



## Экспертный обзор в области гастроэнтерологии и гепатологии

ISSN: (печатная форма) (в сети Интернет) домашняя страница журнала:  
[www.tandfonline.com/journals/ierh20](http://www.tandfonline.com/journals/ierh20)

### Практическое руководство по лечению язвенного колита легкой и средней степени тяжести: международный консенсус экспертов

Ferdinando D'Amico, Fernando Magro, Axel Dignass, Sameer Al Awadhi, Ana Gutierrez Casbas, Natália Sousa Freitas Queiroz, Grażyna Rydzewska, Byong Duk Ye, Zhihua Ran, Ailsa Hart, Vipul Jairath, Gionata Fiorino, Laurent Peyrin-Biroulet и Silvio Danese

**Для ссылки на данную статью:** Ferdinando D'Amico, Fernando Magro, Axel Dignass, Sameer Al Awadhi, Ana Gutierrez Casbas, Natália Sousa Freitas Queiroz, Grażyna Rydzewska, Byong Duk Ye, Zhihua Ran, Ailsa Hart, Vipul Jairath, Gionata Fiorino, Laurent Peyrin-Biroulet и Silvio Danese (2024) Practical management of mild-to-moderate ulcerative colitis: an international expert consensus, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 18:8, 421–430, DOI: [10.1080/17474124.2024.2397650](https://doi.org/10.1080/17474124.2024.2397650).

**Электронный адрес данной статьи:** <https://doi.org/10.1080/17474124.2024.2397650>



© 2024 Автор(ы). Опубликовано компанией Informa UK Limited, действующей под фирменным наименованием Taylor & Francis Group



См. дополнительный материал



Опубликовано в сети Интернет: 3 сентября 2024 г.



Подать свою статью в этот журнал



Количество просмотров статьи: 609



См. связанные статьи



См. данные указателя Crossmark

ОБЗОР

## Практическое руководство по лечению язвенного колита легкой и средней степени тяжести: международный консенсус экспертов

Ferdinando D'Amico<sup>a</sup>, Fernando Magro<sup>b</sup>, Axel Dignass<sup>c</sup>, Sameer Al Awadhi<sup>d</sup>, Ana Gutierrez Casbas<sup>e,f</sup>, Natália Sousa Freitas Queiroz<sup>g</sup>, Grażyna Ryzewska<sup>h</sup>, Byong Duk Ye<sup>i</sup>, Zhihua Ran<sup>j</sup>, Ailsa Hart<sup>k</sup>, Vipul Jairath<sup>l</sup>, Gionata Fiorino<sup>m</sup>, Laurent Peyrin-Biroulet<sup>n,o,p,q,r,s</sup> и Silvio Danese<sup>a,t</sup>

<sup>a</sup>Отделение гастроэнтерологии и эндоскопии, больница IRCCS San Raffaele, г. Милан, Италия; <sup>b</sup>CINTESIS@RISE, медицинский факультет, Университет Порту, г. Порту, Португалия; <sup>c</sup> медицинское отделение, больница Agarlesion Markus, Университет имени Гете, г. Франкфурт-на-Майне, Германия; <sup>d</sup>гастроэнтерологическое отделение, больница Rashid, Министерство здравоохранения Дубая, ОАЭ; <sup>e</sup>гастроэнтерологическое отделение, Centro de Investigacion Biomedica en Red de Enfermedades Hepaticas y Digestivas (CIBERehd), г. Мадрид, Испания; <sup>f</sup>гастроэнтерологическое отделение, больница Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigacion Sanitaria y Biomedica de Alicante (ISABIAL), г. Аликанте, Испания; <sup>g</sup>гастроэнтерологическое отделение, больница Santa Cruz, г. Куритиба, Бразилия; <sup>h</sup>отделение гастроэнтерологии и внутренней медицины, Национальный медицинский институт Министерства внутренних дел, г. Варшава, Польша; <sup>i</sup>гастроэнтерологическое отделение и центр воспалительных заболеваний кишечника, центр AsanMedical, медицинский колледж Университета Ульсан, г. Сеул, Республика Корея; <sup>j</sup>гастроэнтерологическое отделение больницы Zhou Pu Hospital, Шанхайский университет медицины и здравоохранения, г. Шанхай, Китай; <sup>k</sup>отделение воспалительных заболеваний кишечника, больница Св. Марка, г. Лондон, Великобритания; <sup>l</sup>отделения гастроэнтерологи и медицины, медикостоматологическая школа Шулиха Университета Западного Онтарио, г. Лондон, пров. Онтарио, Канада; <sup>m</sup>блок воспалительных заболеваний кишечника, отделение гастроэнтерологии и эндоскопии желудочно-кишечного тракта, больница San Camillo-Forlanini, г. Рим, Италия; <sup>n</sup>гастроэнтерологическое отделение, больница Университета Нанси, г. Вандевр-де-Нанси, Франция; <sup>o</sup>гастроэнтерологическое отделение, институт INSERM, NGERE, Университет Лотарингии, г. Нанси, Франция; <sup>p</sup>гастроэнтерологическое отделение, институт INFINY, больница Университета Нанси г. Вандевр-де-Нанси, Франция; <sup>q</sup>гастроэнтерологическое отделение, FHU-CURE, больница Университета Нанси г. Вандевр-де-Нанси, Франция; <sup>r</sup>гастроэнтерологическое отделение, Groupe Hospitalier privé Ambroise Pare – Hartmann, парижский центр воспалительных заболеваний кишечника, г. Нейи-Сюр-Сен, Франция; <sup>s</sup>гастроэнтерологическое отделение, отделение гастроэнтерологии и гепатологии, медицинский центр Университета Макгилла, г. Монреаль, пров. Квебек, Канада; <sup>t</sup>кафедра гастроэнтерологии и эндоскопии, Университет Vita-Salute San Raffaele, г. Милан, Италия

### Аннотация

**Введение:** Несмотря на наличие четко изложенных руководств по лечению язвенного колита (ЯК) легкой и средней степени тяжести, неудовлетворенные потребности все еще остаются. По этой причине мы провели международный экспертный консенсус с целью стандартизации ведения пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести и выработки практических рекомендаций для клинических врачей.

**Охватываемые области:** С помощью метода Делфи после двух раундов голосования были одобрены 15 рекомендаций, касающихся ряда аспектов ведения больных, в частности от последовательности до длительности терапии, от мониторинга до методики оптимизации и профиля безопасности лечения.



**Экспертный комментарий:** Рост знаний о ЯК легкой и средней степени тяжести привел к появлению новых многообещающих показателей исхода лечения, таких как гистологическая ремиссия и устранение заболевания. Кроме того, сейчас имеются неинвазивные средства мониторинга состояния пациента, в котором относятся содержание кальпротектина в кале и ультразвуковое исследование кишечника. Их внедрение в клиническую практику позволит клиницистам тщательнее (строже) отслеживать активность болезни и быстро корректировать лечение, избегая осложнений и прогрессирования заболевания в стремлении добиться лучшего контроля над ним.

### ИСТОРИЯ ПУБЛИКАЦИИ СТАТЬИ

Получена 1 июля 2024 г.

Принята к печати 24 августа 2024 г.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** язвенный колит; воспалительное заболевание кишечника; месалазин; 5-АСК; будесонид ММХ.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНТАКТОВ: Silvio Danese,  [sdanese@hotmail.com](mailto:sdanese@hotmail.com),  отделение гастроэнтерологии и эндоскопии, больница IRCCS San Raffaele Hospital and Vita-Salute, Университет Сан-Раффаэле, Via Olgettina 60, г. Милан, Италия  
Дополнительные данные к этой статье можно найти в сети Интернет по электронному адресу <https://doi.org/10.1080/17474124.2024.2397650>

© 2024 Автор(ы). Опубликовано компанией Informa UK Limited, действующей под фирменным наименованием Taylor & Francis Group.

Настоящая статья с открытым доступом распространяется в соответствии с публичной лицензией Creative Commons с указанием авторства — Некоммерческая — Без производных версий (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), которая разрешает некоммерческое повторное использование, распространение и копирование в любой информационной среде при условии надлежащей ссылки на оригинал и отсутствия изменений, переформатирования или использования в качестве какой-либо основы. Условия, на которых опубликована данная статья, позволяют размещать принятую к печати рукопись в фонде хранения автору(ам) или с их согласия.



## 1. Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), которое неблагоприятно влияет на качество жизни пациентов [1]. Согласно оценкам, в Северной Америке ЯК страдает примерно 400 из 100 000 человек, и его распространенность постоянно растет [2]. Степень тяжести заболевания варьирует от легкой до тяжелой, и в течение первого года после постановки диагноза у двух третей пациентов оно протекает в легкой или умеренной форме [3]. В нескольких международных руководствах в качестве первой линии терапии ЯК легкой и средней степени тяжести рекомендовано применять месалазин (5-АСК), тогда как глюкокортикоиды обычно относят к препаратам второго ряда [4–7]. Тем не менее, не у всех больных удается оптимально контролировать болезнь с помощью 5-АСК [8]. Результаты лечения могут зависеть от нескольких факторов, в том числе способа введения, доз для индукции и поддержания ремиссии, времени и характера наблюдения, оптимизации или возможной деэскалации терапии. По этой причине мы провели международное заседание экспертов с целью стандартизации подходов к лечению пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести и определения стратегии по оптимизации и мониторингу терапии.

### Ключевые моменты статьи

- Международный экспертный консенсус стандартизирует ведение пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести, предоставляя практическое руководство для практикующих врачей.
- 5-АСК является препаратом первой линии терапии ЯК легкой и средней степени тяжести.
- При отсутствии ответа на 5-АСК следует рассмотреть вопрос о дополнительном лечении будесонидом ММХ.
- Уровень фекального кальпротектина – ключевое средство отслеживания активности заболевания и ответа на терапию.
- Неинвазивный мониторинг течения болезни и своевременная коррекция дозы позволяют достичь оптимального контроля ЯК легкой и средней степени тяжести.

## 2. Методы

Три автора (FD, LPB и SD) провели широкий поиск всех опубликованных до апреля 2024 г. исследований, посвященных оценке лечения взрослых больных ЯК легкой и средней степени тяжести, в базах данных PubMed, Embase и Web of Science. При поиске использовались следующие термины: «месалазин», «месаламин», «5-АСК», «аминосалицилаты», «будесонид ММХ», «кортимент», «глюкокортикоиды второго поколения», «язвенный колит», «ЯК», «воспалительное заболевание кишечника», «ВЗК», «легкой и средней степени тяжести», «индукция», «поддерживающая терапия», «внутри», «ректально», «мониторинг», «последующее наблюдение», «повышение дозы» и «оптимизация». Во внимание принимались только исследования, признанные авторами значимыми. На основании результатов литературного обзора три автора (FD, LPB и SD) сформулировали 13 первоначальных рекомендаций по ведению пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести, которые подробно изложены в Дополнительной таблице S1. Рекомендации были сфокусированы на 2 основных сценариях терапии: 1) больной, не получавший ранее какое-либо лечение; 2) пациент, у которого на фоне применения 5-АСК (в поддерживающей дозе <4 г/сутки) развилось обострение заболевания. Данные рекомендации были проанализированы группой экспертов (FD, FM, AD, NSFQ, SAA, AGC, RZ, BDY, AH, GR, VJ, GF, LPB, SD) из 12 стран мира (Бразилии, Канады, Китая, Франции, Германии, Италии, Южной Кореи, Польши, Португалии, Испании, Объединенных Арабских Эмиратов и Великобритании). Для обеспечения высокого уровня экспертизы к участию в ней приглашались только врачи, обслуживающие ежегодно свыше 2000 больных ВЗК. Процедура оценки включала 2 этапа. Сначала с помощью сети Интернет было проведено анонимное голосование по рекомендациям (согласны или не согласны) в соответствии с хорошо известным методом Делфи. Для принятия рекомендации требовалось согласие как минимум 75%. Рекомендации, не достигшие этого порогового уровня во время первого раунда голосования, были обсуждены на виртуальном заседании, состоявшемся 8 мая 2024 г., и после этого скорректированы. Далее был проведен второй раунд голосования по рекомендациям и те из них, в отношении которых консенсуса достичь не удалось, были исключены окончательно. Эксперты также могли предложить новые рекомендации, подлежащие обсуждению и голосованию с помощью вышеприведенной методики. Все



эксперты совместно работали над составлением руководства, которое было проверено и одобрено всеми авторами. Подобный процесс подготовки гарантировал, что рекомендации базируются на принципах доказательной медицины и отражают широкий спектр клинических данных и мнений ведущих профильных экспертов.

### 3. Результаты

#### 3.1 Рекомендации

После первого раунда голосования было одобрено 12 рекомендаций, а в ходе второго раунда – 1. Во время виртуального заседания также было предложено и утверждено после первого голосования 2 новых рекомендации, что в конечном итоге привело к одобрению 15 рекомендаций (Таблица 1).

Таблица 1. Одобренные рекомендации и степень согласия после второго раунда голосования

Рекомендации	Уровень согласия >75% (%)
1. Для индукции ремиссии мы рекомендуем назначать комбинацию 5-АСК внутрь (в дозе от 2,0 до 4,8 г/сутки) и 5-АСК ректально (свечи в дозе 1 г/сутки при проктите и клизмы в дозе $\geq 1$ г/сутки при левостороннем ЯК/панколите) на протяжении 8 недель.	100%
2. Ответ на индукционную терапию необходимо отслеживать клинически и с помощью уровня фекального кальпротектина	100%
3. Содержание кальпротектина в кале следует определять через 8–12 недель после индукционной терапии 5-АСК	100%*
4. У пациентов с клиническим ответом после индукционной терапии 5-АСК мы рекомендуем отслеживать концентрацию кальпротектина в кале каждые 3–6 месяцев	90%
5. Если спустя 2–4 недели терапии достаточного ответа добиться не удалось, мы рекомендуем оптимизировать лекарственную терапию	100%*
6. У больных, ответивших на индукционную терапию, мы рекомендуем продолжать принимать 5-АСК внутрь в поддерживающей дозе (2,0–2,4 г/сутки)	92,9%
7. У пациентов без ответа на индукционную терапию мы рекомендуем провести дополнительное лечение будесонидом ММХ (в дозе 9 мг/сутки) на протяжении 8 недель	85,7%
8. Мы рекомендуем проводить эндоскопическое обследование в течение 6–12 месяцев после начала лечения 5-АСК	85,7%
9. Для увеличения приверженности к лечению мы рекомендуем чтобы препарат 5-АСК принимался внутрь 1 раз в день	100%
10. Мы рекомендуем контролировать функцию почек каждые 6 месяцев у всех принимающих внутрь 5-АСК пациентов	78,6%
11. У больных с клиническим, биохимическим, ультразвуковым или эндоскопическим обострением заболевания мы рекомендуем оптимизировать пероральную терапию 5-АСК ( $\geq 4$ г/сутки) на протяжении 8 недель и дополнительно назначить 5-АСК ректально	100%
12. У пациентов без ответа на оптимизированную терапию 5-АСК мы рекомендуем провести перед началом лечения глюкокортикоидами анализ стула для исключения кишечных инфекций	100%
13. При исчезновении в результате снижения дозы (<4 г/сутки) ранее наблюдавшегося ответа на оптимизированную пероральную терапию 5-АСК ( $\geq 4$ г/сутки) доза лекарственного препарата должна быть снова повышена ( $\geq 4$ г/сутки) и сохраняться на этом уровне без изменений	92,9%
14. Мы рекомендуем проводить эндоскопическое обследование через 6–12 месяцев после оптимизации лечения	92,9%
15. 5-АСК необходимо продолжать принимать внутрь в качестве длительного поддерживающего лечения для профилактики рака толстой кишки	100%

\*После второго раунда голосования.

#### 3.1.1 Сценарий 1: пациент, ранее не получавший какое-либо лечение

**Рекомендация 1:** Для индукции ремиссии мы рекомендуем назначать комбинацию 5-АСК внутрь (в дозе от 2,0 до 4,8 г/сутки) и 5-АСК ректально (свечи в дозе 1 г/сутки при проктите и клизмы в дозе  $\geq 1$  г/сутки при левостороннем ЯК/панколите) на протяжении 8 недель.

5-АСК – стандартная терапия для индукции ремиссии у пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести, ранее не получавших какой-либо терапии [4–7], и многочисленные мета-анализы подтвердили подобную эффективность 5-АСК [9–12]. Кроме того, имеются доказательства более высокой эффективности комбинированного применения 5-АСК внутрь и ректально в плане индукции ремиссии в сравнении с пероральным лечением в виде монотерапии [9, 10, 13]. Тем не менее, консенсус в отношении оптимальной формы и дозы



5-АСК отсутствует. Значимых различий в частоте ремиссии между различными пероральными препаратами 5-АСК не отмечено [11]. Однако в рандомизированном клиническом исследовании была показана более высокая частота индукции ремиссии при приеме внутрь высокой (4,8 г/сутки) дозы 5-АСК по сравнению с низкой (2,4 г/сутки) дозировкой (43% и 35% соответственно,  $p=0,04$ ) [14]. Другое клиническое испытание подтвердило, что высокая доза (4,8 г/сутки) чаще обеспечивала эндоскопическую ремиссию (эндоскопическая активность в индексе Мейо  $\leq 1$  балла), чем низкая доза (2,4 г/сутки) (80% и 68% соответственно,  $p=0,012$ ) [15]. С точки зрения ректальной терапии различий в эффективности между 3 дозировками клизм 5-АСК (1 г, 2 г и 4 г в сутки) не обнаружено, что свидетельствует о достаточности клизм с дозой 1 г для контроля симптомов у пациентов с левосторонним ЯК или панколитом [16]. В случае проктита эффективны свечи 5-АСК с дозировкой 1 г и по мнению больных они имеют преимущество перед формами выпуска с дозировкой 500 мг, которые необходимо вводить чаще [17, 18]. При выборе дозы 5-АСК для индукции ремиссии следует учитывать такие факторы как предпочтение пациента, степень распространения и тяжесть заболевания. У лиц с небольшим учащением стула и эпизодическими ректальными кровотечениями при проктите может оказаться подходящей доза не менее 2 г в сутки внутрь, в то время как при более обширном поражении кишечника или тяжелом течении болезни исходя из индекса Мейо может потребоваться более высокая доза лекарственного средства ( $\geq 4$  г).

**Рекомендация 2.** Ответ на индукционную терапию необходимо отслеживать клинически и с помощью уровня фекального кальпротектина.

Разработанные за последние 10 лет цели лечения включают не только клиническое улучшение и ремиссию, но и эндоскопическую ремиссию и нормализацию уровня биомаркеров воспаления, в частности фекального кальпротектина и С-реактивного белка (СРБ) [19]. К сожалению, в клинической практике эндоскопическая оценка в конце фазы индукции не всегда возможна из-за большой очереди (длительного ожидания по записи) и плохо переносится пациентами по причине инвазивного характера. Низкая концентрация СРБ ассоциируется со снижением риска клинического рецидива заболевания и нормализация данного показателя считается краткосрочной и среднесрочной целью терапии ЯК [19]. Содержание кальпротектина в кале – точный неинвазивный биомаркер, который коррелирует с эндоскопической и гистологической активностью болезни и позволяет оценить ответ на лечение [20, 21]. В настоящее время общепринятый пороговый уровень фекального кальпротектина, свидетельствующий о ремиссии, еще не установлен. Тем не менее, значение в диапазоне от 100 до 250 мкг/г обычно считается подходящим для дифференциации обострения и ремиссии заболевания [19]. Ретроспективный анализ результатов исследования не меньшей эффективности, относящегося к III фазе, с участием 726 взрослых больных ЯК легкой и средней степени тяжести, получавших 5-АСК, показал, что снижение концентрации кальпротектина в кале на 50% относительно исходного уровня и уменьшение ректальных кровотечений служит предиктором эндоскопического улучшения через 8 недель [22]. В другом рандомизированном испытании у лиц с ЯК легкой и средней степени тяжести лечение 5-АСК оптимизировали (в экспериментальной группе) если уровень фекального кальпротектина превышал 300 мкг/г, тогда как в контрольной группе он не менялся. У пациентов с терапией, оптимизированной на основании уровня фекального кальпротектина, риск рецидива болезни был ниже (28,6% и 57,1%,  $p<0,05$ ), что обосновывает применение указанного показателя при мониторинге заболевания [23]. Таким образом, определение концентрации кальпротектина в кале в сочетании с клиническим обследованием может позволить дать адекватную оценку и, благодаря этому, принять своевременное и правильное клиническое решение. С помощью Марковской модели принятия решений было проведено сравнение лечения, направленного на достижение целей, на основании контроля симптомов и нормализации уровня фекального кальпротектина со стратегией терапии, базирующейся только на симптоматике заболевания, у больных ЯК легкой и средней степени тяжести [24]. Интересно отметить, что модель, включающая комбинацию симптомов и биомаркеров, ассоциировалась со снижением риска рецидива и увеличением длительности клинической ремиссии, хотя материальные затраты оказались выше. В продолжающемся практическом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании будут проспективно сравниваться лечение на основе только



клинической оценки и подход, предусматривающий тщательный мониторинг симптомов и уровня фекального кальпротектина, чтобы уточнить позволяет ли последний вариант терапии улучшить контроль над заболеванием [25].

**Рекомендация 3.** Уровень фекального кальпротектина следует определять через 8–12 недель после индукционной терапии 5-АСК.

Исследование CALM было первым рандомизированным клиническим испытанием, посвященным подтверждению преимущества стратегии, базирующейся на клиническом обследовании и определении уровней фекального кальпротектина (каждые 3 месяца), перед подходом, подразумевающим только оценку симптоматики заболевания, в отношении клинических и эндоскопических исходов при болезни Крона [26]. Аналогичные работы у больных ЯК еще не публиковались, и время определения уровня фекального кальпротектина не стандартизировано. Однако анализ кала на содержание кальпротектина в конце индукционной терапии позволяет спрогнозировать сохранение клинической и эндоскопической ремиссии спустя 1 год и, таким образом, выступает очень важным моментом времени для выявления лиц с повышенным риском отсутствия ответа на терапию и ее своевременной коррекции [27, 28]. В исследовании у пациентов с ремиссией вероятность обострения заболевания при концентрации кальпротектина в кале  $>100$  мкг/г увеличивалась [29]. На основании уровня фекального кальпротектина также можно провести стратификацию больных в отношении допустимости деэскалации терапии. Следует иметь в виду, что на концентрацию кальпротектина в кале может повлиять ряд преаналитических (например, время отбора пробы, консистенция стула, его хранение и методы экстраполяции) и аналитических (например, сопутствующий прием противовоспалительных препаратов или ингибиторов протонной помпы либо другое заболевание) факторов, из-за чего необходима точная оценка их значимости [30].

**Рекомендация 4.** У пациентов с клиническим ответом после индукционной терапии 5-АСК мы рекомендуем отслеживать концентрацию кальпротектина в кале каждые 3–6 месяцев.

Под клиническим ответом обычно подразумевается уменьшение количества дефекаций и ректального кровотечения по сравнению с исходным уровнем как минимум на 50% [19]. Клинический ответ является важной краткосрочной, но не долгосрочной целью лечения ЯК. По этой причине у лиц со стойкой симптоматикой рекомендуется проводить тщательный мониторинг содержания кальпротектина в кале для отслеживания ответа на терапию и прогнозирования ухудшения течения заболевания. Согласно руководству Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) после достижения клинической ремиссии уровень фекального кальпротектина следует определять каждые 6–12 месяцев [31], поэтому у больных с частичным ответом на лечение разумным был бы более частый мониторинг этого показателя (примерно через 3–6 месяцев в зависимости от тяжести болезни).

**Рекомендация 5.** Если спустя 2–4 недели терапии достаточного ответа добиться не удалось, мы рекомендуем оптимизировать лекарственную терапию.

У некоторых пациентов ЯК может носить прогрессирующий характер, учитывая, что при отсутствии надлежащего контроля заболевание может быть ассоциировано с повышением риска госпитализации, хирургического вмешательства и злокачественного новообразования [32, 33]. Для получения клинического ответа при терапии 5-АСК обычно требуется 2–4 недели, а частота эндоскопической ремиссии спустя 4 недели может достигать двух третей случаев [34]. Обязательно тщательное наблюдение за больными для своевременной коррекции лечения и профилактики каких-либо осложнений. По этой причине при персистирующем ректальном кровотечении с развитием анемии или дефицита железа в организме либо постоянном повышении показателей воспаления требуется ранняя оптимизация терапии [35]. Высокие дозы 5-АСК ( $\geq 4$  г/сутки) и комбинированное применение 5-АСК внутрь и ректально позволяли быстрее добиться клинического и эндоскопического ответа, чем низкие дозы лекарственного средства или только пероральная терапия им [36–38]. Согласно результатам открытого исследования 3b/4 фазы у больных ЯК, которые не достигли ремиссии после 8 недель лечения 5-АСК в высокой дозе ( $\geq 4$  г/сутки), вероятность сохранения ремиссии при поддерживающем лечении низкими дозами 5-АСК ( $< 4$  г/сутки) ниже [39]. Стоит отметить, что в случае отсутствия ответа на терапию необходимо





рассматривать несколько факторов, в том числе соблюдение режима лечения. Причины его нарушения включают низкую комплаентность, недостаточную уверенность в эффективности лекарственного препарата и опасения касательно рисков и подобных эффектов [40]. Таким образом, важную роль играет информационное взаимодействие между врачом и пациентом, и частью терапии становится акцент на важности соблюдения режима лечения.

**Рекомендация 6.** У больных, ответивших на индукционную терапию, мы рекомендуем продолжать принимать 5-АСК внутрь в поддерживающей дозе (2,0–2,4 г/сутки).

Имеются доказательства более высокой эффективности 5-АСК в отношении поддержания ремиссии заболевания по сравнению с плацебо [41], поэтому рекомендуется продолжать долгосрочное лечение этим лекарственным средством. С помощью марковской модели были сравнены 2 стратегии ведения пациентов с ЯК в состоянии ремиссии: с отменой 5-АСК и поддерживающим лечением 5-АСК в дозе 2 г в сутки [42]. Данный анализ показал явное снижение риска развития рецидива на протяжении 2 лет последующего наблюдения. Кроме того, у больных с ремиссией ЯК отсутствовали различия в отношении обострения болезни при использовании низкой (1,5 г в сутки) и высокой (3 г в сутки) доз принимаемого внутрь препарата 5-АСК ( $p=0,057$ ), что обосновывает применение минимально эффективной дозы [43]. С другой стороны, поддерживающее лечение высокими дозами лекарственного средства может оказаться полезным при обширном поражении кишечника и у пациентов с частыми рецидивами ЯК [44]. Между лекарственными формами месалазина для приема внутрь (с замедленным высвобождением, с отсроченным высвобождением и пролекарства), назначавшимися в рандомизированных клинических исследованиях, различий не обнаружено [45].

**Рекомендация 7.** У пациентов без ответа на индукционную терапию мы рекомендуем провести дополнительное лечение будесонидом ММХ (в дозе 9 мг/сутки) на протяжении 8 недель.

У больных, не ответивших на оптимизированную терапию 5-АСК, необходимо рассмотреть возможность применения глюкокортикоидов [5–7]. Выпускается несколько лекарственных форм, в том числе для приема внутрь и введения в прямую кишку. Однако системные глюкокортикоиды могут вызвать ряд побочных эффектов [46], поэтому их рекомендуют использовать при тяжелом течении заболевания, на протяжении как можно более короткого периода времени и в наименьшей эффективной дозировке. Будесонид – глюкокортикоид с пресистемным метаболизмом в печени и таким образом минимальной системной биодоступностью и побочными эффектами. Лекарственная форма будесонида, выпускаемая с помощью технологии мультиматриксной системы (ММХ), позволяет доставлять действующее вещество в толстую кишку и имеет доказанную эффективность при ЯК [47]. В рандомизированном контролируемом исследовании будесонид ММХ в дозе 9 мг/сутки оказался эффективнее плацебо с точки зрения достижения клинической ремиссии через 8 недель лечения (17,9% и 7,4% соответственно,  $p=0,0143$ ) при сопоставимом профиле безопасности [47]. Аналогичным образом в другом рандомизированном испытании частота клинической и эндоскопической ремиссии при терапии будесонидом ММХ в дозе 9 мг/сутки была выше, чем в группе плацебо (отношение шансов 4,49, 95% ДИ 1,47–13,72,  $p=0,0047$ ) [48]. По сравнению с плацебо доля пациентов с гистологической ремиссией при лечении будесонидом ММХ тоже была выше (6,7% и 16,5% соответственно,  $p=0,0361$ ) и обосновывает применение лекарственного средства. Кроме того, показано, что при рефрактерности к 5-АСК добавление будесонида ММХ приводит к увеличению вероятности комбинированной клинической и эндоскопической ремиссии по сравнению с монотерапией 5-АСК (13,0% и 7,5% соответственно,  $p=0,049$ ) [49]. Польза от совместного с 5-АСК назначения будесонида ММХ также была подтверждена в проспективном наблюдательном исследовании, посвященном сравнению монотерапии глюкокортикоидом и комбинированного лечения 5-АСК и будесонидом ММХ [при добавлении в течение 14 (раннее) или после 14 (позднее) дней терапии] [50]. При одновременном применении глюкокортикоида и месалазина частота клинической ремиссии оказалась выше [57,1% (позднее добавление) и 52,7% (раннее добавление)] по сравнению с 33,3% при монотерапии,  $p<0,05$ . Важно отметить, что при комбинированном лечении риск развития нежелательных явлений не повышался.



**Рекомендация 8.** Мы рекомендуем проводить эндоскопическое обследование в течение 6–12 месяцев после начала лечения 5-АСК.

Эндоскопическая ремиссия по-прежнему считается основной долгосрочной целью терапии больных ЯК [19]. Достижение эндоскопической ремиссии снижает риск рецидива, госпитализации и хирургического вмешательства [51, 52]. По этой причине надлежащий эндоскопический мониторинг необходим для оценки активности заболевания и быстрой коррекции терапии. Преждевременное, как и запоздалое эндоскопическое обследование может привести к неправильной оценке ответа на лечение и как следствие недостаточному контролю заболевания. Эндоскопический мониторинг следует проводить в течение 6 месяцев после начала новой терапии [53]. Однако время выполнения эндоскопических процедур должно варьироваться в зависимости клинической активности и уровня фекального кальпротектина. При постоянной активности эндоскопия показана раньше, тогда как у лиц с клинической ремиссией и нормализацией маркеров воспаления может быть целесообразным ее проведение в течение 12 месяцев. Важно отметить, что при определении активности заболевания между результатами сигмоидоскопии и колоноскопии имеется сильная корреляция [54, 55], поэтому за исключением случаев диагностики рака толстой кишки сигмоидоскопия может оказаться предпочтительным вариантом обследования для оценки ответа на терапию.

**Рекомендация 9.** Для увеличения приверженности к лечению мы рекомендуем прием 5-АСК внутрь 1 раз в день.

Низкая приверженность к пероральной терапии – одна из основных причин неэффективности 5-АСК, приводящая к увеличению риска рецидива заболевания и затрат на здравоохранение [56, 57]. Сложный и многократный способ назначения лекарственного средства может существенно снижать комплаентность пациента [58]. По этой причине упрощение режима дозирования путем приема препарата 1 раз в сутки служит одним из решений проблем с приверженностью к лечению. Количество сообщаемой больному информации, путь введения и предпочтения пациента также играют важную роль в максимальном соблюдении режима терапии [59–61]. Один мета-анализ рандомизированных клинических исследований был посвящен обнаружению любых различий в эффективности и безопасности 5-АСК при приеме 1 и 2 раза в сутки у больных ЯК легкой и средней степени тяжести. Важно отметить, что при обоих вариантах лечения доля субъектов, достигших клинической и эндоскопической ремиссии, оказалась схожей [62]. В другом рандомизированном испытании сравнили режимы дозирования лекарственного средства 1 и 3 раза в день [63]. Эффективность препарата при назначении 1 раз в сутки не уступала таковой при альтернативной стратегии лечения, но большинство участников исследования предпочли подход с приемом лекарственного средства 1 раз в день.

**Рекомендация 10.** Мы рекомендуем контролировать функцию почек каждые 6 месяцев у всех пациентов, принимающих 5-АСК перорально.

Несмотря на обнадеживающий профиль безопасности 5-АСК, описано несколько случаев нефротоксичности препарата, поэтому для раннего выявления любых нарушений и профилактики необратимого повреждения почек очень важно контролировать функцию этого органа [64]. Данный аспект изучался в ряде исследований, при этом корреляции между лекарственной формой, длительностью применения или дозировкой 5-АСК и риском нефротоксичности не отмечалось [65–67]. Считается допустимым предположение о том, что это поражение почек носит идиосинкразический характер, не зависит от дозы лекарственного средства и требует периодического наблюдения. Отсутствие мониторинга функции почек ассоциируется с повышением риска острого повреждения данного органа [68]. В настоящее время нет стандартизированной схемы контроля функции почек, однако чаще всего определяют концентрацию креатинина в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации и проводят общий анализ мочи [64]. Касательно сроков мониторинга, часто он осуществляется каждые 6 месяцев, хотя общепринятые рекомендации отсутствуют и в рамках индивидуального подхода следует учитывать различные факторы (например, возраст, сопутствующая патология почек или терапия другими нефротоксическими препаратами) [64, 69, 70].





### 3.1.2 Сценарий 2: пациент с обострением заболевания на фоне терапии 5-АСК (в поддерживающей дозе $<4$ г/сутки)

**Рекомендация 11:** У больных с клиническим, биохимическим, ультразвуковым или эндоскопическим обострением заболевания мы рекомендуем оптимизировать пероральную терапию 5-АСК ( $\geq 4$  г/сутки) на протяжении 8 недель и дополнительно назначить 5-АСК ректально.

В течение первого года лечения 5-АСК частота рецидивов заболевания достигает 70% [71]. По этой причине необходимо внимательное наблюдение за пациентом для своевременной коррекции терапии и профилактики прогрессирования болезни. С помощью неинвазивных методов, таких как уровень фекального кальпротектина и ультразвуковое исследование кишечника, можно спрогнозировать результаты эндоскопии и избежать преждевременного и необязательного обследования [31, 72]. Уровень фекального кальпротектина  $>150$  мкг/г или толщина стенки кишечника  $>3$  мм могут выступать индикаторами активности заболевания и наряду с клинической оценкой влиять на терапевтические решения [31, 73]. У больных с обострением ЯК применение высоких доз 5-АСК ( $\geq 4$  г/сутки) чаще приводит к успеху, чем лечение низкими дозами ( $<4$  г/сутки) (72% и 58% соответственно,  $p < 0,05$ ) и ассоциировано с меньшим риском госпитализации и хирургического вмешательства [74]. Моделирование дерева принятия решений, включавшее 10 000 пациентов с ЯК, показало, что оптимизация терапии 5-АСК (под которой понималась увеличение до максимума принимаемой внутрь дозы либо комбинированное назначение лекарственного средства внутрь и ректально) приводила к уменьшению риска рецидивов и существенному снижению затрат по сравнению с применением 5-АСК в поддерживающей дозе, обосновывая использование стратегии оптимизированного лечения [75].

**Рекомендация 12.** У пациентов без ответа на оптимизированную терапию 5-АСК мы рекомендуем провести перед началом лечения глюкокортикоидами анализ стула для исключения кишечных инфекций.

Глюкокортикоиды повышают риск инфекций, включая серьезные [46, 76, 77]. Кроме того, инфекция может стать причиной неэффективности лечения и привести к неправильному диагнозу или избыточной терапии [78]. Вследствие этого, перед назначением глюкокортикоидов необходимо провести скрининг на бактериальные и паразитарные инфекции, в том числе вызванные *Clostridium difficile* [79]. Кроме того, также следует принимать во внимание и исключить другие заболевания (например, синдром раздраженного кишечника или лекарственный колит), чтобы обеспечить специфическое и целенаправленное лечение [80, 81].

**Рекомендация 13.** При исчезновении ранее наблюдавшегося ответа на оптимизированную пероральную терапию 5-АСК ( $\geq 4$  г/сутки) в результате снижения дозы ( $<4$  г/сутки), доза лекарственного препарата должна быть снова повышена ( $\geq 4$  г/сутки) и сохраняться на этом уровне без изменений.

Оптимизация перорального лечения 5-АСК, как правило, служит первым мероприятием при утрате ответа во время поддерживающей терапии ( $<4$  г/сутки) [35]. Подобная стратегия позволяет снова добиться клинической и эндоскопической ремиссии у значительной доли пациентов (44% и 28% соответственно) [82]. В многоцентровом ретроспективном исследовании оценивали эффективность высоких доз 5-АСК при приеме внутрь ( $\geq 4$  г/сутки) в качестве поддерживающего лечения у пациентов, ответивших на индукционную терапию [83]. Примечательно, что при более длительном применении высоких доз 5-АСК риск рецидива был ниже. Кроме того, при приеме высоких доз 5-АСК ( $\geq 4$  г/сутки) перорально вероятность обострения заболевания оказалась ниже, чем при лечении низкими дозами (от 2 до  $<4$  г/сутки) (26,6% и 62,5%,  $p = 0,04$ ), что обосновывает применение высоких доз лекарственного средства в качестве долгосрочной поддерживающей терапии у лиц с повышенным риском рецидива [84].

**Рекомендация 14.** Мы рекомендуем проводить эндоскопическое обследование через 6–12 месяцев после оптимизации лечения.



Сроки осуществления повторного эндоскопического исследования считаются крайне важным аспектом ведения больных ЯК. Решение зависит от ряда факторов, в частности минимального времени, которое требуется, чтобы лекарственное средство принесло пользу [85]. Кроме того, нельзя не учитывать переносимость и длительность ожидания эндоскопической процедуры. Несмотря на наличие неинвазивных способов мониторинга течения болезни, между оцениваемыми показателями сохраняются расхождения [86, 87], поэтому эндоскопия остается обязательным видом обследования при принятии терапевтических решений и обеспечивает эффективную и своевременную коррекцию лечения в случае сохраняющейся активности заболевания. Важно отметить, что при эндоскопии также можно сделать биопсию и оценить гистологическую активность ЯК. Гистологическая ремиссия приобретает все большее значение в качестве решающего фактора долгосрочного прогноза. В сущности, гистологическая ремиссия снижает риск рецидива и ассоциирована с уменьшением частоты госпитализации и хирургического вмешательства по сравнению с пациентами, у которых сохраняется гистологическая активность заболевания [51, 88]. Несмотря на то, что нормализация гистологической картины формально еще не относится к целям лечения, она может оказаться полезной при принятии врачами решений касательно возможного ослабления терапии [19].

**Рекомендация 15.** 5-АСК необходимо продолжать принимать внутрь в качестве длительного поддерживающего лечения для профилактики рака толстой кишки.

Помимо противовоспалительного эффекта, 5-АСК также тормозит процессы, вовлеченные в патогенез колоректального рака, такие как прогрессия клеточного цикла, удаление реактивных кислород- и азотсодержащих продуктов обмена, сигнальные пути TNF-alpha/TGF-ss и WNT/бета-катенин [89]. В более раннем британском эпидемиологическом исследовании, проведенном с участием почти 20 000 пациентов, при лечении 5-АСК отмечалось снижение риска рака толстой кишки по сравнению с лицами, не получавшими этот препарат (скорректированное ОР 0,60, 95% ДИ 0,38–0,96) [90]. Аналогичные выводы были сделаны при мета-анализе наблюдательных исследований, согласно которым применение 5-АСК предупреждает развития колоректального рака у больных ВЗК (сводное отношение шансов 0,51, 95% ДИ 0,39–0,66) и оправдано в качестве долгосрочной терапии [91]. Представленные данные отводят 5-АСК даже более важную роль 5-АСК в лечении пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести, поскольку препарат позволяет не только эффективно контролировать заболевание, но и обеспечивает профилактику онкологических заболеваний.

#### 4. Заключение

В сфере лечения ЯК легкой и средней степени тяжести сохраняются некоторые неудовлетворенные потребности и настоящий международный экспертный консенсус служит руководством для врачей по выбору, строгому контролю и оптимизации сроков терапии.

#### 5. Экспертный комментарий

В последние 30 лет с развитием новых передовых видов терапии и эволюцией ее целей ведение больных с ЯК претерпело существенные изменения [5, 19]. Несмотря на то, что лекарственные средства для лечения ЯК легкой и средней степени тяжести остались прежними, в эту область все же было привнесено много новшеств. По сути, новые лекарственные формы 5-АСК позволяют принимать суточную дозу однократно, тогда как инновационные системы доставки, такие как микрочастицы, наночастицы и гидрогели совершенствуют препараты с контролируемым высвобождением и улучшают биодоступность лекарственного средства [92, 93]. Подобный подход требует надлежащего информирования и участия пациентов, чтобы они могли своевременно и самостоятельно усилить медикаментозную терапию. В рандомизированном клиническом исследовании сравнивали лечение, основанное на обучении больных и последующем наблюдении по запросу, с традиционным подходом [95]. Представители экспериментальной группы раньше, чем в контрольной группе получали лечение (в среднем 14,8 часов и 49,6 часов соответственно, 95% ДИ 16,4–60,2) и гораздо реже посещали лечебное учреждение (0,6 и 2,9 визитов в год соответственно, 95% ДИ 1,6–2,7). Если говорить о наблюдении за



большими, то главная роль в этом процессе отведена содержанию кальпротектина в кале. Одним из основных ограничений в использовании этого показателя выступает необходимость сбора и доставки в лабораторию образцов стула [30]. В настоящее время доступны новые методики определения уровня фекального кальпротектина в домашних условиях, и их результаты точно коррелируют с таковыми традиционных методов анализа [96–98]. Несмотря на сохраняющуюся ограниченность их применения в клинической практике, они могут позволить после надлежащего обучения пациента отслеживать течение заболевания, выявлять на ранних этапах все его рецидивы и соответствующим образом корректировать лечение. Кроме того, ультразвуковое исследование кишечника получает все большее признание в качестве обязательного неинвазивного способа мониторинга пациентов с ЯК, благодаря которому можно оценить активность болезни и ответ на терапию, а также спрогнозировать результаты эндоскопии и риск рецидива [87]. В продолжающемся рандомизированном клиническом исследовании будут сравнены 2 стратегии лечения до достижения цели, одна из которых базируется на контроле симптомов, уровне фекального кальпротектина и результатах УЗИ кишечника, а другая – на эндоскопической оценке (NCT05735665). Данное исследование позволит лучше понять роль УЗИ кишечника и определит, можно ли считать его результаты новой целью терапии ЯК, снижая таким образом потребность в эндоскопических процедурах. Часто указываемым ограничением УЗИ кишечника служит трудная оценка стенки прямой кишки. Однако показано, что обычно проводимое при перианальной форме заболевания трансперинеальное УЗИ точно предсказывает эндоскопическую и гистологическую активность ЯК с поражением прямой кишки [99]. Помимо этого, трансперинеальное УЗИ позволяет спрогнозировать клинический ответ на терапию. Согласно результатам японского наблюдательного исследования, признаки ремиссии при трансперинеальном УЗИ, выполненном спустя 1 неделю после начала лечения ассоциировались с клинической ремиссией через 8 недель (скорректированное отношение шансов 1,90, 95% ДИ 1,22–2,95), что облегчает процесс принятия решений [100]. В отношении ЯК легкой и средней степени тяжести все еще сохраняются некоторые аспекты, которые заслуживают изучения. В частности, в качестве более сложной цели лечения ЯК легкой и средней степени, обеспечивающей более глубокую и длительную ремиссию, заявлена новая концепция под названием «устранение заболевания» – комбинированная конечная точка, включающая одновременное достижение клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии [101]. Данный многообещающий подход также оценивали при применении 5-АСК у больных ЯК легкой и средней степени тяжести и полученные результаты оказались сопоставимы с таковыми передовых видов терапии, что свидетельствует о возможности его реализации с помощью традиционных лекарственных средств [102]. Кроме того, все еще сохраняются расхождения в определении ЯК легкой и средней степени тяжести [103]. В недавнем экспертном консенсусе дано определение ЯК легкой и средней степени тяжести для клинических исследований, основанное на клинической симптоматике (оценка ректального кровотечения по индексу Мейо как минимум 1 балл) и результатах эндоскопии (эндоскопическая активность в индексе Мейо как минимум 2 балла) [104]. Однако в клинической практике общепринятое определение отсутствует. Помимо этого, активность заболевания при ЯК обычно описывается как легкой или средней степени, тогда как между легкой (в отношении которой актуален наш консенсус) и среднетяжелой (часто требующей иммуносупрессирующую или передовую терапию) формами должно быть четкое различие. Ввиду накапливающихся знаний о ЯК необходимо внедрение новых показателей исхода, методов мониторинга и стратегий оптимизации лечения заболевания легкой и средней степени тяжести, улучшающих качество жизни пациентов и позволяющих добиться лучшего контроля над болезнью.

### **Финансовая поддержка**

Консенсус спонсирован компанией «Ферринг Фармасьютикалз».

### **Информация о конфликте интересов**

F D'Amico выступал представителем компаний Sandoz, Janssen, Galapagos, Omega Pharma, Tillotts и Takeda; он также был членом консультативного совета компаний Abbvie, Ferring, Galapagos, Janssen и Nestlé. F Magro выступал представителем получал вознаграждение от компаний Merck Sharp & Dohme, Abbvie, Vifor, Falk, Laboratorios Vitoria, Ferring, Hospira и Biogen. A Dignass получает оплату за работу в клинических исследованиях, экспертную работу, такую как участие в совете по



мониторингу данных, статистическом анализе и комитетах по конечным точкам от компаний Abivax, AbbVie, Arena Pharmaceuticals, Bristol Myers Squibb/Celgene, Dr Falk Foundation, Galapagos, Gilead, Janssen и Pfizer; гонорар за консультационные услуги от компаний AbbVie, Amgen, Arena Pharmaceuticals, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb/Celgene, Celltrion, Dr Falk Foundation, Ferring Pharmaceuticals, Fresenius Kabi, Galapagos, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Pharmacosmos, Roche/Genentech, Sandoz/Hexal, Takeda, Tillotts и Vifor Pharma; оплату за лекции, в том числе работу в бюро докладчиков от компаний AbbVie, Biogen, CED Service GmbH, Celltrion, Falk Foundation, Ferring, Galapagos, Gilead, High5MD, Janssen, Matera Prima, MedToday, MSD, Pfizer, Streamed-Up, Takeda, Tillotts и Vifor Pharma; вознаграждение за подготовку публикаций от компаний Falk Foundation, Takeda, Thieme и UniMed Verlag. S Al Awadhi заявил об отсутствии конфликта интересов. NSF Queiroz выступал представителем и членом консультативного совета компаний Janssen, Takeda и Abbvie. A Gutiérrez принимал участие в качестве представителя, наставника или консультанта в проектах, выполненных при спонсорской поддержке компаний MSD Spain, AbbVie, Takeda, Janssen, Pfizer, Dr Falk, Faes Farma, Ferring и Tillotts. B D Ye работал представителем компаний AbbVie Korea, BMS Pharmaceutical Korea Ltd., Celltrion, Cornerstones Health, Curacle, Eisai Korea, Ferring Korea, IQVIA, Janssen Korea, Pfizer Korea, Samsung Bioepis и Takeda Korea; консультантом или членом консультативного совета компаний AbbVie Korea, BMS Pharmaceutical Korea Ltd., Celltrion, Chong Kun Dang Pharm, CJ Red BIO, Curacle, Daewoong Pharm, Dong-A ST, Ferring Korea, Im Scout, IQVIA, Janssen, Janssen Korea, JEIL PHARMACEUTICAL CO., LTD., Korea Otsuka Pharm, Korea United Pharm, Medtronic Korea, NanoEntek, ORGANOIDSCIENCES LTD., Pfizer Korea, Samsung Bioepis, Takeda, Takeda Korea и Yuhan; получал гранты/спонсирование исследований от компаний Celltrion и Pfizer Korea. VJ получал оплату за консультативные услуги/участие в консультативном совете от компаний AbbVie, Alimentiv, Arena pharmaceuticals, Asahi Kasei Pharma, Asieris, Astra Zeneca, Avoro Capital, Bristol Myers Squibb, Celltrion, Eli Lilly, Endpoint Health, Entera, Ferring, Flagship Pioneering, Fresenius Kabi, Galapagos, Gilde Healthcare, GlaxoSmithKline, Genentech, Gilead, Innomar, JAMP, Janssen, Merck, Metacrine, Mylan, MRM Health, Pandion, Pendopharm, Pfizer, Protagonist, Prometheus Biosciences, Reistone Biopharma, Roche, Roivant, Sandoz, Second Genome, Sorriso, Synedgen, Takeda, TD Securities, Teva, Topivert, Ventyx, Vividion; оплату на работу представителем от компаний Abbvie, Ferring, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Janssen Pfizer Shire, Takeda, Fresenius Kabi. L Peyrin-Biroulet выступал представителем, консультантом и членом консультативного совета компаний Merck, Abbvie, Janssen, Genentech, Mitsubishi, Ferring, Norgine, Tillotts, Vifor, Hospira/Pfizer, Celltrion, Takeda, Biogaran, Boehringer-Ingelheim, Lilly, HAC Pharma, Index Pharmaceuticals, Amgen, Sandoz, Forward Pharma GmbH, Celgene, Biogen, Lycera, Samsung Bioepis, Theravance. S Danese выступал представителем, консультантом и членом консультативного совета компаний Schering-Plough, AbbVie, Actelion, Alphawasserman, AstraZeneca, Cellerix, Cosmo Pharmaceuticals, Ferring, Genentech, Grunenthal, Johnson and Johnson, Millenium Takeda, MSD, Nikkiso Europe GmbH, Novo Nordisk, Nycomed, Pfizer, Pharmacosmos, UCB Pharma и Vifor. Авторы не имеют других значимых связей или финансовых взаимоотношений с какой-либо организацией или хозяйственной единицей с имущественным интересом либо финансовым конфликтом с предметом рассмотрения или материалами, обсуждаемыми в публикации, помимо уже упомянутых.

### Сведения о рецензентах

Один из рецензентов настоящей статьи получил гонорар за представительство компаний Janssen, Novartis, Bara herbs и Takeda, а также консультационные услуги от компании «Evinature». Два дополнительных независимых рецензента данной статьи не имеют подлежащих раскрытию значимых финансовых или иных взаимосвязей.

### Вклад авторов

S Danese и L Peyrin-Biroulet предложили идею исследования. F D'Amico внес вклад в написание чернового варианта статьи и составление таблиц. Все авторы тщательно проверили содержание публикации, обсудили рекомендации и внесли вклад в подготовку итогового варианта статьи.

### Заявление о доступности данных

Совместное использование информации неприменимо для настоящей статьи, поскольку в этом исследовании не было получено или проанализировано новых данных.

### Открытый идентификатор исследователей (ORCID)

Gionata Fiorino <http://orcid.org/0000-0001-5623-2968>

### Литература

**Особыми отметками выделены публикации, имеющие либо интерес (●), либо особый интерес (●●) для читателей.**

1. Le Berre C, Ananthakrishnan AN, Danese S, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease have similar burden and goals for treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):14-23. doi: 10.1016/j.cgh. 2019.07.005
2. Gros B, Kaplan GG. Ulcerative colitis in adults: a review. *JAMA*. 2023;330(10):951-965. doi: 10.1001/jama.2023.15389
3. Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, 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 Crohns Colitis*. 2019;13(2):198-208. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy154
4. Singh S, Feuerstein JD, Binion DG, et al. AGA technical review on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):769-808.e29. doi: 10.1053/j.gastro. 2018.12.008
5. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16 (1):2-17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178
- **В этой литературе описаны последние рекомендации ECCO по лечению язвенного колита.**
6. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015;148(5):1035-1058.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.001
7. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. 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
8. Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, et al. Comparison of two different daily dosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenance of remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(9):1111-1119. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02458.x
9. Nguyen NH, Fumery M, Dulai PS, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analyses. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(11):742-753. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30231-0





10. Barberio B, Segal JP, Quraishi MN, et al. Efficacy of oral, topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1184-1196. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab010
- **Данный мета-анализ обосновывает комбинированное применение 5-АСК внутрь и ректально при лечении ЯК легкой и средней степени тяжести.**
11. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Data System Rev*. 2020;2020(8):CD000543. doi: 10.1002/14651858.CD000543. pub5
- **В данном мета-анализе представлены доказательства эффективности 5-АСК при индукции ремиссии язвенного колита.**
12. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD004115. doi: 10.1002/14651858.CD004115.pub2
13. Probert CSJ, Dignass AU, Lindgren S, et al. Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: rapid symptom resolution and improvements in quality of life. *J Crohns Colitis*. 2014;8(3):200-207. doi: 10.1016/j.crohns.2013.08.007
14. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1934-1943.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.069
15. Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endo-scopic mucosal healing - ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(6):672-678. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04575.x
16. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al. Optimum dosage of 5-aminosalicylic acid as rectal enemas in patients with active ulcerative colitis. *Gut*. 1991;32(8):929-931. doi: 10.1136/gut.32.8.929
17. Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, et al. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation - a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):264-273. doi: 10.1111/apt.12362
18. Andus T, Kocjan A, Müser M, et al. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(11):1947-1956. doi: 10.1002/ibd.21258
19. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, 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;160(5):1570-1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031
- **Рекомендации STRIDE II обосновывают применение уровня фекального кальпротектина в качестве цели лечения язвенного колита.**
20. D'Amico F, Nancey S, Danese S, et al. A practical Guide for faecal calprotectin measurement: myths and realities. *J Crohns Colitis*. 2021;15(1):152-161. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa093
21. D'Amico F, Bonovas S, Danese S, et al. Review article: faecal calprotectin and histologic remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(7):689-698. doi: 10.1111/apt.15662
22. Ma C, Jeyarajah J, Guizzetti L, et al. Modeling endoscopic improvement after induction treatment with mesalamine in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(2):447-454.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.11.040
23. Lasson A, Öhman L, Stotzer P-O, et al. Pharmacological intervention based on fecal calprotectin levels in patients with ulcerative colitis at high risk of a relapse: a prospective, randomized, controlled study. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(1):72-79. doi: 10.1177/2050640614560785
24. Cortesi PA, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Non-invasive monitoring and treat-to-target approach are cost-effective in patients with mild-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57(5):486-495. doi: 10.1111/apt.17261
25. Ferring Pharmaceuticals. Pragmatic randomized controlled study to assess the effectiveness of two patient management strategies in mild to moderate ulcerative colitis [internet]. Report No.: NCT04340895. *clinicaltrials.gov*; 2024 [cited 2024 Jan 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04340895>
26. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10114):2779-2789. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32641-7
27. Guidi L, Marzo M, Andrisani G, et al. Faecal calprotectin assay after induction with anti-tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease: prediction of clinical response and mucosal healing at one year. *Dig Liver Dis*. 2014;46(11):974-979. doi: 10.1016/j.dld.2014.07.013
28. Theede K, Holck S, Ibsen P, et al. Faecal calprotectin predicts relapse and histological mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1042-1048. doi: 10.1097/MIB.0000000000000736
29. Buisson A, Mak WY, Andersen MJ, et al. Faecal calprotectin is a very reliable tool to predict and monitor the risk of relapse after therapeutic De-escalation in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2019;13(8):1012-1024. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz023
30. D'Amico F, Rubin DT, Kotze PG, et al. International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(4):451-460. doi: 10.1002/ueg2.12069
31. Singh S, Ananthakrishnan AN, Nguyen NH, et al. AGA clinical practice guideline on the role of biomarkers for the management of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2023;164(3):344-372. doi: 10.1053/j.gastro.2022.12.007
32. Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):343-356.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.016
33. Krugliak Cleveland N, Torres J, Rubin DT. What does disease progression look like in ulcerative colitis, and how might it be prevented? *Gastroenterology*. 2022;162(5):1396-1408. doi: 10.1053/j.gastro.2022.01.023
34. Vasudevan A, Gibson PR, van Langenberg DR. Time to clinical response and remission for therapeutics in inflammatory bowel diseases: what should the clinician expect, what should patients be told? *World J Gastroenterol*. 2017;23(35):6385-6402. doi: 10.3748/wjg.v23.i35.6385
35. D'Amico F, Jairath V, Paridaens K, et al. Drug optimization in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a global survey. *J Clin Med*. 2024;13(9):2510. doi: 10.3390/jcm13092510
36. Orchard TR, van der Geest SAP, Travis SPL. Randomised clinical trial: early assessment after 2 weeks of high-dose mesalazine for moderately active ulcerative colitis - new light on a familiar question. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(9):1028-1035. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04620.x
37. Kruis W, Bar-Meir S, Feher J, et al. The optimal dose of 5-aminosalicylic acid in active ulcerative colitis: a dose-finding study with newly developed mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(1):36-43. doi: 10.1053/jcgh.2003.50006
38. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(1):66-75; quiz 432-433. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.011
39. Rubin DT, Bradette M, Gabalec L, et al. Ulcerative colitis remission status after induction with mesalazine predicts maintenance outcomes: the MOMENTUM trial. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):925-933. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw049



40. Marti-Aguado D, Ballester MP, Minguez M. Risk factors and management strategies associated with non-response to aminosalicylates as a maintenance treatment in ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113:447-453. doi: 10.17235/reed.2021.7797/2021
41. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Data System Rev.* 2020;2020(8):CD000544. doi: 10.1002/14651858.CD000544.pub5
- **В данном мета-анализе приведены доказательства эффективности 5-АСК в плане поддержания ремиссии язвенного колита.**
42. Yen EF, Kane SV, Ladabaum U. Cost-effectiveness of 5-aminosalicylic acid therapy for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12):3094-3105. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02130.x
43. Fockens P, Mulder CJ, Tytgat GN, et al.; Dutch Pentasa Study Group. Comparison of the efficacy and safety of 1.5 compared with 3.0 g oral slow-release mesalazine (Pentasa) in the maintenance treatment of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7 (11):1025-1030. doi: 10.1097/00042737-199511000-00003
44. Wang Y, Parker CE, Feagan BG, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016:CD000544. doi: 10.1002/14651858.CD000544.pub4
45. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2031-2040. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182920108
46. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(5):621-630. doi: 10.1016/j.cgh.2006.03.002
47. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, 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;143(5):1218-1226.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.003
48. Travis SPL, Danese S, Kupcinskis L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut.* 2014;63(3):433-441. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304258
49. Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ, et al. Budesonide multimatrix is efficacious for mesalamine-refractory, mild to moderate ulcerative colitis: a randomised, placebo-controlled trial. *J Crohns Colitis.* 2017;11(7):785-791. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx032
50. Danese S, Hart A, Dignass A, et al. A multicentre prospective cohort study assessing the effectiveness of budesonide MMX® (Cortiment®) for active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(9):1171-1182. doi: 10.1177/2050640619864848
51. Yoon H, Jangi S, Dulai PS, et al. Incremental benefit of achieving endoscopic and histologic remission in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1262-1275.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.043
52. Shah SC, Colombel J-F, Sands BE, et al. Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(9):1245-1255.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2016.01.015
53. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110 (9):1324-1338. doi: 10.1038/ajg.2015.233
54. Lin W-C, Chang C-W, Chen M-J, et al. Effectiveness of sigmoidoscopy for assessing ulcerative colitis disease activity and therapeutic response. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(21):e15748. doi: 10.1097/MD.00000000000015748
55. Park SB, Kim S-J, Lee J, et al. Efficacy of sigmoidoscopy for evaluating disease activity in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):83. doi: 10.1186/s12876-022-02178-0
56. Ballester MP, Marti-Aguado D, Fullana M, et al. Impact and risk factors of non-adherence to 5-aminosalicylates in quiescent ulcerative colitis evaluated by an electronic management system. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(6):1053-1059. doi: 10.1007/s00384-019-03271-9
57. Higgins PDR, Rubin DT, Kaulback K, et al. Systematic review: impact of non-adherence to 5-aminosalicylic acid products on the frequency and cost of ulcerative colitis flares. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(3):247-257. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03865.x
58. Kane SV. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(5):577-585. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02809.x
59. Moshkovska T, Stone M, Baker R, et al. Qualitative investigation of patient adherence to 5-aminosalicylic acid therapy in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(6):763-768. doi: 10.1002/ibd.20404
60. Keil R, Wasserbauer M, Zádorová Z, et al. Adherence, risk factors of non-adherence and patient's preferred treatment strategy of mesalazine in ulcerative colitis: multicentric observational study. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(4):459-465. doi: 10.1080/00365521.2018.1451915
61. Fiorino G, Bent-Ennakhl N, Varriale P, et al. Patient preferences for treatment attributes in inflammatory bowel disease: results from a large survey across seven European countries using a discrete choice experiment. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;izae015. doi: 10.1093/ibd/izae015
62. Zheng X, Zhang Z, Wang B, et al. Efficacy and safety of once daily versus twice daily mesalazine for mild-to-moderate ulcerative colitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(14):e15113. doi: 10.1097/MD.00000000000015113
63. Kruis W, Kiudelis G, Răcz I, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut.* 2009;58(2):233-240. doi: 10.1136/gut.2008.154302
64. Guillo L, Delanaye P, Flamant M, et al. Kidney function monitoring in inflammatory bowel disease: the MONITORED consensus. *Dig Liver Dis.* 2022;54(3):309-315. doi: 10.1016/j.dld.2021.11.008
65. 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(8):1188-1197.
66. Sehgal P, Colombel J-F, Aboubakr A, et al. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(12):1597-1609. doi: 10.1111/apt.14688
67. Van Staa TP, Travis S, Leuffkens HGM, et al. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology.* 2004;126(7):1733-1739. doi: 10.1053/j.gastro.2004.03.016
68. Achit H, Peyrin-Biroulet L, Ayav C, et al. Lack of monitoring is associated with risk of acute kidney events among patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Med.* 2022;11(11):2954. doi: 10.3390/jcm11112954
69. Moss JG, Parry CM, Holt RCL, et al. 5-ASA induced interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):61. doi: 10.1186/s40001-022-00687-y
70. Guillo L, D'Amico F, Achit H, et al. Kidney function monitoring to prevent 5-aminosalicylic acid nephrotoxicity: what the gastroenterologist should know. *Dig Liver Dis.* 2021;53(6):691-696. doi: 10.1016/j.dld.2021.01.015
71. Hanauer SB. Medical therapy for ulcerative colitis 2004. *Gastroenterology.* 2004;126(6):1582-1592. doi: 10.1053/j.gastro.2004.02.071
72. Allocca M, Dell'avalle C, Furfaro F, et al. Early intestinal ultrasound predicts long-term endoscopic response to biologics in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2023;17(10):1579-1586. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad071





73. Ilvemark JFKF, Hansen T, Goodsall TM, et al. Defining transabdominal intestinal ultrasound treatment response and remission in inflammatory bowel disease: systematic review and expert consensus statement. *J Crohns Colitis*. 2022;16(4):554-580. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab173
74. Buckland A, Bodger K. The cost-utility of high dose oral mesalazine for moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(11-12):1287-1296. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03856.x
75. Louis E, Paridaens K, Al Awadhi S, et al. Modelling the benefits of an optimised treatment strategy for 5-ASA in mild-to-moderate ulcerative colitis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022;9(1):e000853. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000853
76. Gregory MH, Spec A, Stwalley D, et al. Corticosteroids increase the risk of invasive fungal infections more than tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. *Crohn's & Colitis* 360. 2023;5(2):otad010. doi: 10.1093/crocol/otad010
77. Irving PM, de Lusignan S, Tang D, et al. Risk of common infections in people with inflammatory bowel disease in primary care: a population-based cohort study. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8 (1):e000573. doi: 10.1136/bmjgast-2020-000573
78. Gerceker E, Saygili F, Avci A, et al. Steroid Resistance/Dependence might Be an alarming feature for cytomegalovirus infection among ulcerative colitis patients with increased disease activity. *Cureus*. 2022;14:e30873. doi: 10.7759/cureus.30873
79. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(6):879-913. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab052
80. Gecke KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(9):644-653. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30159-6
81. Spiller R, Major G. IBS and IBD — separate entities or on a spectrum? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(10):613-621. doi: 10.1038/nrgastro.2016.141
82. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. High-dose mesalazine treatment for ulcerative colitis patients who relapse under low-dose maintenance therapy. *Dig Liver Dis*. 2011;43(5):386-390. doi: 10.1016/j.dld.2010.11.016
83. Takeshima F, Matsumura M, Makiyama K, et al. Efficacy of long-term 4.0 g/day mesalazine (Pentasa) for maintenance therapy in ulcerative colitis. *Med Sci Monit*. 2014;20:1314-1318. doi: 10.12659/MSM.890567
84. West R, Russel M, Bodelier A, et al. Lower risk of recurrence with a higher induction dose of Mesalazine and longer duration of treatment in ulcerative colitis: results from the Dutch, non-interventional, IMPACT study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2022;31(1):18-24. doi: 10.15403/jgld-3927
85. Sood A, Mahajan R, Singh A, et al. Endoscopy for assessment of mucosal healing in ulcerative colitis: time bound or response guided? *Intest Res*. 2022;20(3):297-302. doi: 10.5217/ir.2021.00099
86. Colombel J-F, Keir ME, Scherl A, et al. Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC. *Gut*. 2017;66(12):2063-2068. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312307
87. 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(12):1385-1391. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy107
88. D'Amico F, Guillo L, Baumann C, et al. Histological disease activity measured by the nancy index is associated with long-term outcomes in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2021;15 (10):1631-1640. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab063
89. Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemopre-vention of colorectal malignancy by mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(2):202-209. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04195.x
90. van Staa TP, Card T, Logan RF, et al. 5-aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut*. 2005;54(11):1573-1578. doi: 10.1136/gut.2005.070896
91. Wijnands AM, de Jong ME, Lutgens MWMD, et al. Prognostic factors for advanced colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1584-1598. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.036
92. Pentasa sachet 2g - summary of product characteristics (SmPC) -(emc) [internet]. [cited 2024 Jun 15]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6309/smpc#gref93>. Veloso PM, Machado R, Nobre C. Mesalazine and inflammatory bowel disease - from well-established therapies to progress beyond the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm*. 2021;167:89-103. doi: 10.1016/j.ejpb.2021.07.014
94. Danese S, Banerjee R, Cummings JF, et al. Consensus recommendations for patient-centered therapy in mild-to-moderate ulcerative colitis: the i support therapy-access to rapid treatment (iSTART) approach. *Intest Res*. 2018;16(4):522-528. doi: 10.5217/ir.2018.00073
95. Robinson A, Thompson DG, Wilkin D, et al. Guided self-management and patient-directed follow-up of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):976-981. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06105-0
96. Elkjaer M, Burisch J, Voxen Hansen V, et al. A new rapid home test for faecal calprotectin in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(2):323-330. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04164.x
97. Vinding KK, Elsberg H, Thorkilgaard T, et al. Fecal calprotectin measured by patients at home using smartphones-a new clinical tool in monitoring patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):336-344. doi: 10.1097/MIB.0000000000000619
98. Heida A, Knol M, Kobold AM, et al. Agreement between home-based measurement of stool calprotectin and ELISA results for monitoring inflammatory bowel disease activity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1742-1749.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.007
99. Sagami S, Kobayashi T, Aihara K, et al. Transperineal ultrasound predicts endoscopic and histological healing in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(12):1373-1383. doi: 10.1111/apt.15767
100. Sagami S, Kobayashi T, Aihara K, et al. Early improvement in bowel wall thickness on transperineal ultrasonography predicts treatment success in active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55 (10):1320-1329. doi: 10.1111/apt.16817
101. Danese S, Roda G, Peyrin-Biroulet L. Evolving therapeutic goals in ulcerative colitis: towards disease clearance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(1):1-2. doi: 10.1038/s41575-019-0211-1
102. Kruis W, Meszaros S, Wehrum S, et al. Mesalazine granules promote disease clearance in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J*. 2023;11(8):775-783. doi: 10.1002/ueg2.12435
103. Caron B, Jairath V, D'Amico F, et al. Definition of mild to moderate ulcerative colitis in clinical trials: a systematic literature review. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(8):854-867. doi: 10.1002/ueg2.12283
104. Caron B, Jairath V, D'Amico F, et al. International consensus on definition of mild-to-moderate ulcerative colitis disease activity in adult patients. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(1):183. doi: 10.3390/medicina59010183