uribarri L., Bastón I., Ferreiro-Iglesias R., Lorenzo A, Domínguez-Muñoz JE.* Evaluation of the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis According to the Degree of Mucosal Healing (Mayo 0 vs 1): A Longitudinal Cohort Study // J Crohns Colitis. 2016; 10: 13-19. PMID: 26351390. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv158.
32. *Boal Carvalho P., Dias de Castro F., Rosa B., Moreira M. J., Cotter J.* Mucosal Healing in Ulcerative Colitis — When Zero is Better // J Crohns Colitis. 2016; 10: 20-25. PMID: 26438714. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv180.
33. *Mojtahed A., Khanna R., Sandborn W. J.,* et al. Assessment of histologic disease activity in Crohn's disease: a systematic review // Inflamm Bowel Dis. 2014; 20: 2092-2103.
34. *Bryant R. V., Burger D. C., Delo J.*, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up // Gut. 2016; 65: 408-414.
35. *Zenlea T., Yee E. U., Rosenberg L.,* et al. Histology grade is independently associated with relapse risk in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective study // Am J Gastroenterol. 2016; 111: 685-690.
36. *Devlen J., Beusterien K., Yen L.,* et al. The burden of inflammatory bowel disease: a patient-reported qualitative analysis and development of a conceptual model // Inflamm Bowel Dis. 2014; 20: 545-552.
37. *Drossman D. A., Patrick D. L., Mitchell C. M.,* et al. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease. Functional status and patient worries and concerns // Dig Dis Sci. 1989; 34: 1379-1386.
38. *Kappelman M. D., Long M. D., Martin C.,* et al. Evaluation of the patient-reported outcomes measurement information system in a large cohort of patients with inflammatory bowel diseases // Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12: 1315-1323.
39. *Büsch K., Sonnenberg A., Bansback N.* Impact of inflammatory bowel disease on disability // Curr Gastroenterol Rep. 2014; 16: 414.
40. *Gauss A., Geib T., Hinz U.,* et al. Quality of life is related to fecal calprotectin concentrations in colonic crohn disease and ulcerative colitis, but not in ileal Crohn disease // Medicine (Baltimore). 2016; 95: e3477.
41. *Allocca M., Fiorino G., Bonovas S.,* et al. Accuracy of humanitas ultrasound criteria in assessing disease activity and severity in ulcerative colitis: a prospective study // J Crohns Colitis. 2018; 12: 1385-1391.
42. *Murray A., Nguyen T. M., Parker C. E.,* et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis // Cochrane Database Syst Rev. 2020; 8: CD000543.
43. *Ham M., Moss A. C.* Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis // Expert Rev Clin Pharmacol. 2012; 5 (2): 113-123.
44. *Ye B.* Mesalazine preparations for the treatment of ulcerative colitis: are all created equal? // World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2015; 6 (4): 137.
45. *Paridaens K., Fullarton J. R., Travis S. P. L.* Efficacy and safety of oral Pentasa (prolonged-release mesalazine) in mild-to-moderate ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Pages 1891-1900. Received 24 Jul 2021, Accepted 12 Aug 2021, Accepted author version posted online: 18 Aug 2021, Published online: 01 Sep 2021.
46. *Hanauer S., Schwartz J., Robinson M.,* et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group // Am J Gastroenterol. 1993; 88: 1188-1197.
47. *Robinson M., Hanauer S., Hoop R.,* et al. Mesalamine capsules enhance the quality of life for patients with ulcerative colitis // Aliment PharmacolTher. 2007; 8 (1): 27-34.

Лечащий Врач 2-2022

48. *Kane S. V.* Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis // Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23 (5): 577-585.
49. *Flourie B., Hagege H., Tucat G.,* et al. Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis // Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37 (8): 767-775.
50. *Dignass A. U., Bokemeyer B., Adamek H.,* et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis // Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7 (7): 762-769.
51. *Raine T., Bonovas S. , Burisch J.* et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment // Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 1-16. https: //doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178 Advance Access publication October 12, 2021 ECCO Guideline/Consensus Paper.
52. *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: 769-808.
53. *Barberio B., Segal J. P., Quraishi M. N., Black C. J., Savarinoa E. V., Ford A. C.* Efficacy of Oral, Topical, or Combined Oral and Topical 5-Aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-analysis // Journal of Crohn's and Colitis. 2021, 1184-1196. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab010.
54. *Hartmann F., Stein J.;* BudMesa-Study Group. Clinical trial: controlled, open, randomized multicentre study comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide or mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis // Aliment Pharmacol Ther. 2010; 32: 368-376.
55. *Sandborn W. J., Travis S., Moro L., Jones R., Gautille T., Bagin R.,* et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: Results from the CORE i study // Gastroenterology. 2012. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.003.
56. *Travis S. P. L., Danese S., Kupcinskas L., Alexeeva O., D'Haens G., Gibson P. R.,* et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: Results from the randomised CORE II study // Gut. 2014. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304258.
57. Therapeutic Goods Administration. Extract from the Clinical Evaluation Report for budesonide. Available at https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-budesonide 160111-cer.pdf.
58. *Ford A. C., Bernstein C. N., Khan K. J.,* et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis // Am J Gastroenterol. 2011; 106: 590-599; quiz 600.
59. T*urner D., Walsh C. M., Steinhart A. H.*, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: A systematic review of the literature and a metaregression // Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5 (1): 103-110. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.033.
60. *Rubin D. T., Ananthakrishnan A. N., Siegel C. A., Sauer B. G., Long M. D.* ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults // Am J Gastroenterol. 2019; 114 (3): 384-413. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000152.
61. *Kornbluth A., Sachar D. B.* Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee // Am J Gastroenterol. 2010; 105: 501-523. [PubMed] [Google Scholar].
62. *Gower-Rousseau C., Sarter H., Savoye G.,* et al. the International Programme to Develop New Indexes for Crohn's Disease (IPNIC) group, International Programme to Develop New Indexes for Crohn's Disease IPNIC group Validation of the Inflammatory Bowel Disease Disability Index in a population-based cohort // Gut. 2015. Published online Dec 8. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310151. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
63. *Bressler B., Marshall J. K., Bernstein C. N.,* et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus // Gastroenterology. 2015; 148: 1035–58. [PubMed] [Google Scholar].
64. *Peyrin-Biroulet L., Panes J., Sandborn W. J.*, et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: Current and future directions // Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 14: 348-354.
65. *Sands B. E.* Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease // Gastroenterology. 2015; 149: 1275-1285.
66. *Stragier E., Van Assche G.* The use of fecal calprotectin and lactoferrin in patients with IBD. Review // Acta GastroEnterologica Belgica. 2013; 76: 322-328.
67. *Canani R. B., Terrin G., Rapacciuolo L.,* et al. Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease // Dig Liver Dis. 2008; 40: 547-553.
68. *Schoepfer A. M., Beglinger C., Straumann A.,* et al. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, Creactive protein, and blood leukocytes // Inflamm Bowel Dis. 2009; 15: 1851-1858.
69. *Tibble J. A., Sigthorsson G., Bridger S.,* et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease // Gastroenterology. 2000; 119: 15-22.
70. *Roszak D., Galecka M., Cichy W.,* et al. Determination of faecal inflammatory marker concentration as a noninvasive method of evaluation of pathological activity in April 2021 STRIDE-II 1581 CLINICAL AT children with inflammatory bowel diseases // Adv Med Sci. 2015; 60: 246-252.
71. *Komraus M., Wos H., Wiecek S.,* et al. Usefulness of faecal calprotectin measurement in children with various types of inflammatory bowel disease // Mediators Inflamm. 2012; 2012: 608249.
72. *Ashorn S., Honkanen T., Kolho K. L.,* et al. Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial antigens among children and adolescents with inflammatory bowel disease // Inflamm Bowel Dis. 2009; 15: 199-205.
73. *De Vos M., Dewit O., D'Haens G.,* et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naive patients with ulcerative colitis // J Crohns Colitis. 2012; 6: 557-562.
74. *Ferreiro-Iglesias R., Barreiro-de Acosta M., Lorenzo Gonzalez A.,* et al. Accuracy of consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in inflammatory bowel disease patients under maintenance with anti-TNF therapy: a prospective longitudinal cohort study // J Clin Gastroenterol. 2018; 52: 229-234.
75. *Mak W. Y., Buisson A., Andersen M. J. Jr.,* et al. Fecal calprotectin in assessing endoscopic and histological remission in patients with ulcerative colitis // Dig Dis Sci. 2018; 63: 1294-1301.

Сведения об авторах:

Харитидис Александра Михайловна, *гастроэнтеролог, Городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница № 31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; akharitidis@gmail.com*

Щукина Оксана Борисовна, *д.м.н., заведующая кабинетом ВЗК поликлиники с КДЦ, профессор, доцент кафедры общей врачебной практики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница № 31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; burmao@gmail.com*

Information about the authors:

Aleksandra M. Kharitidis, *gastroenterologist, City Center for Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, St. Petersburg City Clinical Hospital No. 31; 13 Dynamo Ave., St. Petersburg, 97110, Russia; akharitidis@gmail.com*

Oksana B. Shchukina, *Dr. of Sci. (Med.), Head of the office of inflammatory bowel diseases of the polyclinic with consultative and diagnostic center, Professor, Associate Professor of Department of General Medical Practice at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6-8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russia; Head of City Center for Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, St. Petersburg City Clinical; burmao@gmail.com*

Лечащий Врач 2.2022