

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

С.Р.Абдулхаков¹, Р.А.Абдулхаков²

¹ Кафедра общей врачебной практики, ² кафедра госпитальной терапии
ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», Казань

Реферат. В статье рассмотрены классификация, клиническая картина, подходы к диагностике и современные стандарты лечения неспецифического язвенного колита, основанные на международных и российских рекомендациях. Приведены критерии оценки степени тяжести неспецифического язвенного колита по Truelove/Witts и шкале Мейо, рекомендуемые в зависимости от степени тяжести дозы препаратов 5-АСК и глюкокортикостероидов; показания к хирургическому лечению.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, оценка активности и степени тяжести, лечение.

NON-SPECIFIC ULCERATIVE COLITIS: UP-TO-DATE APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT

S.R. Abdoukhakov¹, R.A. Abdoukhakov²

¹ Department of General Medical Practice, ² Department of Hospital Therapy,
Kazan State Medical University, Kazan

Abstract. The article deals with classification, clinic, approaches to diagnostics and modern standards of non-specific ulcerative colitis treatment, based on international and Russian recommendations. Criteria of assessment of severity stages of non-specific ulcerative colitis according to Truelove/Witts and Mayo score; 5-ASA and corticosteroids recommended doses depending on severity stages; and indications for surgical treatment are presented.

Key words: non-specific ulcerative colitis, assessment of activity and severity, treatment.

Неспецифический язвенный колит (НЯК) — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся язвенно-деструктивными изменениями ее слизистой оболочки.

Распространенность в мире — 50—230 случаев на 100 тыс. населения. Эпидемиология НЯК в целом по России неизвестна; распространенность в Московской области составляет 22,3 случая на 100 тыс. населения. Ежегодный прирост больных НЯК в мире — 5—20 случаев на 100 тыс. населения. Эпидемиологические исследования в США показали, что у белого населения НЯК встречается в 3—5 раз чаще, чем у афроамериканцев, а у евреев — в 3,5 раза чаще, чем у лиц нееврейской национальности. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но основной пик заболеваемости приходится на 20—40 лет. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. У курящих НЯК встречается в 2 раза реже, чем у некурящих. Смертность от воспалительных заболеваний кишечника, в том числе от НЯК, составляет в мире 6 случаев на 1 млн населения, в России — 17 случаев на 1 млн населения. В России в большинстве случаев диагноз ставится через несколько лет от момента появления первых клинических симптомов заболевания.

Классификация

I. По клиническому течению:

- Острая форма.
- Фульминантная (молниеносная) форма.
- Хроническая форма.
- Рецидивирующая (эпизоды обострения длительно — 4—12 нед сменяются периодами ремиссии).

• Непрерывная (клинические симптомы сохраняются более 6 мес).

II. По локализации:

- Дистальный колит (проктит, проктосигмоидит).
- Левосторонний колит (до уровня середины поперечно-ободочной кишки).
- Тотальный колит (в ряде случаев с ретроградным илеитом).

III. По тяжести клинических проявлений (активность заболевания):

- Легкая форма.
- Среднетяжелая форма.
- Тяжелая форма.

IV. По ответу на стероидную терапию¹:

- Стероидозависимость.
- Стероидорезистентность.

Тяжесть обострения НЯК оценивается по критериям Truelove и Witts (1955), дополненных М.Х. Левитаном (табл. 1).

Кроме этого, может быть использована система оценки степени тяжести клиники Мейо (индекс Мейо).

Индекс Мейо = частота стула + наличие ректальных кровотечений + данные эндоскопического исследования + общее заключение врача

Частота стула:

0 — нормальная для данного пациента частота стула;

¹ Важно для решения вопроса о необходимости добавления иммуносупрессоров, биологических агентов или хирургическом лечении.

Оценка тяжести НЯК

Признаки	Легкая	Средняя	Тяжелая
Частота стула	< 4 раз в сут	≥ 4 раз в сут	≥ 6 раз в сут
Ректальное кровотечение	Незначительное	Выраженное	Резко выражено
Температура	Нормальная	≤ 37,8°C	> 37,8°C в течение 2 дней из 4
Частота пульса	Нормальная	≤ 90 в мин	> 90 в мин
Гемоглобин, г/л	Более 111	105—111	Менее 105
СОЭ, мм/ч	Менее 20	20—30	Более 30

1 — частота стула превышает обычную на 1—2 в сут;
 2 — частота стула превышает обычную на 3—4 в сут;
 3 — частота стула превышает обычную на 5 и более в сут.

Ректальное кровотечение:

0 — без видимой крови;
 1 — следы крови в менее чем половине дефекаций;
 2 — видимая кровь в стуле в большинстве дефекаций;
 3 — преимущественное выделение крови.

Эндоскопическая картина:

0 — нормальная слизистая оболочка (ремиссия);
 1 — легкая степень (гиперемия, смазанный сосудистый рисунок, зернистость слизистой оболочки);
 2 — средняя степень (выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, зернистость, эрозии слизистой оболочки);
 3 — тяжелая степень (изъязвления, спонтанная кровоточивость).

Общая клиническая характеристика (базируется на заключении врача по трем критериям: ежедневные сообщения пациента об ощущениях в области живота, общее самочувствие пациента и характеристика объективного статуса больного):

0 — норма (ремиссия);
 1 — легкая форма;
 2 — среднетяжелая форма;
 3 — тяжелая форма.

Интерпретация индекса Мейо:

0—2 — ремиссия/минимальная активность заболевания;
 3—5 — легкая форма НЯК;
 6—10 — среднетяжелая форма НЯК;
 11—12 — тяжелая форма НЯК.

Этиология и патогенез. Этиология НЯК до конца не известна. В патогенезе заболевания предполагается значение изменений иммунологической реактивности, дисбиотических сдвигов, аллергических реакций, генетических факторов, нервно-психических нарушений.

Существует генетическая предрасположенность к НЯК (семейные случаи язвенного колита) и связь НЯК с антигенами комплекса гистосовместимости HLA. Среди ближайших родственников НЯК встречается в 15 раз чаще, чем в общей популяции.

Патологическая анатомия. Морфологически определяется воспаление различных отделов толстой кишки. Слизистая оболочка гиперемирована, отечна, изъязвлена; язвы округлой формы, различных размеров. Микроскопические изменения характеризуются инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки плазматическими клетками, зоинофилами, лимфоцитами, тучными клетками и нейтрофилами.

Клиническая картина. В клинической картине выделяют три ведущих синдрома, связанных с поражением кишки: нарушения стула, геморрагический и болевой синдромы (табл. 2). Начало заболевания может быть острым или постепенным.

• Основной признак — многократный (в тяжелых случаях до 20 раз в сут) водянистый стул с примесью крови, гноя и слизи в сочетании с тенезмами и ложными позывами на дефекацию. Часто при позыве на дефекацию выделяется только кровянистая слизь. Диарея наиболее выражена при поражении правой половины толстого кишечника, где происходит всасывание воды и электролитов. В случае распространения воспалительного процесса в проксимальном направлении на большую часть толстой кишки заболевание сопровождается значительным кровотечением. В начальном периоде заболевания, протекающего в форме проктосигмоидита, может встречаться запор, в основном из-за спазма сигмовидной кишки. В период ремиссии диарея может полностью прекратиться.

• Боли в животе — обычно ноющие, реже — схваткообразные. Локализация болей зависит от протяженности патологического процесса. Чаще всего это область сигмовидной, ободочной и прямой кишки, реже — околопупочная или правая подвздошная области. Типично усиление боли перед дефекацией и ослабление после опорожнения кишечника. У многих больных интенсивность болей нарастает через 30—90 мин после еды. По мере развития заболевания теряется связь между приемами пищи и болями в животе (т.е. угасает гастроколитический рефлекс, при котором вслед за приемом пищи возникает усиленная перистальтика кишечника).

• Тенезмы — ложные позывы с выделением крови, слизи и гноя («ректальный плевкок») практически без каловых масс; являются признаком высокой активности воспалительного процесса в прямой кишке.

• Запор (обычно сочетается с тенезмами) обусловлен спастическим сокращением сегмента кишки выше поражения, характерен для ограниченных дистальных форм НЯК.

• Позже присоединяются общие симптомы: анорексия, тошнота и рвота, слабость, снижение массы тела, лихорадка, анемия.

• Фульминантная форма почти всегда характеризуется тотальным поражением толстой кишки, развитием осложнений (токсическая дилатация толстой кишки, перфорация), в большинстве случаев требует срочного хирургического вмешательства. Заболевание начинается остро, в течение 1—2 дней разворачивается выраженная клиническая картина с частотой кровянистого стула более 10 раз в сут, снижением уровня гемоглобина менее 60 г/л, повышением СОЭ более 30 мм/ч.

Таблица 2

Частота кишечных симптомов в начале заболевания и через год от начала болезни (по M. Roth, V. Bernhardt, 2006)

Симптомы	В начале болезни, %	Через 1 год, %
Кишечные кровотечения	80	100
Диарея	52	85
Абдоминальная боль	47	35
Анальные трещины	4	4
Анальные свищи	0	0

• Внекишечные проявления выявляются у 10—20% больных НЯК, чаще — при тотальном поражении толстой кишки (табл. 3).

• Узловатая эритема и гангренозная пиодермия обусловлены наличием циркулирующих иммунных комплексов, бактериальных антигенов и криопротеинов.

• Афтозный стоматит наблюдается у 10% пациентов с НЯК, афты исчезают по мере снижения активности основного заболевания.

• Поражение глаз — эписклерит, увеит, конъюнктивит, кератит, ретробульбарный неврит, хориоидит — встречается в 5—8% случаев.

• Воспалительные поражения суставов (сакроилеит, артриты, анкилозирующий спондилит) могут сочетаться с колитом или возникать до появления основной симптоматики.

• Костные проявления: остеопороз, остеомалация, ишемический и асептический некроз относятся к осложнениям терапии кортикостероидами.

Все внекишечные проявления, за исключением анкилозирующего спондилита и гепатобилиарных заболеваний, исчезают после колопроктэктомии.

Осложнения НЯК: токсическая дилатация толстой кишки, перфорация, профузное кровотечение, стриктуры, малигнизация, сепсис, тромбозы и тромбозмболии.

Токсическая дилатация толстой кишки — острое расширение толстой кишки преимущественно нисходящего и поперечного отделов с повышением давления в ее просвете. Клинически характеризуется резким и прогрессирующим ухудшением состояния больного: гипертермией, быстро нарастающей слабостью, болью в животе, частым жидким стулом с обильным выделением крови, гноя, тахикардией, артериальной гипотонией, вздутием живота и ослаблением/отсутствием кишечных шумов при аускультации. На фоне стероидной терапии клиническая симптоматика может быть стертой. Диагноз подтверждается при

обзорной рентгенографии органов брюшной полости. В зависимости от диаметра толстой кишки выделяют 3 степени токсической дилатации:

I степень — диаметр кишки менее 8 см;

II степень — диаметр кишки 8—14 см;

III степень — диаметр кишки более 14 см.

Перфорация обычно развивается на фоне токсической дилатации толстой кишки и диагностируется по наличию свободного газа в брюшной полости при рентгенологическом исследовании. Характерные симптомы — боли в животе, вздутие, пальпаторная болезненность, симптомы раздражения брюшины — могут быть стерты на фоне приема стероидных препаратов.

Тромбозы и тромбозмболии являются проявлением высокой активности воспалительного процесса и развиваются на фоне гиперкоагуляции. Чаще всего наблюдаются тромбозы поверхностных или глубоких вен голени или илиофemorальный тромбоз. Наличие рецидивирующих тромбозмболий служит показанием для колэктомии.

Диагностика

• Эндоскопическое исследование (колоноскопия) с биопсией — основной метод, позволяющий подтвердить диагноз, оценить степень активности воспалительного процесса, установить протяженность процесса, контролировать эффективность лечения. Для НЯК характерны отсутствие сосудистого рисунка, зернистость, гиперемия и отек слизистой оболочки, наличие контактной кровоточивости и/или эрозий и язв. Гистологическое исследование биоптатов проводится с целью подтверждения диагноза: выявляются признаки неспецифического иммунного воспаления, которые, однако, не являются патогномоничными для НЯК.

• В фазе ремиссии эндоскопические изменения могут полностью отсутствовать.

• При тяжелом обострении проведение колоноскопии не всегда возможно из-за опасности развития осложнений.

• При проведении эндоскопического обследования оценивается активность воспалительного процесса при НЯК (табл. 4, рис. 1).

• Рентгенологическое исследование (ирригоскопия, ирригография) позволяет установить протяженность процесса по характерным признакам: сглаженность или отсутствия гаустр (симптом «водопроводной трубы»), укорочение толстой кишки; возможно выявление депо бария, соответствующих язвенным дефектам, псевдополипов, стриктур (рис. 2).

Таблица 3

Симптомы	Частота 5—20%	Частота ниже 5%
Связанные с активностью воспалительного процесса в кишечнике	Афтозный стоматит. Узловатая эритема. Артриты. Поражения глаз. Тромбозы, тромбозмболии	Гангренозная пиодермия
Не связанные с активностью воспалительного процесса в кишечнике	Сакроилеит. Псориаз	Анкилозирующий спондилоартрит. Ревматоидный артрит. Склерозирующий холангит. Холангиогенная карцинома. Амилоидоз
Последствия мальабсорбции, воспаления и др.	Стеатогепатит. Остеопороз. Анемия. Желчнокаменная болезнь	

Активность НЯК по данным эндоскопического исследования

Признак	Активность		
	минимальная (I степень)	умеренная (II степень)	высокая (III степень)
Гиперемия	Диффузная	Диффузная	Диффузная
Зернистость	Нет	Есть	Выражена
Отек	Есть	—	—
Сосудистый рисунок	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Кровоточивость	Петехиальные геморрагии	Контактная, умеренно выражена	Спонтанная, выражена
Эрозии	Единичные	Множественные	Множественные с изъязвлениями
Язвы	Нет	Единичные	Множественные
Фибрин	Нет	Есть	Обильный
Гной (в просвете и на стенках)	Нет	Нет или в незначительном количестве	Много

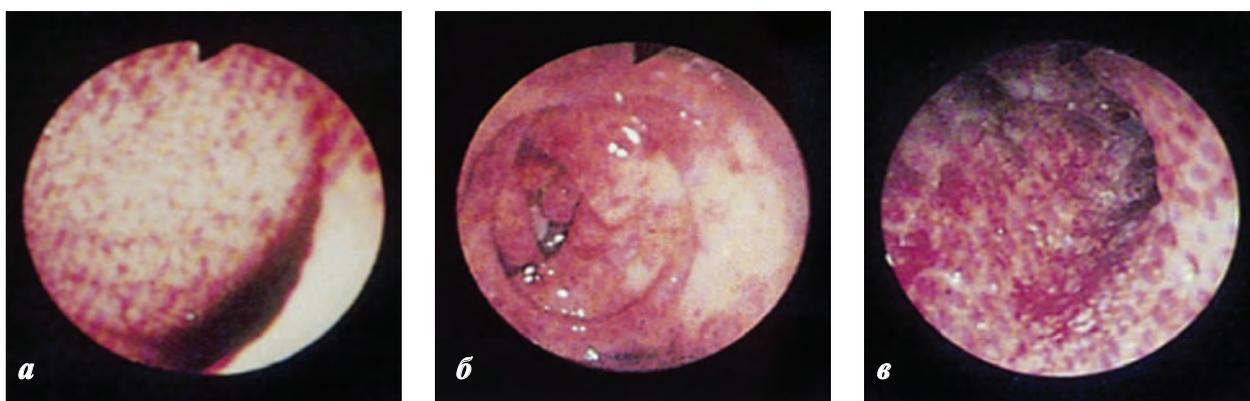


Рис. 1. Эндоскопическая картина при НЯК (а — минимальная, б — умеренная, в — высокая активность)

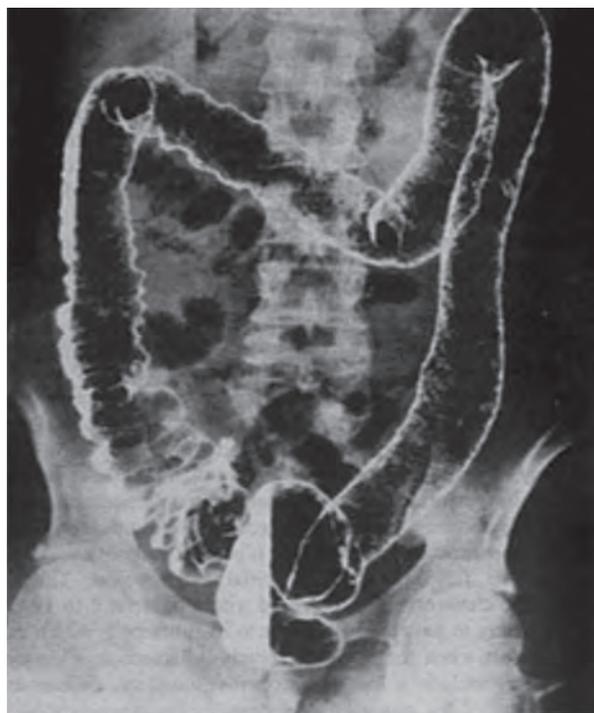


Рис. 2. Рентгенологическая картина при НЯК (симптом «водопроводной трубы»)

- Бактериологическое исследование кала проводится с целью исключения инфекционных колитов.

- Лабораторные методы исследования имеют значение для установления тяжести НЯК. Кроме этого, при длительном течении заболевания вследствие диареи развиваются гипонатриемия, гипохлоремия, гипоальбуминемия, прогрессирует уменьшение массы тела; часто наблюдается анемия. Для тяжелых форм заболевания характерно повышение СОЭ, наличие лейкоцитоза.

Дифференциальная диагностика

Неспецифический язвенный колит дифференцируют в первую очередь с инфекционными поражениями кишечника, ишемическим колитом, болезнью Крона.

- При дифференциальной диагностике с инфекционной патологией первостепенное значение имеет микробиологическое исследование кала.

- Ишемический колит. Характерен пожилой возраст больных, типичные рентгенологические признаки (симптом «пальцевых вдавлений», псевдодивертикулы), обнаружение гемосидеринсодержащих макрофагов при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки толстой кишки.

- Наибольшие трудности могут возникнуть при разграничении неспецифического язвенного колита и болезни Крона (гранулематозного колита) с локализацией в толстой кишке (табл. 5).

Дифференциальная диагностика язвенного колита и болезни Крона

Признаки	НЯК	Болезнь Крона
<i>Клинические:</i> Кровянистая диарея	90—100%	50%
Опухолевидные образования в брюшной полости	Очень редко	Часто
Перианальная локализация	Не бывает	30—50%
<i>Колоноскопия:</i> Наличие проктита	100%	50%
<i>Гистология:</i> Распространение	Слизистая оболочка	Трансмуральное
Клеточные инфильтраты	Полиморфноядерные	Лимфоцитарные
Железы	Нарушены	Нормальные
Уменьшение бокаловидных клеток	Часто при активности процесса	Отсутствует
Гранулемы	Отсутствуют	Имеют диагностическое значение
<i>Рентгенологические:</i> Распространение	Выражено	Локализовано
Симметрия	Имеется	Отсутствует
Язвы	Поверхностные	Глубокие
Стриктуры	Очень редко	Часто
Свищи	Никогда	Часто

Лечение. Диета

Назначаются различные варианты диеты, замедляющей кишечный транзит (4, 4а, 4б), богатой белком, с ограничением жиров.

Целями лечения НЯК являются индукция и поддержание клинической и эндоскопической ремиссии, улучшение качества жизни больного, предотвращение возникновения рецидивов и профилактика развития осложнений.

Медикаментозная терапия

В настоящее время в распоряжении врача имеется достаточно большой арсенал лекарственных средств, эффективных в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Выбор лекарственных средств и метода лечения зависит от следующих характеристик заболевания у конкретного больного:

1. Распространенность (локализация) патологического процесса в кишечнике.
2. Степень тяжести обострения (легкая, средняя, тяжелая), которая не всегда коррелирует с распространенностью воспалительного процесса. Определение тяжести заболевания необходимо, в первую очередь, для решения вопроса о необходимости госпитализации пациента и назначения гормональной терапии.
3. Эффективность использованных ранее лекарственных средств (при предыдущем обострении и до начала назначаемой терапии).
4. Наличие осложнений.

Базисными в лечении НЯК являются две группы препаратов:

- Препараты 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин).
- Глюкокортикостероиды (ГКС).

Препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК)

До появления месалазина препаратом выбора в лечении больных НЯК был сульфасалазин, введенный в клиническую практику в начале 40-х гг. После попадания в толстый кишечник около 75% сульфасалазина под действием бактериальных азоредуктаз подвергается расщеплению на два компонента — 5-аминосалициловую кислоту и сульфонамидный компонент сульфапиридин. В конце 70-х — начале

80-х гг. было доказано, что сульфапиридин не обладает собственной противовоспалительной активностью. Большая часть побочных эффектов при приеме сульфасалазина связана именно с системным действием сульфапиридина и наблюдаются они чаще всего у лиц с генетически детерминированным «медленным» ацелированием в печени сульфапиридина в N-ацетилсульфапиридин. Частота побочных эффектов при применении сульфасалазина (тошнота, рвота, зуд, головокружение, головной боль, аллергические реакции и др.) достигает, по некоторым данным, 55%, составляя в среднем 20—25%. Эти эффекты часто оказываются дозозависимыми, поэтому рекомендуется прекращение приема сульфасалазина на 1—2 нед с последующим возобновлением приема препарата в дозе 0,125—0,25 г/день, постепенно повышая дозу на 0,125 г/нед до достижения поддерживающей дозы 2 г/сут. Серьезные побочные эффекты (агранулоцитоз, лейкопения, импотенция) при применении сульфасалазина наблюдаются у 12—15% пациентов. После того, как было установлено, что единственным активным противовоспалительным компонентом сульфасалазина является 5-аминосалициловая кислота (5-АСК), дальнейшие перспективы в разработке эффективного препарата для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника были связаны именно с ней.

Препараты «чистой» 5-АСК представлены тремя группами фармакологических агентов. К первой из них относится месалазин (салофальк, пентаса, месакол), в котором 5-АСК заключена в различные по химическому составу оболочки, постепенно растворяющиеся в ЖКТ. В другом препарате 5-АСК — олсалазине — две молекулы 5-АСК соединены азосвязью, разрушение которой происходит под действием микроорганизмов толстого кишечника. Препараты третьей группы состоят из 5-АСК и инертного неадсорбируемого проводника; высвобождение 5-АСК также происходит под действием микрофлоры кишечника. Тем не менее, несмотря на существование целого ряда препаратов 5-АСК, основу медикаментозной терапии НЯК составляют препараты месалазина.

Что касается механизма действия препаратов 5-АСК, то большинство исследований посвящено изучению

влияния этих препаратов на метаболизм арахидоновой кислоты и подавление активности циклооксигеназы. Однако, учитывая, что нестероидные противовоспалительные препараты, в основе действия которых лежит ингибирование циклооксигеназы, не оказывают влияния на течение воспалительного процесса в кишечнике, этот механизм вряд ли можно считать ведущим. В то же время показано, что и сульфасалазин, и препараты «чистой» 5-АСК повышают местную концентрацию простагландинов, которые, как известно, оказывают цитопротективное действие. Среди других возможных механизмов действия отмечают влияние 5-АСК на продукцию иммуноглобулинов, интерферонов, провоспалительных цитокинов, подавление активности свободных радикалов кислорода, уменьшение повышенной клеточной проницаемости и др.

В настоящее время препараты месалазина выпускаются в виде 3 лекарственных форм: таблеток, свечей и микроклизм.

Местное применение препаратов 5-АСК

Местное лечение показано в случае дистального колита (проктит, проктосигмоидит или левосторонний колит) и в составе комбинированной терапии распространенных колитов (учитывая, что воспалительный процесс при НЯК всегда затрагивает дистальные отделы кишечника).

Плацебоконтролируемые клинические исследования показали высокую эффективность месалазина в форме клизм в дозе 1—4 г/сут и ректальных суппозиториях в дозе 0,5—1,5 г/сут в индуцировании ремиссии у пациентов с левосторонним колитом, проктосигмоидитом и проктитом при легкой и средней степени тяжести заболевания. Клинический эффект при ректальном способе введения лекарственных препаратов при лечении левосторонних поражений почти всегда выше, чем при пероральном приеме, максимальный эффект достигается при сочетанном применении пероральной и ректальной форм месалазина. Пена распределяется в прямой и сигмовидной кишке, свечи — только в прямой кишке. При введении 5-АСК в клизме 20—30% общей дозы всасывается и оказывает системное действие, большая часть препарата оказывает местное действие.

Салофальк в клизмах по 2 и 4 г (30 и 60 мл) применяется для лечения левосторонних форм язвенного колита. Клизмы, содержащие 2 г салофалька (30 мл), могут быть назначены при легких и среднетяжелых формах язвенного колита, особенно в тех случаях, когда поражение ограничено прямой и сигмовидной кишкой. Содержимое клизмы вводят ежедневно вечером перед сном [клизмы по 60 мл (4 г) можно применять в два приема: вторая порция клизмы при этом вводится после опорожнения кишечника от первой, либо — на следующий день утром].

При сравнении различных вариантов лечения дистального колита оказалось, что эффективность месалазина при ректальном введении сопоставима, а по некоторым данным даже выше по сравнению с кортикостероидами в клизмах и пероральным приемом месалазина. Метаанализ клинических исследований показал, что ректальное введение месалазина более эффективно в индуцировании ремиссии при левосторонних поражениях по сравнению с ректальным введением стероидов [14].

Интересно то, что применение клизм с 5-АСК дает достоверный терапевтический эффект даже при лечении больных, резистентных к предшествующему перораль-

ному лечению сульфасалазином, системными и местнодействующими кортикостероидами.

Что касается поддерживающей терапии местными формами месалазина, показано, что более частое назначение препаратов (свечи 2 раза в день или клизмы ежедневно) приводит к меньшей частоте рецидивирования по сравнению с более редким применением препаратов (свечи 1 раз в день или клизмы 1 раз в 2—3 дня) [11].

Пероральный прием препаратов 5-АСК

Плацебоконтролируемые исследования показали высокую эффективность месалазина в дозе 1,6—4,8 г/сут в индуцировании ремиссии у пациентов с НЯК легкой и средней тяжести. Результаты метаанализов подтверждают наличие дозозависимости при пероральном приеме месалазина [16, 17]. Эффективность месалазина в дозе 0,8—4,0 г/сут и сульфасалазина в дозе 4—6 г/сут приблизительно одинакова, однако при применении последнего наблюдается значительно большее число побочных эффектов. При легких и среднетяжелых формах средняя доза сульфасалазина составляет 4—6 г/сут, месалазина — 2—4 г/сут. После достижения эффекта рекомендуется постепенное снижение дозы препарата. Исследования показывают, что высокие дозы месалазина, применяемые в фазу обострения, в ряде случаев практически эквивалентны по эффективности глюкокортикоидам [11]. Однако высокие дозы препаратов 5-АСК рекомендуется использовать не более 8—12 нед.

Максимального эффекта терапии удастся достичь при комбинации пероральной и местной форм месалазина.

В случае длительного приема назначение месалазина предпочтительнее по сравнению с сульфасалазином ввиду меньшего количества побочных эффектов.

Побочные эффекты при приеме месалазина

Побочные эффекты встречаются достаточно редко. Описаны случаи токсического гепатита, панкреатита, перикардита, интерстициального нефрита. Вместе с тем наблюдения Napaueг и соавт. (1997) за пациентами, принимавшими месалазин в различных дозах до 7,2 г/сут на протяжении до 5,2 года, не выявили каких-либо нежелательных эффектов в отношении функции почек [10]. У небольшого количества пациентов описаны нежелательные явления в виде усиления диареи и болей в животе, которые принято связывать с гиперчувствительностью к 5-АСК [11].

Применение месалазина у детей

При обострении заболевания в зависимости от тяжести заболевания и возраста ребенка рекомендуемые дозы месалазина составляют 30—50 мг/кг веса в сутки на 3 приема. В случае воспаления, ограниченного левой половиной толстого кишечника, возможно применение лекарственных форм местного действия (свечи, клизмы). Для профилактики рецидивов в зависимости от возраста месалазин назначается в дозе 15—30 мг/кг веса в сутки на 2 приема. При весе ребенка свыше 40 кг назначается обычная взрослая доза месалазина. Официальных рекомендаций по лечению грудных детей и детей раннего возраста нет, что связано с недостаточным опытом применения месалазина в этой возрастной группе. Возраст до 2 лет считается противопоказанием к приему месалазина.

Применение месалазина при беременности и кормлении грудью

Беременность не является противопоказанием к применению месалазина. Более того, во многих работах

рекомендуется продолжение терапии НЯК без уменьшения дозы месалазина в период беременности [11]. Применение препаратов 5-АСК в период лактации также считается безопасным, поскольку лишь незначительное количество препарата проникает в молоко.

Глюкокортикостероиды

Эффект глюкокортикостероидов (ГКС) может быть связан с системным (в/в, пероральное либо ректальное введение преднизолона, гидрокортизона) либо местным (несистемным) действием (ректальное или пероральное применение будесонида). Глюкокортикоиды применяют при тяжелом течении НЯК или в случае неэффективности предшествующей терапии препаратами 5-АСК. Препаратами выбора являются преднизолон и его метилированные аналоги. Наиболее эффективной считается доза преднизолона 1 мг/кг в сут, однако в тяжелых случаях могут быть использованы более высокие (до 1,5—2 мг/кг в сут) дозы преднизолона в течение 5—7 дней с последующим снижением дозы до 1 мг/кг. В случае острой атаки НЯК эффективны короткие курсы (7 дней) в/в введения стероидов (преднизолон 240—360 мг/сут или гидрокортизон сукцинат 400—500 мг/сут). Снижение дозы гормональных препаратов начинают при достижении клинического улучшения (в среднем через 2—3 нед терапии).

Системное действие глюкокортикостероидов

Учитывая, что в физиологических условиях уровень кортизола в плазме оказывается наиболее высоким в период с 6 до 8 ч утра, большую дозу глюкокортикоидов рекомендуется принимать в утренние часы. Утренний пероральный прием в дозе 40 мг сопоставим по эффективности с 4-кратным приемом в течение дня отдельных доз по 10 мг. В случаях заболевания, рефрактерных к гормональной терапии, может оказаться эффективным разделение суточной дозы на более высокую утреннюю (2/3 суточной дозы) и более низкую вечернюю (1/3 суточной дозы). Пероральный прием преднизолона начинают с доз в 40—60 мг в сут (до достижения ремиссии, обычно от 2 нед до 1 мес) с постепенным снижением до 5 мг и последующей отменой на фоне терапии препаратами месалазина.

Гидрокортизон применяется ректально (в микроклизмах) или внутривенно. При язвенном проктите или проктосигмоидите эффективно назначение гидрокортизона в микроклизмах по 125 мг 1—2 раза в день. В тяжелых случаях используют парентеральное введение гидрокортизона в суточных дозах 300—500 мг.

Показаниями к в/в введению ГКС являются тяжелое течение НЯК и рефрактерность к пероральным ГКС, поскольку у пациентов с НЯК часто наблюдается нарушение всасывания и метаболизма перорально принимаемых ГКС. Так, например, у лиц с тяжелым НЯК отмечается меньший пик концентрации ГКС в плазме и более медленное ее снижение после однократного приема 40 мг преднизолона по сравнению со здоровыми добровольцами. Внутривенное же введение приводит к такому же уровню ГКС в плазме, как и у здоровых лиц. Внутривенное применение ГКС в течение 5 дней приводит к достижению клинической ремиссии у 55—60% больных с тяжелым обострением язвенного колита.

В случае, если парентеральное применение ГКС в течение 7—10 дней не приводит к достижению клинической ремиссии, рекомендуется ставить вопрос о целесообразности хирургического лечения.

В последнее время большое внимание уделяется глюкокортикоидам нового поколения (флутиказона

пропионат, беклометазона дипропионат, будесонид), местная активность которых значительно выше, чем у метилпреднизолона. Кроме этого, в результате быстрого метаболизма при первом прохождении через печень выраженность их побочных эффектов, обусловленных системным действием, существенно ниже, чем у стандартно используемых в практике гормонов. Наиболее изученным среди них является будесонид. Так, сродство к ГКС-рецепторам у будесонида в 195 раз выше, чем у метилпреднизолона. Только 2% от принятой дозы препарата циркулирует в системном кровотоке, более 95% препарата связывается с тканями. В настоящее время будесонид рекомендован для включения в схемы лечения воспалительных заболеваний кишечника.

Пероральные глюкокортикостероиды с несистемным действием

Сравнительные исследования использования будесонида 10 мг/сут и преднизолона 40 мг/сут показали их сопоставимую эффективность; разница в двух группах пациентов заключалась лишь в меньшем количестве побочных эффектов при приеме будесонида [13].

Местная терапия глюкокортикостероидами (системный эффект)

Гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон и другие стероидные препараты, введенные ректально в виде клизм или свечей, всасываются так же хорошо, как и препарат, принятый *per os*, и соответственно могут быть причиной всех побочных явлений, свойственных системным ГКС.

Небольшое количество исследований, в которых проводилось сравнение ректально вводимых препаратов 5-АСК с ректальным применением гидрокортизона 100—175 мг/сут или преднизолона 20—30 мг/сут, показали одинаковую клиническую эффективность этих вариантов терапии у пациентов с активным язвенным проктитом и проктосигмоидитом [11]. Однако проведенный метаанализ показал преимущество ректально вводимых препаратов месалазина перед ректальными стероидами в индуцировании ремиссии НЯК [14].

Эффективность местной глюкокортикоидной терапии зависит от глубины проникновения препарата и от длительности нахождения его в просвете кишечника. В проведенных исследованиях было показано, что при введении ГКС в виде клизм препарат попадает в сигмовидную кишку и достигает дистальных отделов нисходящей ободочной кишки, а при благоприятных условиях — селезеночного угла. Глубина проникновения препарата зависит и от объема клизмы. Однако при использовании клизм большого объема пациенты зачастую оказываются не в состоянии удерживать их в течение длительного времени. Введение ГКС в виде ректальной пены способствует задержке препарата в кишечнике и дает возможность таким образом уменьшить дозу вводимого препарата.

Таким образом, короткие курсы ректально вводимых ГКС (преднизолон 20—40 мг/сут, гидрокортизон 100—250 мг/сут и др.) эффективны в лечении дистального язвенного колита любой тяжести, однако их не рекомендуется использовать непрерывно из-за возможности развития побочных явлений.

Ректальные глюкокортикостероиды (местное действие)

В плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что ректальное (в виде клизм) введение будесонида в дозе 2—8 мг/сут приводит к клиническому улучшению у пациентов с легкой и средней степенью

тяжести и левосторонним поражением толстой кишки. Оказалось, что клизмы, содержащие 2 мг будесонида, оказывают такое же положительное влияние на клиническую и эндоскопическую картину заболевания, как и клизмы, содержащие 4 г 5-АСК [11, 12].

Побочные эффекты, связанные с приемом системно действующих ГКС, включают лунообразное лицо, акне, инфекционные осложнения, экхимозы, гипертензию, гирсутизм и др. Длительная терапия системными ГКС может оказаться причиной развития гипертензии у 20% лиц, стероидассоциированного остеопороза — у 50% пациентов, неврологических осложнений — у 3—5% пациентов. Частота возникновения сахарного диабета, требующего назначения гипогликемических препаратов, у лиц, длительно принимающих ГКС, в 2,23 раза выше, чем в среднем в популяции [11].

В зависимости от ответа на стероидную терапию выделяют следующие состояния: стероидорезистентность и стероидозависимость.

- Стероидорезистентность — отсутствие эффекта адекватной терапии, включающей преднизолон 0,75 мг/кг/сут в течение 4 нед, инфузионную терапию (эритромасса, белковые растворы и др.), при необходимости — антибиотики широкого спектра действия.

- Стероидозависимость: 1) невозможность снижения дозы стероидов менее 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон) в течение 3 мес от начала терапии ГКС без обострения заболевания; 2) наличие рецидива заболевания в течение 3 мес после отмены ГКС.

Иммуносупрессоры (азатиоприн, метатрексат, циклоспорин) при лечении НЯК являются препаратами резерва. Показанием для их назначения являются стероидозависимость и стероидорезистентность.

Азатиоприн используется при НЯК в виде монотерапии стероидорезистентных и стероидозависимых форм заболевания; в качестве противорецидивного лечения у больных с частыми обострениями на фоне поддерживающей терапии препаратами 5-АСК; в случае активизации воспаления при снижении дозы гормонов. Рекомендуемая доза азатиоприна — 2 мг/кг в сут (не более 150 мг). Терапевтический эффект — через 12 нед; длительность лечения — не менее 12 мес. При отсутствии побочных эффектов может применяться длительно в качестве поддерживающей терапии в минимальной дозе — 50 мг/сут.

Метатрексат используется при резистентных к стероидной терапии формах НЯК; назначается по 25 мг в/м 1 раз в нед в течение 2 нед, затем доза может быть снижена до 7,5—15 мг. Время ожидаемого лечебного эффекта — 3—4 нед, длительность активной фазы — 12—16 нед, длительность поддерживающей фазы — 12—16 нед (доза 7,5 мг в нед). В настоящее время применение метатрексата при НЯК рекомендуется только при отсутствии эффекта или невозможности назначения азатиоприна.

Циклоспорин эффективен при фульминантном течении и тяжелом обострении НЯК, вводится в/в в дозе 2—3 мг/кг в сут в течение 5—7 дней. Вызывает ремиссию у 50% стероидорезистентных пациентов.

Эффективность аминосалицилатов оценивают на 14—21-й день терапии, кортикостероидов — на 7—21-й день, азатиоприна — через 2—3 мес.

Биологическая терапия воспалительных заболеваний кишечника

Инфликсимаб (ремикеид) — антицитокиновый препарат биологического происхождения, который

представляет собой химерные человеческо-мышинные моноклональные антитела (Ig G) к провоспалительному цитокину — фактору некроза опухолей альфа (ФНО- α). Инфликсимаб состоит на 75% из человеческого и на 25% из мышинового протеина. Благодаря вариабельному «мышинному» фрагменту обеспечивается высокое сродство антител к ФНО- α и способность инфликсимаба нейтрализовать действие цитокина. «Человеческий» компонент антител обеспечивает низкую иммуногенность химерной молекулы.

ФНО- α существует в организме в растворимой форме, а также частично фиксирован на мембранах иммунокомпетентных клеток. В связи с этим существенным преимуществом инфликсимаба является его способность нейтрализовать обе формы ФНО- α .

Клиническая эффективность инфликсимаба связана с его противовоспалительным и иммуномодулирующим действием на слизистую оболочку кишечника; при этом, однако, не происходит подавления системного иммунного ответа. После внутривенного введения инфликсимаб длительное время циркулирует в крови, что позволяет вводить его один раз в 4—8 нед. Известно, что у больных НЯК обнаруживаются повышенные концентрации ФНО- α в сыворотке, которые снижаются во время ремиссии заболевания [15].

Показанием для назначения инфликсимаба при НЯК (с 2006 г.) являются среднетяжелые и тяжелые формы заболевания (индекс Мейо — от 6 до 12) при неэффективности, непереносимости стандартной терапии или наличии противопоказаний к ее проведению. Инфликсимаб (ремикеид) при НЯК рекомендуется вводить каждые 8 нед после индукционной терапии (индукционная схема — 0, 2, 6 нед).

Поддерживающая терапия и поддержание ремиссии

Частота рецидивов язвенного колита после прекращения пероральной терапии или местного лечения сульфасалазином или препаратами «чистой» 5-АСК достигает 74% в течение года. Еще выше частота рецидивирования после прекращения местного лечения у больных дистальным колитом.

Достоверно показано, что глюкокортикоиды не предотвращают рецидивирование язвенного колита. Эффективность препаратов 5-АСК в профилактике рецидивов считается однозначно доказанной, причем дозы в диапазоне от 0,75 до 4 г в сут одинаково эффективны в отношении поддержания ремиссии. В настоящее время больным НЯК рекомендуется проводить длительную поддерживающую терапию по возможности более низкими дозами сульфасалазина (2 г/сут) или месалазина (1—1,5 г/сут). Применение месалазина в качестве поддерживающей терапии предпочтительнее в связи с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с сульфасалазином. Клизмы и препараты внутрь могут одинаково успешно использоваться для продления ремиссии; в случае дистального поражения можно ограничиться препаратами 5-АСК для местного применения. Например, для профилактики рецидивов язвенного колита, ограниченного поражением прямой кишки, обычно достаточным оказывается применение свечей салофалька по 250 мг 3 раза в день.

Длительный прием (до 2 лет) поддерживающей дозы месалазина, как правило, обеспечивает поддержание стойкой ремиссии; напротив, у больных с сохраняющейся в течение года ремиссией на фоне приема препарата при переводе на плацебо рецидивы наблюдаются в 55%

случаев в течение последующих 6 мес. При продолжении поддерживающей терапии частота рецидивов за тот же период составляет всего 12%. Кроме того, регулярный прием месалазина снижает риск развития колоректальной карциномы, которая встречается достоверно чаще при язвенном колите и болезни Крона. На фоне длительного применения месалазина частота развития карцином становится сопоставимой со средними показателями в популяции. Именно поэтому вопрос о прекращении через 1—2 года поддерживающей терапии при отсутствии рецидивов должен решаться в каждом случае индивидуально.

Т а б л и ц а 6

Дозы лекарственных препаратов, рекомендуемые при лечении неспецифического язвенного колита

Лекарственный препарат	Доза
<i>Обострение заболевания</i>	
Глюкокортикостероиды	60 мг → 30 мг → 10 мг*
Сульфасалазин	3—4 г/сут
5-АСК	2—4 г/сут
5-АСК в клизмах	1—2 г/сут
5-АСК в свечах	500 мг 2 раза в сут
<i>Профилактика рецидивов</i>	
Сульфасалазин	2 г/сут
5-АСК	1,5 г/сут
5-АСК в клизмах	1 г/сут

* Рекомендуется снижение дозы преднизолона на 10 мг/нед до дозы 30 мг, а затем еженедельное снижение на 5 мг до дозы 10 мг/день и т.д., причем дозу 20 мг/день рекомендуется принимать в течение месяца. После достижения ремиссии ГКС следует отменить; отмена ГКС — на фоне приема месалазина.

Однозначного мнения по поводу целесообразности применения антидиарейных препаратов у пациентов с НЯК нет; некоторые авторы не рекомендуют их назначение в связи с возможностью развития токсической дилатации толстой кишки и незначительного терапевтического эффекта.

В рамках лечения НЯК проводится коррекция дисбиотических нарушений. К дополнительным методам лечения НЯК также относятся гипербарическая оксигенация (ГБО), плазмаферез, гемосорбция.

Рекомендации Российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника по лечению НЯК

Дистальный НЯК

Легкая форма — месалазин 1—2 г/сут ректально в виде свечей или клизм.

Среднетяжелая форма — месалазин ректально (2—4 г/сут в виде клизм или свечей) или кортикостероиды (преднизолон 20—30 мг/сут или гидрокортизон 125 мг/сут) в виде клизм. При проктите показано введение стероидов в свечах.

При неэффективности местной терапии — комбинация аminosалицилатов (сульфасалазин, месалазин) 2—3 г/сут внутрь с ректальным их введением или кортикостероидами в виде клизм.

Тяжелая форма — преднизолон внутрь 0,5—1 мг/кг массы тела в сутки в сочетании с ректальным введением кортикостероидов (преднизолон — 20—30 мг/сут или гидрокортизон 125 мг/сут).

Левосторонний НЯК

Легкая форма — аminosалицилаты (сульфасалазин 3—4 г/сут, месалазин 2—3 г/сут) внутрь и месалазин 2—4 г/сут ректально.

Среднетяжелая форма — аminosалицилаты (сульфасалазин 4—6 г/сут, месалазин — 3—4,8 г/сут) внутрь и месалазин 2—4 г/сут ректально или кортикостероиды (преднизолон 20—30 мг/сут или гидрокортизон 125—250 мг/сут) в виде клизм.

При отсутствии клинического эффекта — преднизолон 1 мг/кг массы тела в сутки внутрь в сочетании с ректальным введением кортикостероидов и месалазина (преднизолон — 20—30 мг/сут или гидрокортизон — 125—250 мг/сут, или месалазин — 2—4 г/сут).

Тяжелая форма — преднизолон 1—1,5 мг/кг массы тела в сутки в/в и месалазин 2—4 г/сут ректально или кортикостероиды (преднизолон 20—30 мг/сут или гидрокортизон 125—250 мг/сут) в виде клизм.

Тотальный НЯК

Легкая форма — аminosалицилаты (сульфасалазин 3—4 г/сут, месалазин — 2—3 г/сут) внутрь и месалазин 2—4 г ректально или кортикостероиды (преднизолон 20—30 мг/сут или гидрокортизон 125 мг/сут) в виде клизм.

Среднетяжелая форма — преднизолон 1—1,5 мг/кг массы тела в сутки.

Тяжелая форма — преднизолон в/в 160 мг/сут или метипред 500 мг или гидрокортизон в/м 500 мг/сут (по 125 мг 4 раза) 5—7 дней, далее преднизолон 1,5—2 мг/кг массы тела в сутки внутрь (но не более 100 мг в сут).

В случае неэффективности консервативной терапии проводится оперативное лечение.

Показания к оперативному лечению

- обоснованное клиническими признаками подозрение на перфорацию кишки;
- не поддающаяся целенаправленной комплексной терапии токсическая дилатация толстой кишки;
- редкие случаи профузного кишечного кровотечения;
- отсутствие эффекта адекватного консервативного лечения:
 - гормональная резистентность и гормональная зависимость;
 - неэффективность либо выраженные побочные эффекты при приеме иммуносупрессоров (азатиоприн, метотрексат, циклоспорин);
 - постоянная угроза развития осложнений гормональной терапии (остеопороз, стероидный диабет, артериальная гипертензия, инфекционные осложнения);
- развитие стойких стриктур с явлениями частичной непроходимости кишечника;
- рак на фоне хронического воспалительного процесса.

Наиболее предпочтительная операция — проктоколэктомия с сохранением естественного ануса.

Прогноз

Прогноз при НЯК определяется тяжестью самого заболевания, наличия осложнений, требующих хирургического вмешательства, а также высоким риском развития рака толстой кишки.

Риск малигнизации при НЯК определяется 4 основными факторами:

- длительность заболевания (более 8 лет при тотальном колите, более 15 лет при левостороннем колите);

- распространенность воспалительного процесса (тотальный колит) и тяжесть заболевания;
- возраст первого обострения (моложе 30 лет);
- сочетание с первичным склерозирующим холангитом.

Риск образования карциномы при НЯК

Продолжительность заболевания (вероятность развития карциномы)	10 лет 20 лет 30 лет	2% 9% 19%
Распространенность процесса (повышение риска по сравнению с популяцией)	Проктит Левосторонний колит Тотальный колит	×1,7 ×2,8 ×14,8

Рак при НЯК может развиваться в любом участке толстой кишки; в большинстве своем они одиночные и локализируются в дистальных отделах. Однако у 10—25% больных могут обнаруживаться одновременно две карциномы и более.

У неоперированных больных с панколитом через 20 лет в 12—15% случаев развивается карцинома толстой кишки. Гистологически карциномы на фоне НЯК чаще всего бывают представлены аденокарциномами.

При длительности заболевания НЯК 10 лет и более в случае левостороннего колита и 8 лет и более при тотальном поражении для профилактики рака толстой кишки рекомендуется ежегодное или 1 раз в 2 года проведение колоноскопии (с взятием 3—4 биопсий через каждые 10—15 см кишки, а также из всех макроскопически подозрительных участков).

Наличие признаков тяжелой дисплазии является показанием для превентивной колэктомии. При обнаружении дисплазии легкой степени рекомендуется контрольное исследование через 3 мес с гистологической верификацией. В случае подтверждения дисплазии низкой степени рекомендована колэктомия, при отсутствии — колоноскопия через год. В случае гистологических изменений, когда наличие дисплазии представляется сомнительным, рекомендуется проведение повторной колоноскопии через год, при отсутствии диспластических изменений — через 1—2 года.

Доказана возможность химиопрофилактики колоректального рака больных с НЯК: длительный (на протяжении 5—10 лет) прием месалазина в дозе не менее 1,2 г/сут приводит к снижению риска развития рака на 81% (по сравнению с пациентами, не принимавшими месалазин). При меньших дозах, а также при приеме 2 г сульфасалазина в сутки, эффект был значительно ниже [11]. У лиц с НЯК и первичным склерозирующим холангитом риск развития колоректального рака выше по сравнению с пациентами с НЯК без холангита. Назначение препаратов урсодиоксихолевой кислоты в дозе 13—15 мг/кг в сут приводит к значительному снижению риска развития карцином у таких пациентов [11].

УДК 616.36-004-06-07-08

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОТЕЧНО-АСЦИТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

И.А. Гималетдинова

Клинический госпиталь МСЧ МВД по Республике Татарстан, Казань

Реферат: Клиническая картина циррозов печени во многом определяется развитием осложнений: отечно-асцитического синдрома, печеночной энцефалопатии, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и др. В данной статье рассмотрены подходы к ведению пациентов с отечно-асцитическим синдромом при циррозе

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г.Адлер; пер. с нем. А.А.Шептулина.—М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.—500 с.
2. Белоусова, Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А.Белоусова.—М.: Триада, 2002.—130 с.
3. Григорьев, П.Я. Справочное руководство по гастроэнтерологии / П.Я.Григорьев, Э.П.Яковенко.—М.: Мед. информ. агентство, 1997.—480 с.
4. Григорьева, Г.А. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона: диагностика и лечение осложненных форм / Г.А.Григорьева, Н.Ю.Мешалкина, И.Б.Репина // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.—2002.—№ 5.—С.34—39.
5. Масевич, Ц.Г. Современная фармакотерапия хронических воспалительных заболеваний кишечника / Ц.Г.Масевич, С.И.Ситкин // Aqua Vitae.—2001.—№ 1.—С. 37—41.
6. Румянцев, В.Г. Местная терапия дистальных форм язвенного колита / В.Г.Румянцев, В.А.Рогозина, В.А.Осина // Consilium-medicum.—2002.—Т. 4, № 1.
7. Ситкин, С.И. Месалазин в терапии воспалительных заболеваний кишечника. Фармакокинетика и клиническая эффективность / С.И.Ситкин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.—2002.—№ 1.—С. 15.
8. Халиф, И.Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение / И.Л.Халиф, И.Д.Лоранская.—М.: Миклош, 2004.—88 с.
9. Шифрин, О.С. Современные подходы к лечению больных неспецифическим язвенным колитом / О.С.Шифрин // Consilium-medicum.—2002.—Т. 4, № 6.—С.24—29.
10. Hanauer, S.B. Renal safety of long-term mesalamine therapy in inflammatory bowel disease (IBD) / S.B.Hanauer, C.Verst-Brasch, G.Regalli // Gastroenterology.—1997.—Vol. 112.—A991.
11. Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside / ed. by S.R.Targan, F.Shanahan, L.C.Karp.— 2nd ed.—Kluwer Academic Publishers, 2003.—904 p.
12. Lamers, C. Comparative study of the topically acting glucocorticoid budesonide and 5-ASA enema therapy in proctitis and proctosigmoiditis / C.Lamers, J.Meijer, L.Engels // Gastroenterology.—1991.—Vol. 100.—A223.
13. Lofberg, R. Oral budesonide versus prednisolone in apatients with active extensive and left-sided ulcerative colitis / R.Lofberg, A.Danielsson, O.Suhr // Gastroenterology.—1996.—Vol. 110.—P.1713—1718.
14. Marshall, J.K. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis / J.K.Marshall, E.J.Irvine // Gut.—1997.— Vol. 40.—P. 775—781.
15. Murch, S.H. Location of tumor necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease / S.H.Murch // Gut.—1993.—Vol. 34 (12)—P.1705—1709.
16. Sutherland, L.R. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic in the treatment of ulcerative colitis / L.R.Sutherland, G.R.May, E.A.Shaffer // Ann. Intern. Med.—1993.—Vol. 118.—P.540—549.
17. Sutherland, L.R. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5-ASA in the treatment of ulcerative colitis / L.R.Sutherland, D.E.Roth, P.L.Beck // Inflamm. Bowel. Dis.—1997.—Vol. 3.—P.5—78.