

23. Reich L.M., Folsom A.R., Key N.S. et al. Prospective study of sub-clinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1909—13.
24. Ben Dridi M.F., Karoui S., Kastally R. et al. L'homocystinurie. *Arch. Fr. Pediatr.* 1988; 43: 41—4.
25. Girolami A., Prandoni P., Simioni P., Girolami B., Scarano L., Zanon E. The pathogenesis of venous thrombosis. *Haematologica.* 1995; 80 (suppl. 2): 25—35.
26. Barinagarrementeria F., Cante-Brito C., De La Perta A., Izaguirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. *Stroke.* 1994; 25: 287—90.
27. Girolami A., Simioni P., Lazzaro A.R., Cordiano I. Severe arterial cerebral thrombosis in a patient with protein S deficiency (moderately reduced total and markedly reduced free protein S): a family study. *Thromb. Haemost.* 1989; 61: 144—7.
28. Folsom A.R. et al. The atherosclerosis risk in communities (ARIC), study Investigators. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13: 1829—36.
29. Zakai N.A., Katz R., Jenny N.S. et al. Inflammation and hemostasis biomarkers and cardiovascular risk in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 1128—35.
30. Doggen C.J.M., Rosendaal F.R., Meijers J.C.M. Levels of intrinsic coagulation factors and the risk of myocardial infarction among men: Opposite and synergistic effects of factors XI and XII. *Blood* 2006; 108: 4045—51.
31. Vossen C.Y., Rosendaal F.R. EPCOT Study Group. Risk of arterial thrombosis in carriers of familial thrombophilia. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4(4): 916—8.
32. Girolami A., Simioni P., Sartori M.T., Caenazzo A. Intra-cardial thrombosis with systemic and pulmonary embolism as main symptoms in a patient with protein S deficiency. *Blood. Coag. Fibrinol.* 1992; 3: 485—8.
33. Wu O., Robertson L., Langhorne P. et al. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) Study. *Thromb. Haemost.* 2005; 94: 17—25.
34. Vink R., Kraaijenhagen R.A., Levi M., Buller H.R. Individualized duration of oral anticoagulant therapy for deep vein thrombosis based on a decision model. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 2523—30.

Поступила 01.07.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.348-002.44+616.344-002-031.84]-07-08

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ. ЧАСТЬ 2. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман, Ю. И. Третьякова

ГБОУ ВПО «Пермская медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, 614990 Пермь

В статье представлены дефиниция язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), обсуждаются терминологические проблемы, распространенность ЯК и БК в популяции, современные концепции этиологии и патогенеза, клинические проявления, осложнения и внекишечные (системные) поражения при ЯК и БК, а также классификация и современные методы диагностики.

Подробно представлены современные международные рекомендации по диагностике и дифференцированному лечению ЯК и БК, их осложнений и внекишечных поражений.

Ключевые слова: язвенный колит; болезнь Крона; этиология и патогенез; классификация; диагностика; лечение.

ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE. MODERN VIEWS. PART 2. DIAGNOSTICS AND DIFFERENTIAL THERAPY

Ya.S. Tsimmerman, I.Ya. Tsimmerman, Yu.I. Tretiakova

Ulcerative colitis and Crohn's disease E.A. Vagner Perm Medical Academy, Russia

Definitions of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are given, related terminological problems are discussed, the prevalence of UC and CD in the population is considered along with their etiology, pathogenesis, clinical symptoms, complications and extraintestinal (systemic) lesions. Classification and diagnostics of UC and CD are discussed with special reference to current international recommendations on their diagnostics and differential treatment, rejuvenation and extraintestinal lesions.

Key words: ulcerative colitis; Crohn's disease; etiology and pathogenesis; classification; diagnostics; treatment.

Диагностика. Своевременная диагностика язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) затруднена. В среднем эти заболевания диагностируют через $4,6 \pm 0,8$ года после их начала, что обусловлено неспецифичностью симптоматики и наличием ряда заболеваний, в той или иной степени имитирующих ЯК и БК.

Методы диагностики и лечения ЯК и БК были рассмотрены на конференциях European Crohn's and Colitis Organisation (ЕССО) в 2006 и 2008 гг. [1—3]. Эта организация, созданная в 2000 г., объединяет специалистов, изучающих ЯК и БК.

В диагностике ЯК и БК, помимо клинической симптоматики, которая была описана ранее, используют различные инструментальные и лабораторные методы

исследования, включая морфологическое изучение биопсийного материала.

Важнейшее значение в диагностике ЯК принадлежит эндоскопическим методам: ректороманоскопии и илеоколонофиброскопии с прицельной биопсией.

По выраженности визуальных эндоскопических изменений предлагают различать 4 степени ЯК.

I степень (минимальная): имеются воспалительный отек слизистой оболочки, полнокровие сосудов (пятнистая гиперемия), мелкоточечные геморрагии, легкая контактная кровоточивость.

II (умеренная) степень: помимо отека и гиперемии, отмечается выраженная контактная кровоточивость, определяются зернистые эрозии, сливные геморрагии, фибринозный налет.

III (выраженная) степень: наблюдаются множественные сливающиеся эрозии и плоские язвы на фоне описанных выше изменений слизистой оболочки, наличие в просвете кишки крови и гноя.

IV (резко выраженная) степень: те же изменения + кровоточащие язвы, воспалительные псевдополипы и мешотчатые псевдивертикулы; фибринозно-гнойный налет, после удаления которого обнажаются диффузно кровоточащая зернистая поверхность, множественные язвы округлой и звездчатой формы, не проникающие, однако, глубже собственной пластинки слизистой оболочки и ее подслизистого слоя, в сочетании со множественностью эрозий, создающих впечатление изъеденной молью поверхности.

В стадии ремиссии ЯК сохраняются утолщенные складки и зернистость слизистой оболочки.

При рентгенологическом исследовании (ирригоскопия) отмечают ригидность кишечной стенки, отсутствие гаустр и сглаженность рельефа; наличие воспалительного отека, изъязвлений, псевдополипов; перестройку слизистой оболочки с наличием грубых продольных и поперечных складок.

Обзорная рентгенография брюшной полости позволяет обнаружить такие грозные осложнения ЯК, как токсический мегаколон, протекающий с увеличением диаметра толстой кишки до 10—14 см и более, а также кишечную обструкцию и перфорацию толстой кишки.

При ЯК характерно непрерывное поражение слизистой оболочки толстой кишки и в 100% случаев наблюдается поражение прямой кишки. Анальная область поражается в 25% наблюдений, а серозная оболочка остается интактной; возможно укорочение кишки.

Дополнительные диагностические данные можно получить при использовании ультразвукового исследования, в том числе эндосонографического, компьютерной и магнито-резонансной томографии.

Для БК характерно прерывистое (сегментарное) поражение кишечника; прямая кишка вовлекается в патологический процесс в 50% случаев, а анальная область — в 75%; тонкая кишка поражена в 30%. Наблюдаются глубокие щелевидные язвы, придающие слизистой оболочке вид булыжной мостовой. Как правило, поражается серозная оболочка кишки (серозит, межкишечные спайки), наблюдаются обструкция (стенозирование) просвета кишки, наличие свищей.

В диагностике БК используют также илео- и колонофиброскопию с прицельной биопсией и гистологическим изучением биоптатов, ирригоскопию, рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки. В последнее время в диагностике БК тонкой кишки применяют видеокapsульную и баллонную эндоскопию [4, 5].

Диагностику инфильтратов, абсцессов и свищей осуществляют с помощью магнито-резонансной томографии, фистулографии, капсульной и баллонной эндоскопии.

При БК в воспалительный процесс вовлекаются субмукозные нервные терминалы, что служит основной причиной появления абдоминальной боли [6—13].

При морфологическом (гистологическом) исследовании биопсийного материала выявляют скопления гистиоцитов и лимфоцитов, образующих микрогранулемы. Истинные гранулемы обнаруживаются в 50—80% случаев, локализуются в подслизистом слое и в собственной пластинке слизистой оболочки [14]. Они представляют собой скопления эпителиоидных и гигантских гистиоцитарных клеток (Пирогова—Лангханса), окруженных лимфоцитами без фиброзного ободка и без некроза в центре [6].

При лабораторном исследовании можно обнаружить анемию (железо-, V_{12} - или фолиеводефицитную), белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок, α_1 -антитрипсин и др.).

Определенное значение в лабораторной диагностике ЯК и БК принадлежит иммунологическому анализу (ИФА), который определяет наличие в сыворотке крови перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) и антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA); при отсутствии pANCA и наличии ASCA диагностируют БК, а при наличии pANCA и отсутствии ASCA — ЯК [13].

Ценные данные получают при копрологическом и микробиологическом исследовании фекалий. Значительное повышение концентрации кальпротектина в кале наблюдается при активном течении ЯК и БК, а также при аденокарциномах и полипах кишечника [8, 10, 15].

Вместе с тем следует признать, что при ЯК и БК нет патогномоничных диагностических признаков. Имеющиеся различия между ЯК и БК в большинстве случаев не столько качественные, сколько количественные. В связи с этим было высказано парадоксальное предложение: признать принципиальную идентичность ЯК и БК и рассматривать их как варианты единой болезни [16], однако согласиться с такой точкой зрения трудно и в настоящее время мы считаем ее преждевременной и недостаточно обоснованной. Все-таки это два разных, хотя и родственных заболевания.

Дифференциальная диагностика ЯК и БК проводится с многочисленными заболеваниями толстой и тонкой кишки бактериальной, вирусной, радиационной, лекарственной и иной природы (инфекционный энтероколит, псевдомембранозный колит, ишемический колит, микроскопические колиты — коллагеновый, лимфоцитарный, дивертикулит, амебиаз и др.).

Лечение. Цель лечения — достижение стойкой и длительной клинической ремиссии, предотвращение осложнений, улучшение качества жизни больных. Важную роль играют создание благоприятного психологического климата, психологическая поддержка больных со стороны врача.

Лечебное питание имеет большое значение при БК, протекающей с поражением тонкой кишки, синдромами мальдигестии и мальабсорбции. Оно направлено на обеспечение функционального покоя кишечника и снижение функциональной нагрузки на пораженные его отделы, устранение пищевых антигенов из просвета кишки и восстановление трофологического статуса больных, а также на подавление воспалительного процесса и уменьшение проницаемости кишечной стенки.

Основные принципы лечебного питания при БК: в диете должны содержаться полноценные белки, жиры и углеводы; необходимо исключить грубые балластные вещества и молочные продукты; следует учитывать переносимость конкретными больными тех или иных продуктов и блюд [6].

Признание получили низкомолекулярные олигопептидные диеты, обладающие низкой осмолярностью, хорошими вкусовыми качествами, содержащие витамины Е, К, V_{12} и фолиевую кислоту, а также цинк, магний и железо.

При тяжелом течении БК, протекающей с синдромами мальдигестии и мальабсорбции и резким уменьшением массы тела (более 15%), целесообразно назначение на короткий срок парентерального питания.

При ЯК рекомендуется исключение из пищевого рациона молочных продуктов. При запоре целесообразно использовать пищевые волокна. Полезно введение жидкости и растворов электролитов. Необходимость в парентеральном питании при ЯК возникает редко [6, 8—10].

Фармакотерапия. Условно различают базисную терапию ЯК и БК: препараты 5-аминосалициловой

кислоты (5-АСК); кортикостероиды (КС) системного и местного действия; нестероидные иммуносупрессоры; моноклональные антитела к фактору некроза опухолей α (ФНО α); дополнительные лечебные средства: антибактериальные (метронидазол, ципрофлоксацин, рифаксимин), про- и синбиотики, ингибиторы триптазы и др.; симптоматические средства: миотропные спазмолитики, сукральфат, клонидин, кальций-D₃ Никомед и др. [1, 2].

При выборе лечебных средств необходимо учитывать наличие стероидорезистентности и стероидозависимости.

Важно также знать эффективность использовавшихся ранее лекарственных средств и их переносимость больными (побочные эффекты).

При легкой и среднетяжелой формах ЯК и БК рекомендуют пользоваться ступенчатой схемой, начиная лечение с менее активных препаратов, обуславливающих минимум побочных явлений, а при их неэффективности следует назначать более активные средства, применение которых, однако, чревато различными нежелательными (побочными) эффектами [13].

Производные 5-АСК. Первым препаратом этой группы, использованным при лечении ЯК и БК, был сульфасалазин (25% 5-АСК + 60—80% сульфацидазина), действующий только в толстой кишке и обладающий противовоспалительными и антибактериальными свойствами. Из-за многочисленных (у 10—45% больных) побочных эффектов его применение в настоящее время ограничено.

Месалазин (салофальк, месакол, пентаса и др.) содержит только 5-АСК. Каждый препарат месалазина имеет различное защитное покрытие, которое высвобождает активное вещество при разных значениях pH в определенных отделах желудочно-кишечного тракта, что важно знать при назначении различных его представителей. Месалазин оказывает выраженное противовоспалительное действие за счет угнетения липо- и циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, подавляет образование супероксидных радикалов активированными нейтрофилами, обладает иммуномодулирующей активностью, блокирует синтез медиаторов воспаления (цитокинов, простагландинов, лейкотриенов и др.), тормозит миграцию, дегрануляцию и фагоцитоз нейтрофилов и образование иммуноглобулинов (Ig) лимфоцитами и др. [15].

Показания: легкие и среднетяжелые формы ЯК и (отчасти) БК, особенно при наличии проктита и проктосигмоидита, когда месалазин принимают внутрь и используют в виде лечебных микроклизм и суппозитория.

Дозы: препараты месалазина дают дозозависимый эффект и применяются при ЯК в дозе 3 г/сут, а при БК — 4,0—4,5 г/сут в течение 8 нед с последующей поддерживающей терапией в дозе 1,5—2 г/сут на протяжении 2 лет при ЯК и 3—4 лет при БК. Рецидивы после отмены 5-АСК в течение года достигают 80%. Побочные эффекты выявляются не более чем в 10% случаев. Месалазин может сочетаться с КС (преднизолон, будесонид), модуляторами кишечной моторики (тримедат), витаминами группы В, С и РР. Эффект месалазина проявляется в купировании обострения ЯК и БК и достижении клинической и эндоскопической ремиссии у 65,4% больных; предотвращении ранних рецидивов [9, 18—21]. При распространенных, тяжелых и осложненных формах ЯК и БК монотерапия месалазином малоэффективна [17].

Салофальк в таблетках имеет кишечнорастворимое покрытие. Доза: 250 и 500 мг 3—4 раза в сутки перед приемом пищи. Высвобождается в подвздошной кишке и до середины поперечной ободочной кишки. Обычно

используется при БК с указанной локализацией процесса. При ЯК предпочтительнее использовать салофальк в гранулах по 0,5—1,0—1,5 г (в дозе 3 г/сут), которые, равномерно высвобождаясь, действуют только в толстой кишке, принимаются 1 раз в сутки по утрам независимо от приема пищи. При левостороннем колите используют салофальк в виде микроклизм (из расчета 4 г препарата на 60 мл или 2 г препарата на 30 мл), действующих до селезеночного угла ободочной кишки, или в виде свечей (по 0,25 и 0,5 г), назначаемых при проктите; эффективность 79,4%.

Пентаса представляет собой микрогранулы месалазина, покрытые этилцеллюлозной оболочкой с постепенным выделением активного вещества, которое начинает высвобождаться при pH 1,0 в желудке и действует от двенадцатиперстной до прямой кишки. В подвздошной кишке сохраняется активность только 60—70% препарата, а в толстой — 50%. При БК пентасу назначают в дозе 4—6 г/сут независимо от наличия диареи и дисбиоза кишечника, который наблюдается у 38—84% больных [18—22]. Пентасу можно вводить в микроклизмах (в дозе 1 г препарата в 100 мл).

Асакол (месакол) в таблетках по 0,4 и 0,8 г высвобождается только в толстой кишке при значении pH > 7,0. При диарее, когда значение pH меньше 7,0, эффективность препарата значительно снижается.

В последнее время появились новые лекарственные формы месалазина, из которых наиболее перспективен мезавант. Он отличается медленным высвобождением месалазина с мультиматричной системой доставки по всей длине толстой кишки, включая прямую, что позволяет отказаться от назначения лечебных микроклизм или суппозитория. Препарат имеет ядро, которое окружено оболочкой, состоящей из сополимеров метакриловой кислоты А и В и высвобождающей месалазин в илеоцекальном отделе кишечника, формируя гелевую массу с медленной диффузией месалазина в просвет кишки; доза составляет 3,6 или 4,8 г (3—4 таблетки) 1 раз в сутки в течение 8 нед. После достижения ремиссии переходят на поддерживающую терапию в дозе 2,4 г 1 раз в сутки в течение 1 года и более. Клинико-эндоскопическая ремиссия при легкой и среднетяжелой формах ЯК достигается у 41,2% больных и сохраняется в течение года у 67,8% [46, 47].

Кортикостероиды. Различают системные КС (преднизолон или метилпреднизолон — метипред) и КС местного действия (будесонид, буденофальк).

КС оказывают мощное противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Связываясь с рецепторами цитоплазмы клеток, КС стимулируют синтез липокортина — белка, который ингибирует активность фермента фосфолипазы А₂ и тем самым тормозит образование арахидоновой кислоты и ее метаболитов. Последние являются активными медиаторами высвобождения гистамина из тучных клеток и базофилов; угнетают фагоцитарную активность макрофагов; подавляют образование провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 1, 2, 6, 8, ФНО α и выработку молекул адгезина [6, 9, 10, 23—25].

Действие преднизолона (в таблетках по 5 мг), принятого внутрь, продолжается 36 ч. Препарат назначают при ЯК и БК средней тяжести и тяжелого течения в дозе 1—1,5 мг/кг в сутки внутрь, а для достижения быстрого эффекта вводят внутривенно (в дозе 240—300 мг/сут). При дистальных поражениях кишечника можно применять КС в виде микроклизм и свечей. После достижения клинической ремиссии (обычно к 3—4-й неделе лечения) дозу КС постепенно снижают (на 2,5—5 мг каждые 5—7 дней) с постепенной отменой препарата. Длительность курса лечения обычно составляет 8—10 нед.

Метипред (в таблетках по 4 мг) не имеет свойств минералокортикоидов, присущих преднизолону, и более активен (48 мг метипреда соответствует 60 мг преднизолону).

Основные побочные эффекты системных КС (синдром Кушинга, остеопороз, катаракта, язвы желудка и кишечника, активация латентно протекавших инфекций, в том числе туберкулеза, нарушение толерантности к сахарам, повышение артериального давления и др.) развиваются независимо от дозы. Известен синдром отмены системных КС, протекающий в части случаев с развитием острой надпочечниковой недостаточности, с лихорадкой, анорексией, артралгией и др.

Будесонид в таблетках (буденофальк в капсулах) назначают по 3 мг 3 раза в сутки обычно при умеренных и среднетяжелых формах ЯК и БК, чаще при терминальном илеотифлите и при поражении восходящей ободочной кишки. Считается, что 9 мг будесонида соответствует 40 мг преднизолона. Принятый внутрь, будесонид оказывает выраженное противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Он хорошо всасывается в кишечнике, легко проникая в кишечную стенку (до 88%), где связывается с рецепторами (его средство со стероидными рецепторами в 20 раз выше, чем у метипреда). После всасывания 90% будесонида метаболизируется в печени, превращаясь в неактивные метаболиты. Он не подавляет функцию надпочечников, в связи с чем у него в 2 раза меньше побочных эффектов, чем у преднизолона. Как КС местного действия будесонид дает лечебный эффект только в том сегменте кишки, которого он достиг. Поэтому его целесообразно назначать при распространенном поражении кишечника и наличии внекишечных поражений; лечебная доза будесонида составляет 9 мг/сут (до 10 нед). Препарат дает дозозависимый эффект. Увеличение дозы будесонида при тяжелом течении БК до 18 мг/сут повышает эффективность терапии в 1,5—3 раза. Клиническая ремиссия достигается у 51—60% больных, что не уступает эффекту преднизолона ($p > 0,5$).

При поражении дистальных отделов толстой кишки будесонид назначают в лечебных микроклизмах из расчета 2—3 мг препарата на 100 мл [43, 44]. Эффективность 2 мг будесонида в микроклизмах в 2 раза выше таковой 30—25 мг преднизолона. Для профилактики ЯК и БК КС не используются.

В связи с применением КС в терапии ЯК и БК появились два клинических понятия: стероидорезистентность и стероидозависимость.

Стероидорезистентность — это отсутствие эффекта при лечении адекватными дозами КС в течение 7—21 дней. Она развивается у 20—50% больных.

Стероидозависимостью называют невозможность снизить дозу КС (до 10 мг/сут преднизолона и до 3 мг/сут будесонида) без реактивации воспалительного процесса в кишечнике с развитием рецидива ЯК или БК в течение 3 мес после окончания курса лечения КС [1, 2, 13].

Нестероидные иммуносупрессоры. К этой группе лекарственных средств относятся азатиоприн и 6-меркаптопурин (6-МП), метотрексат и циклоспорин А. Их используют для лечения активных форм ЯК и БК с целью индукции клинической ремиссии и ее поддержания, а также для преодоления стероидорезистентности и стероидозависимости [23, 26]. Нестероидные иммуносупрессоры иногда называют препаратами резерва.

Азатиоприн является цитостатиком (антиметаболитом), предшественником 6-МП: в 88% случаев он конвертируется в 6-МП под влиянием сульфгидрильных соединений. Механизм их лечебного действия точно не установлен. В сочетании с КС они обуславливают достижение клинико-морфологической ремиссии у 56—

65% больных ЯК и БК, в том числе при рефрактерных формах болезни, и преодоление стероидозависимости у 38%.

Лечебная доза азатиоприна составляет 2—2,5 мг/кг в сутки, а 6-МП — 1—1,5 мг/кг в сутки; длительность курса 15—18 нед (до 6 мес), после чего переходят на поддерживающую дозу азатиоприна 1—1,5 мг/кг в сутки (до 4 лет) [27].

Метотрексат — аналог дегидрохолевой кислоты, являющейся кофактором синтеза пиримидиновых и пуриновых оснований и образования метионина. Его лечебный эффект характеризуется иммуносупрессивным влиянием на функции нейтрофилов, образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО α) и связыванием ИЛ-1 с клетками-мишенями. Метотрексат повышает уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

Лечебная доза составляет 10—25 мг в неделю внутривенно или внутримышечно; курс до 16 нед. Препарат неэффективен при приеме внутрь. Применяется только при БК. В 39,4% случаев достигается клинико-морфологическая ремиссия, удается «уйти» от стероидозависимости и улучшить качество жизни больных.

Побочные эффекты: диарея, стоматит, инфекционные осложнения, дистрофия гемопоэза [28].

Циклоспорин А — мощный иммуносупрессор, подавляющий иммунные реакции, опосредующие воспаление и Т-лимфоцитарный иммунный ответ. Ингибирует образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, интерферон γ и др.) и факторы, активирующие Т-хелперы. Циклоспорин А можно применять при ЯК и БК при неэффективности лечения КС в течение 5—7 дней в дозе 2—4 мг/кг в сутки (внутривенно 50 мг/100 мл); хороший эффект отмечен в 42% случаев. При приеме внутрь в капсулах доза составляет 5—15 мг/кг в сутки. При стероидозависимости препарат эффективен у 50—80% больных; у 50% позволяет избавиться от необходимости оперативного вмешательства. Оказывает в основном системное действие, местное применение неэффективно. Курс лечения — от 4—5 дней до 3 мес. Для поддерживающей терапии препарат не используется.

Побочные явления наблюдаются у 12% больных: парестезии, гипертрихоз, тремор, анорексия, тошнота, рвота, гепато- и нефротоксичность [6, 7, 9—11, 23].

Такролимус по действию аналогичен циклоспорину А, но в отличие от последнего хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Препарат можно применять при ЯК и БК из расчета 0,1—0,2 мг/кг в сутки внутрь или 0,01—0,02 мг/кг в сутки внутривенно. Его эффект превосходит действие циклоспорина А во много раз. Препарат безопасен, но может вызывать повышение уровня креатинина.

Биологическая терапия. В терапии ЯК и БК в последние годы используют принципиально новые биологические препараты: химерные IgG, -моноклональные антитела, подавляющие молекулярные механизмы воспалительного процесса в кишечнике. Они связывают (нейтрализуют) растворимый и фиксированный на клеточных мембранах ФНО α — ключевой медиатор воспаления, лизируют макрофаги и вызывают апоптоз активированных Т-лимфоцитов за счет увеличения синтеза антиапоптозной молекулы bcl-2, а также угнетают продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-2 и интерферона γ), ликвидируя антителозависимую цитотоксичность.

Из препаратов этой группы наиболее изучен инфликсимаб (ремикеид). Инфликсимаб используют в ранние сроки заболевания, в основном при среднетяжелых и тяжелых формах БК и ЯК, протекающих с осложнениями и внекишечными поражениями, рефрактерных к иммуносупрессивной терапии, а также при стероидозависимости.

мости. Эффект увеличивается при сочетании инфликсимаба с азатиоприном: по 2,5 мг/кг в сутки в течение 6—12 мес. При рецидиве заболевания повторный курс лечения можно проводить с интервалом не более 16 нед (иначе увеличивается опасность развития аллергических реакций). Если нет эффекта через 12 нед лечения, препарат следует отменить.

Инфликсимаб вводят (с помощью специального оснащения) внутривенно в дозе 5 мг/кг в сутки; курс лечения — 3 инъекции: 1-я, через 2 и 6 нед после 1-го введения. В последующем инфузью препарата производят каждые 8 нед в течение 6—12 мес.

Клинико-морфологическая ремиссия достигается у 48—67% больных; у 29% стероидозависимых больных удается отменить КС, а у 90% — снизить их дозу.

При БК индекс активности Беста уменьшается на 70—150 баллов, а качество жизни (опросник SF-36) — на 60 баллов и более. У больных со свищевой формой БК отмечается ликвидация наружных и внутренних свищей (через 2 нед — у 31%, через 6 нед — у 43%, через 14 нед — у 48%), а системные проявления БК и ЯК удается ликвидировать у 30—40% больных. В части случаев лечение инфликсимабом позволяет избежать госпитализации и хирургического вмешательства [29, 30].

Побочные эффекты: сердечная недостаточность, отсроченные аллергические реакции, обострение скрыто протекающих инфекций (в том числе туберкулеза), повышенный риск развития лимфомы [6, 9, 15, 21, 31—33].

Дополнительные лечебные средства — антибактериальные препараты (метронидазол, цiproфлоксацин, рифаксимин) используются при ЯК в связи с развитием у больных толстокишечного дисбиоза и потери иммунологической толерантности к кишечной микрофлоре, что сказывается на клиническом течении ЯК. Метронидазол применяется чаще при БК. Удачна комбинация метронидазола с цiproфлоксацином. Метронидазол назначают по 500—750 мг 2 раза в сутки, цiproфлоксацин — по 500 мг 2 раза в сутки (курсами — по показаниям, иногда длительно). Получил признание и не всасывающийся в кишечнике антибиотик рифаксимин (по 200—400 мг 2—3 раза в сутки). Антибиотики не влияют на исход ЯК и БК, но их адекватное применение позволяет быстрее добиться клинической ремиссии и уменьшения числа обострений [13, 45].

Показания: илеоколит легкого и среднетяжелого течения; осложнения, состояние после резекции терминального отдела подвздошной кишки, токсический мегаколон, гнойные осложнения. При длительной антибиотикотерапии могут развиваться побочные явления. Реакция на прием антибиотиков наблюдается через 2—4 (6) нед лечения у 40—50% больных [6, 21, 34—36].

Пробиотики участвуют в защите эпителиального покрова кишечника, являются антагонистами условно-патогенных бактерий, увеличивают продукцию секреторного IgA, уменьшают проницаемость кишечной стенки, восстанавливая его барьерную функцию. Бифидорм, линекс и другие симбиотики, содержащие бифидо- и лактобактерии, принимают по 2 капсулы 2 раза в сутки курсами в течение длительного времени. Они способствуют индукции и пролонгации ремиссии при ЯК и БК [26, 37, 38].

В публикациях отечественных и зарубежных авторов в качестве дополнительных и симптоматических средств рекомендованы ингибитор триптазы (препарат АСР-2059) [15], соматостатин (октреотид) — уменьшает проницаемость кишечной стенки, индекс активности при ЯК и БК). Соматостатин и его аналоги (октреотид) увеличивают вероятность закрытия кишечных свищей и уменьшают время их ликвидации, хотя и не оказывают влияния на общую летальность; дебридат (тримебутин) — антагонист опиатных рецепторов, нормализу-

ющий энкефалинергическую систему регуляции двигательной функции желудочно-кишечного тракта независимо от исходного состояния моторики; прочие (сметта, де-нол — висмута трикалия дидцитрат); при ЯК можно дополнительно применять цилейтон — ингибитор липогенеза, позволяющий снизить дозу КС; эйкозопентановую кислоту, увеличивающую синтез лейкотриена V_5 и снижающую уровень лейкотриена V_4 , которую применяют вместе с 5-АСК и КС; короткоцепочечные жирные кислоты (масляная кислота) — бутират в виде клизм и закофальк (250 мг кальция бутирата + 250 мг пребиотика инулина) по 2—4 таблетки в сутки до еды, не разжевывая (не менее 4 нед). При тяжелом течении ЯК эффективны гемосорбция и плазмаферез [39, 40].

В последнее время в качестве адъювантной (вспомогательной) терапии ЯК и БК рекомендуют использовать мелатонин в дозе 3 мг, который принимают в поздние вечерние часы в сочетании с базисной терапией в течение 3—4 нед. Мелатонин восстанавливает и синхронизирует биологические ритмы (суточную периодизацию), дает антистрессорный эффект, снижает иммунную гиперактивность, оказывает выраженное антиоксидантное действие и обладает противовоспалительной активностью, угнетая выработку провоспалительных цитокинов, ослабляет побочные эффекты других фармакологических средств [48—51].

Тактика лечения при разных формах ЯК и БК представлена в рекомендациях Европейской организации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника (ЕССО) [1—3, 41].

Рекомендации по лечению БК [1, 31]:

1. При терминальном илеите и тифлите легкой степени тяжести препаратом выбора является будесонид (буденофальк) в дозе 9 мг/сут внутрь.

2. При лечении БК средней тяжести рекомендуются будесонид в той же дозе или преднизолон (из расчета 1 мг/кг в сутки); при опасности инфекционных осложнений лечение дополняют антибактериальными средствами (метронидазол, цiproфлоксацин, рифаксимин и др.).

3. Тяжелое течение БК требует назначения (перорально или внутривенно) преднизолона в сочетании с нестероидными иммуносупрессорами (азатиоприном или 6-МП, а при их неэффективности или непереносимости — с метотрексатом), оказывающими стероидосберегающее действие. При отсутствии эффекта переходят на инфузию инфликсимаба, который часто позволяет избежать оперативного вмешательства.

4. При БК толстой кишки рекомендуется месалазин (гранулы салофалька, мезавант) в дозе 4 г/сут, а при отсутствии эффекта — преднизолон из расчета 1 мг/кг в сутки.

5. При раннем рецидиве БК рекомендуется дополнить лечение азатиоприном или 6-МП, а при их непереносимости — метотрексатом; удачна комбинация азатиоприн + инфликсимаб; некоторые исследователи считают оправданным дополнительный прием метронидазола (из расчета 10—20 мг/кг в сутки).

6. При распространенном поражении тонкой кишки средством выбора являются системные КС в сочетании с нестероидными иммуносупрессорами (азатиоприном, метотрексатом и др.).

7. При наличии внекишечных проявлений назначают КС, азатиоприн, инфликсимаб. При первичном склерозирующем холангите показана урсодеооксихолевая кислота (из расчета 20 мг/кг в сутки).

8. При стероидорезистентных и стероидозависимых формах БК применяют азатиоприн и/или инфликсимаб (5 мг/кг); при их неэффективности назначают метотрексат [1—3, 41].

9. Поддерживающая терапия БК осуществляется с помощью азатиоприна (из расчета 2—2,5 мг/кг в сутки).

При илеите применяют препараты 5-АСК (таблетки салофалька).

Рекомендации по лечению ЯК [2]:

1. При ЯК легкой и средней степени тяжести с поражением дистальных отделов толстой кишки (проктит, проктосигмоидит) рекомендуется назначение препаратов 5-АСК (месалазина, салофалька) в виде суппозиторий и лечебных микроклизм (2—4 г/сут).

2. При распространенных формах ЯК назначают комбинацию месалазина (с учетом зоны его действия) для приема внутрь и *per rectum* в виде микроклизм (3—4 г/сут).

3. В случае отсутствия эффекта в течение 10—14 дней и при тяжелом течении ЯК назначают преднизолон из расчета 1 мг/кг в сутки внутрь или внутривенно (240—300 мг/сут).

4. При наличии стероидрезистентности и/или стероидозависимости рекомендуется дополнительно назначать азатиоприн или 6-МП, а в случае их неэффективности — инфликсимаб.

5. Для поддержания ремиссии при дистальных формах ЯК (проктит, проктосигмоидит) используют месалазин в свечах и микроклизмах (доза 1,5—2 г/сут) в течение 1 года и более, при распространенном поражении толстой кишки — месалазин, действующий в толстой кишке (салофальк в гранулах в дозе 1,5—2 г/сут или мезавант в дозе 2,4 г/сут) в течение 1 года и более.

6. При раннем рецидиве ЯК лечение дополняют приемом нестероидных иммуносупрессоров (азатиоприн из расчета 2,5 мг/кг в сутки) [2, 41].

Сведения об авторах:

Пермская государственная медицинская академия им. Е.А.Вагнера

Циммерман Яков Саулович — д-р мед. наук, проф.

Циммерман Ирина Яковлевна — канд. мед. наук, доцент.

Третьякова Юлия Игоревна — канд. мед. наук.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stange E.F., Travis S.P., Vermeire S. et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J. Crohn's Colitis*. 2008; 55 (Suppl. 1): 1—15.
2. Stange E.F., Travis S.P., Vermeire S. et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J. Crohn's Colitis*. 2008; 2: 1—23.
3. Европейские рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона (от редакции). *Клиническая фармакология и терапия*. 2007; 16 (1): 5—9.
4. Gralnek I., De Franchis R., Seidman E. et al. Development of a capsule endoscopy scoring index for small intestinal mucosal inflammatory change. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27: 146—54.
5. Hirai F., Beppu T., Seki T. et al. Endoscopic balloon dilatation using double-balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures in Crohn's disease. *Dig. Endosc.* 2010; 22 (3): 200—4.
6. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. Пер. с нем. М.; 2001.
7. Рахимова О.Ю., Юрков М.Ю., Митрофанова И.П., Пайзуллаева З.К. Воспалительные заболевания кишечника. В кн.: Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., ред. Руководство по гастроэнтерологии. М.; 2010: 379—408.
8. Шептулин А.А. Неспецифический язвенный колит: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2001; 5: 8—12.
9. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь; 2002.
10. Халиф И.Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. М.; 2008.
11. Targan S.R., Chanagan F., Karp L.C. *Inflammatory bowel disease*. UK, Willy—Blackwell; 2010.
12. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О трудностях диагностики болезни Крона на клинических примерах. *Фарматека*. 2012; 2: 60—4.
13. Ливзан М.А., Макейкина М.А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. Прил.: Гастроэнтерология. 2010; 2: 60—5.
14. Berre N., Heresbach D., Kerbaol M. et al. Histological discrimination of idiopathic inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (21): 2604—8.
15. Lashner B.A. Clinical research advances in ulcerative colitis / Medscape Conference Coverage, based on selected sessions at the. In: American College of Gastroenterology. 66-th annual scientific meeting; October 2001. Las Vegas; 2001.
16. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л. Спорные и нерешенные вопросы дифференцировки язвенного колита и болезни Крона. *Consilium Medicum*. Прил.: Гастроэнтерология. 2012; 1: 5—7.
17. Akobeng A., Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. In: *Cochrane library*. Chichester: Wiley; 2005; issue
18. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Применение месалазина (месалазина) при воспалительных заболеваниях кишечника. *Клиническая фармакология и терапия*. 2001; 10 (1): 15—6.
19. Ардатская М.Д., Арутюнян Э.Э., Минушкин О.Н. Оценка эффективности препаратов 5-АСК и тактика выбора терапии неспецифического язвенного колита по содержанию летучих жирных кислот в кале и сыворотке крови. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2001; 6: 65—70.
20. Гриневич В.Б., Паршко А.М., Губонина И.В. Механизмы эффективности базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника препаратами 5-аминосалициловой кислоты. Эффективная фармакотерапия: Гастроэнтерология. 2011; 1: 3—6.
21. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С. Современные подходы к лечению болезни Крона. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002; 2: 67—72.
22. Gendre J., Mary J., Florent C. et al. Oral mesalazine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: A multicenter placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1993; 104: 435—9.
23. Румянцев В.Г., Рогозина В.А., Осина В.А. Иммуносупрессивная терапия воспалительных заболеваний толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2004; 6: 89—98.
24. Lamers C.B.H.W., Van der Sluys Veer A., Wagtmans M.J. Корти-

- костероиды местного действия при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. Русский медицинский журнал. 1995. 3: 19—22.
25. **Steinhart A., Ewe K., Griffiths A.** et al. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease/ In: Cochrane library. Oxford: Update Software; 2003; issue 4.
 26. **Малахова Н.С., Пичугин А.В., Халиф И.Л., Агуллаханов Р.И.** Использование иммуномодулятора репон для лечения язвенного колита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005; 6: 89—98.
 27. **Pearson D., May G., Fick G.** et al. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. Cochrane Library, Issue 4 Oxford: Update Software, 2001.
 28. **Feagan B., Fedorak R., Irvine E.** et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. N. Engl. J. Med. 2000; 342: 1627—32.
 29. **Hanauer S., Feagan B., Lichtenstein G.** et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT randomized trial. Lancet. 2002; 359: 1541—9.
 30. **Lemann M., Mary J.-Y., Duclos B.** et al. Infliximab as a bridge therapy in corticosteroid-dependent Crohn's disease patients treated with azathioprine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2006; 130 (4): 1054—61.
 31. **Румянцев В.Г.** Инфликсимаб в терапии язвенного колита и болезни Крона: рекомендации практическому врачу. Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. 2007; 1: 39—42.
 32. **Лопаткина Т.Н., Моисеев С.В.** Ингибиторы фактора некроза опухолей α в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Клиническая фармакология и терапия. 2007; 16 (2): 63—8.
 33. **Парфенов А.И.** Перспективы биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005; 1: 38—42.
 34. **Brandt L.J., Berstein L.H., Boley S.J.** et al. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: A follow-up study. Gastroenterology. 1982; 83: 383—7.
 35. **Gionchetti P., Rizzalio F., Ferrieri A.** et al. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: A double-blind, placebo-controlled trial. Dig. Dis. Sci. 1999; 44: 1120—1.
 36. **Головенко О.В., Корнева Т.К., Михайлова Т.Л., Лячина И.А.** Место антибиотиков в схемах лечения воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). Фарматека. 2009; 13: 11—8.
 37. **Fedorak R.N., Madsen K.L.** Probiotics and the management of inflammatory bowel disease. Inflamm. Bowel Dis. 2004; 10: 286—99.
 38. **Румянцев В.Г.** Пробиотики: перспективы их применения при воспалительных заболеваниях кишечника. Фарматека. 2009; 13: 77—9.
 39. **Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Беззубик К.В., Туровский Б.М.** Сандостатин в комплексной терапии дистальных форм язвенного колита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998; 3: 109—11.
 40. **Старостин Б.Д., Старостина Г.А.** Висмута трикалия дицитрат в лечении неспецифического язвенного колита. Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. 2008; 1: 53—6.
 41. **Коренская Е.Г., Парамонова О.В., Трофименко А.С.** и др. Современная стратегия лечения язвенного колита. Клиническая фармакология и терапия. 2013; 1: 29—33.
 42. **Воробьев Г.И., Михайлова Т.Л., Костенко Н.В., Бугон С.А.** Опыт государственного научного центра колопроктологии в хирургическом лечении неспецифического язвенного колита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999; 3: 47—50.
 43. **Lofberg R., Rutgeerts P., Malchow H.** et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. Gut. 1996; 39: 82—6.
 44. **Otley A., Steinhart A., Otley A.** Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. In: Cochrane library. Chichester: Wiley; 2005; issue 4.
 45. **Златкина А.Р.** Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998; 6: 58—63.
 46. **Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М.** Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. Фарматека. 2013; 2: 42—6.
 47. **Prantera C., Viscido A., Biancone L.** et al. A new oral delivery system for 5-ASA: Preliminary clinical findings for MMX. Inflamm. Bowel Dis. 2005; 11 (5): 421—7.
 48. **Choinacki C., Wisniewska-Jarosinska M., Walecka-Kapica E.** et al. Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis. J. Physiol. Pharmacol. 2011; 62: 327—34.
 49. **Рахимова О.Ю.** Использование мелатонина в комплексном лечении воспалительных заболеваний кишечника. Терапевтический архив. 2010; 12: 64—8.
 50. **Lee S., Jadhov V., Ayer R.** et al. The antioxidant effects of melatonin in surgical brain injury in rats. Acta Neurochir. 2008; 102: 367—71.
 51. **Арушанян Э.Б.** Универсальные терапевтические возможности мелатонина. Клиническая медицина. 2013; 2: 4—8.

REFERENCES

1. **Stange E.F., Travis S.P., Vermeire S.** et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. J. Crohn's Colitis. 2008; 55 (Suppl. 1): 1—15.
2. **Stange E.F., Travis S.P., Vermeire S.** et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. J. Crohn's Colitis. 2008; 2: 1—23.
3. European guidelines for the diagnosis and treatment of Crohn's disease (from the editors). Klin. farmakol. i ter. 2007; 16 (1): 5—9 (in Russian).
4. **Gralnek I., De Franchis R., Seidman E.** et al. Development of a capsule endoscopy scoring index for small intestinal mucosal inflammatory change. Aliment. Pharmacol. Ther. 2008; 27: 146—54.
5. **Hirai F., Beppu T., Seki T.** et al. Endoscopic balloon dilatation using double-balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures in Crohn's disease. Dig. Endosc. 2010; 22 (3): 200—4.
6. **Adler G.** Crohn's disease and ulcerative colitis transl. from German. Moscow, 2001 (in Russian).
7. **Rakhimova O.Yu., Yurkov M.Yu., Mitrofanova I.P., Payzulaeva Z.K.** Inflammatory bowel disease. In the book. (F.I. Komarov and S.I. Rapoport). Guide. by gastroenterol. Moscow, 2010: 379—408 (in Russian).
8. **Sheptulin A.A.** Ulcerative colitis: current concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2001; 5: 8—12 (in Russian).
9. **Belousova E.A.** Ulcerative colitis and Crohn's disease. Tver', 2002 (in Russian).
10. **Khalif I.L.** Inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease): clinic, diagnosis and management. Moscow, 2008 (in Russian).
11. **Targan S.R., Chanagan F., Karp L.C.** Inflammatory bowel disease. UK, Willy—Blackwell; 2010.
12. **Grigoryeva G.A., Meshalkina N.Yu.** About the difficulties of diagnosis of Crohn's disease on clinical examples. Фарматека. 2012; 2: 60—4 (in Russian).
13. **Livzan M.A., Makeykina M.A.** Inflammatory bowel disease: current aspects of diagnosis and treatment. Consilium Medicum. Прил.: Gastroenterologiya. 2010; 2: 60—5 (in Russian).
14. **Berre N., Heresbach D., Kerbaol M.** et al. Histological discrimination of idiopathic inflammatory bowel disease. World J. Gastroenterol. 2010; 16 (21): 2604—8.
15. **Lashner B.A.** Clinical research advances in ulcerative colitis. Medscape Conference Coverage, based on selected sessions at the. In: American College of Gastroenterology. 66-th annual scientific meeting; October 2001. Las Vegas; 2001:
16. **Rivkin V.L., Kapuller L.L.** Controversial and unresolved issues of differentiation of ulcerative colitis and Crohn's disease. Consilium Medicum. Прил.: Gastroenterologiya. 2012; 1: 5—7 (in Russian).
17. **Akobeng A., Gardener E.** Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Grohn's disease. In: Cochrane library. Chichester: Wiley; 2005; issue
18. **Parfenov A.I., Ruchkina I.N.** The use of mesalazine (mesakol) in inflammatory bowel disease. Klin. farmakol. i ter. 2001; 10 (1): 15—6 (in Russian).
19. **Ardatskaya M.D., Arutyunyan E.E., Minushkin O.N.** Evaluation of efficacy of 5-ASA and tactics choice of therapy of ulcerative colitis on the content of volatile fatty acids in the feces and serum. Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 2001; 6: 65—70 (in Russian).
20. **Grinevich V.B., Parshko A.M., Gubonina I.V.** Effective mechanisms of basic therapy of inflammatory bowel disease by drugs of 5-amino salicylic acid. Effektivnaya farmakoterapiya: Gastroenterologiya. 2011; 1: 3—6 (in Russian).
21. **Ivashkin V.T., Shifrin O.S.** Current approaches to the treatment of Crohn's disease. Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 2002; 2: 67—72 (in Russian).

22. **Gendre J., Mary J., Florent C.** et al. Oral mesalazine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: A multicenter placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1993; 104: 435—9.
23. **Rumyantsev V.G., Rogozina V.A., Osina V.A.** Immunosuppressive therapy of inflammatory bowel disease. *Eksp. i klin. gastroenterol.* 2004; 6: 89—98 (in Russian).
24. **Lamers C.B.H.W., Van der Sluys Veer A., Wagtmans M.J.** Кортикостероиды местного действия при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. *Русский медицинский журнал*. 1995. 3: 19—22 (in Russian).
25. **Steinhart A., Ewe K., Griffiths A.** et al. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease/ In: *Cochrane library*. Oxford: Update Software; 2003; issue 4.
26. **Malahova N.S., Pichugin A.V., Halif I.L., Atullahanov R.I.** Gepon immunomodulator use for treatment of ulcerative colitis. *Jeksp. i klin. gastroenterol.* 2005; 6: 89—98 (in Russian).
27. **Pearson D., May G., Fick G.** et al. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Library*, Issue 4 Oxford: Update Software, 2001.
28. **Feagan B., Fedorak R., Irvine E.** et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *North American Crohn's Study Group Investigators*. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1627—32.
29. **Hanauer S., Feagan B., Lichtenstein G.** et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT randomized trial. *Lancet*. 2002; 359: 1541—9.
30. **Lemann M., Mary J.-Y., Duclos B.** et al. Infliximab as a bridge therapy in corticosteroid-dependent Crohn's disease patients treated with azathioprine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2006; 130 (4): 1054—61.
31. **Rumjancev V.G.** Infliximab in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease: recommendations to the practitioner. *Consilium medicum*. Pril.: *Gastroenterologiya*. 2007; 1: 39—42 (in Russian).
32. **Lopatkina T.N., Moiseev S.V.** Inhibitors of tumor necrosis factor α in the treatment of inflammatory bowel disease. *Klin. farmakol. i ter.* 2007; 16 (2): 63—8 (in Russian).
33. **Parfenov A.I.** Prospects for biological treatment of inflammatory bowel disease. *Jeksp. i klin. gastroenterol.* 2005; 1: 38—42 (in Russian).
34. **Brandt L.J., Berstein L.H., Boley S.J.** et al. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: A follow-up study. *Gastroenterology*. 1982; 83: 383—7.
35. **Gionchetti P., Rizzalio F., Ferrieri A.** et al. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: A double-blind, placebo-controlled trial. *Dig. Dis. Sci.* 1999; 44: 1120—1.
36. **Golovenko O.V., Korneva T.K., Mihajlova T.L., Ljachina I.A.** The place of antibiotics in the treatment regimens of inflammatory bowel disease (review). *Farmateka*. 2009; 13: 11—8 (in Russian).
37. **Fedorak R.N., Madsen K.L.** Probiotics and the management of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2004; 10: 286—99.
38. **Rumyantsev V.G.** Probiotics: prospects of their use in inflammatory bowel disease. *Farmateka*. 2009; 13: 77—9 (in Russian).
39. **Belousova E.A., Zlatkina A.R., Bezzubik K.V., Turovskij B.M.** Sandostatatin in the treatment of distal ulcerative colitis forms. *Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 1998; 3: 109—11 (in Russian).
40. **Starostin B.D., Starostina G.A.** Bismuth tripotassium dicitrate in the treatment of ulcerative colitis. *Consilium Medicum*. Pril.: *Gastroenterologiya*. 2008; 1: 53—6 (in Russian).
41. **Korenskaya E.G., Paramonova O.V., Trofimenko A.S.** i dr. The current strategy of treatment of ulcerative colitis. *Klin. farmakol. i ter.* 2013; 1: 29—33 (in Russian).
42. **Vorobyev G.I., Mihajlova T.L., Kostenko N.V., Bugon S.A.** State scientific center of Coloproctology experience in the surgical treatment of ulcerative colitis. *Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 1999; 3: 47—50 (in Russian).
43. **Lofberg R., Rutgeerts P., Malchow H.** et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. *Gut*. 1996; 39: 82—6.
44. **Otley A., Steinhart A., Otley A.** Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. In: *Cochrane library*. Chichester: Wiley; 2005; issue 4.
45. **Zlatkina A.R.** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 1998; 6: 58—63 (in Russian).
46. **Belousova E.A., Nikitina N.V., Codikova O.M.** Treatment of mild and moderate flow ulcerative colitis. *Farmateka*. 2003; 2: 42—6 (in Russian).
47. **Prantera C., Viscido A., Biancone L.** et al. A new oral delivery system for 5-ASA: Preliminary clinical findings for MMX. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005; 11 (5): 421—7.
48. **Choinacki C., Wisniewska-Jarosinska M., Walecka-Kapica E.** et al. Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis. *J. Physiol. Pharmacol.* 2011; 62: 327—34.
49. **Rahimova O.Ju.** The use of melatonin in complex treatment of inflammatory bowel disease. *Ter. arh.* 2010; 12: 64—8 (in Russian).
50. **Lee S., Jadhov V., Ayer R.** et al. The antioxidant effects of melatonin in surgical brain injury in rats. *Acta Neurochir.* 2008; 102: 367—71.
51. **Arushanjan Je.B.** Universal therapeutic possibilities of melatonin. *Klin. med.* 2013; 2: 4—8 (in Russian).

Поступила 28.05.13