

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ВНУТРИВЕННОЙ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ: НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

А.О. Головенко, И.Л. Халиф, О.В. Головенко

Государственный научный центр колопроктологии, Москва, Россия

RESISTANCE TO INTRAVENOUS GLUCOCORTICOSTEROID THERAPY IN ULCERATIVE COLITIS: UNSOLVED PROBLEMS

O.A. Golovenko, O.B. Golovenko, I.L. Halimov

State Scientific Center for Coloproctology, Moscow, Russia

© А.О. Головенко, И.Л. Халиф, О.В. Головенко, 2012

Внутривенные глюкокортикостероиды остаются первой линией терапии тяжелой атаки язвенного колита. Новые препараты «второй линии», такие как инфликсимаб и циклоспорин, позволяют избежать колэктомии даже при неэффективности стероидов. В то же время четкий алгоритм назначения терапии «второй линии» до сих пор не выработан. В настоящем обзоре представлены предложенные на настоящий момент критерии резистентности к стероидам, рекомендуемые сроки применения внутривенных гормонов до констатации их неэффективности, а также факторы, прогнозирующие устойчивость к стероидам.

Ключевые слова: язвенный колит, глюкокортикостероиды, резистентность, предикторы, длительность, тяжелая атака.

Intravenous glucocorticosteroids remain a first line therapy of severe attacks of ulcerative colitis. Novel drugs of «second line», such as infliximab and cyclosporin, allow to avoid colectomy even in case of steroid refractoriness. Meanwhile, there are still no clear algorithm for beginning of second line therapy. This review provides existing criteria of steroid refractoriness, recommended duration of intravenous steroid therapy before their inefficacy can be identified, as well as factors, predicting resistance to steroids.

Ключевые слова: ulcerative colitis, glucocorticosteroids, resistance, predictors, duration, severe attacks.

Введение

Таблица 1

Тяжелая атака язвенного колита (ЯК) развивается не менее чем у 15% пациентов, страдающих этим заболеванием[1]. Внутривенное введение глюкокортикостероидов (ГКС) остается основным методом консервативного лечения тяжелой атаки ЯК, позволяющим добиться наивысшей концентрации ГКС в крови. Применение стероидной терапии снизило смертность при тяжелой атаке ЯК с 75%[2] до менее чем 1% [3]. Обязательное внутривенное введение гормонов при тяжелой атаке входит в рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологии (ACG)[4], Американской гастроэнтерологической ассоциации[5] и Европейского консенсуса по язвенному колиту [6].

Согласно рекомендациям Европейского консенсуса тяжесть атаки определяется в соответствии с критериями Truelove и Witts [7]. В Российской Федерации используются модифицированные критерии Truelove и Witts, разработанные Российской группой по изучению ВЗК (табл. 1).

Критерии тяжелой атаки
язвенного колита

Truelove и Witts [7]	Российская рабочая группа
1. Частота стула ≥ 6 раз в сутки	1. Частота стула >8 раз в сутки со значительной примесью крови
2. Любой из следующих признаков:	2. Лихорадка более 38°C
Пuls более 90 уд/мин,	3. Puls более 90 уд/мин
Температура выше $37,8^{\circ}\text{C}$	4. Снижение массы тела 5% и более
Уровень Hb менее 10,5 г/л	5. Снижение гемоглобина менее 90 г/л
СОЭ >30 мм/ч	6. Ускорение СОЭ >30 мм/ч
Уровень СР-Б выше 30 мг/л	7. Выраженная гипопроотеинемия, повышение С-РБ выше 2 норм, выраженный лейкоцитоз

В 1978 г. Truelove [7] опубликовал результаты неконтролируемого испытания эффективности стероидов при тяжелых атаках язвенного колита, в котором ремиссия была достигнута лишь у 60%, получавших внутривенно 60 мг преднизолона в сутки, а остальным пациентам в связи с жизнеугрожающим ухудшением состояния была выполнена колэктомия. Проведенный в 2007 г. метаанализ исследований, посвященных оценке эффективности стероидов при язвенном колите, показал, что частота резистентности при тяжелых атаках заболевания за последние 30 лет практически не изменилась [3]. В то же время в арсенале современного врача появились такие альтернативные средства консервативного лечения, как циклоспорин, метотрексат и инфликсимаб, применение которых позволяет избежать оперативного вмешательства. Это ставит врача перед непростым выбором: максимально рано провести колэктомию, приводящую, с одной стороны, к исцелению пациента, а с другой – к существенному снижению качества жизни [8], или, в надежде добиться ремиссии, проводить дальнейшую консервативную терапию, излишнее затягивание которой, по данным исследований [9, 10], повышает смертность и частоту осложнений как интраоперационных, так и возникающих в послеоперационном периоде.

Что понимать под резистентностью к ГКС?

В большинстве исследований к резистентным пациентам относят больных, которым в связи с развитием жизнеопасных осложнений

или отсутствием положительной динамики на фоне применения стероидов приходится выполнять колэктомию или проводить «спасительную» терапию цитостатиками или инфликсимабом [11]. Такое определение, очевидно, некорректно, поскольку отражает не столько истинную тяжесть состояния больного, сколько мнение лечащего врача относительно потребности в проведении альтернативного лечения, которое (при отсутствии количественной оценки симптомов) всегда субъективно.

Современное определение «гормонально-устойчивых форм язвенного колита», данное Европейской организацией по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО), указывает, что к таким пациентам следует относить лиц с сохранением активного заболевания (частого стула, интоксикации, крови в кале), несмотря на прием преднизолона в дозе до 0,75 мг/кг/день в течение 4 недель [6, 12]. Учитывая тот факт, что многие пациенты с тяжелой атакой ЯК при неэффективности ГКС оперируются задолго до указанного срока, этот критерий гормональной резистентности на практике применим только для среднетяжелых форм ЯК.

Попытки объективизировать определение «терапевтический ответ» на ГКС впервые были предприняты в 1990 г. коллективом авторов во главе с Lichtiger [13]. В этом исследовании изучалась эффективность циклоспорина, поэтому авторам необходимо было выделить больных, резистентных к стероидам. К таким пациентам исследователи отнесли больных, у которых после 10 дней внутривенного введения 400 мг гидрокортизона отсутствовало снижение (не

Таблица 2

Индекс клинической активности язвенного колита (индекс Мейо)

	0	1	2	3
Частота дефекаций	Обычная	На 1–2 больше обычной	На 3–4 больше обычной	На > 5 больше обычной
Ректальное кровотечение	Нет	Прожилки крови, примесь не более чем в половине порций	Явная примесь крови при каждой дефекации	Выделение чистой крови
Оценка состояния врачом	Норма	Легкое заболевание	Средне-тяжелое заболевание	Тяжелое заболевание
Эндоскопическая активность	Норма, ремиссия	Минимальная (гиперемия, смазанность сосудистого рисунка)	Умеренная (выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, контактная ранимость, эрозии)	Выраженная (спонтанная кровоточивость, изъязвления)

менее чем на 10 пунктов) специально разработанного индекса, включавшего эндоскопические признаки активности заболевания.

Последние рекомендации FDA США предлагают еще более строгие критерии для определения ответа на глюкокортикоиды: снижение индекса клинической активности заболевания (индекса Мейо, см. таб. 2) на 3 и более пункта и не менее, чем на 30% от исходного, а также уменьшение индекса выделения крови не менее, чем на 1 пункт, либо абсолютное значение последнего индекса 0 или 1 после курса внутривенной терапии (то есть отсутствие крови или незначительная ее примесь в стуле). Эти критерии предлагается использовать в клинических испытаниях для отбора пациентов с целью проведения терапии цитостатиками или антицитокиновыми препаратами, однако применение этого определения на практике представляется неудобным, поскольку оно не устанавливает конкретную длительность курса внутривенных стероидов, необходимую для оценки эффекта от лечения.

Кроме того, остается открытым вопрос: какая доза внутривенных стероидов является достаточной для констатации гормональной резистентности. Так, в Европейских центрах обычно используют метилпреднизолон (метипред) в суточной дозе 60 мг [6], и поскольку ранние когортные исследования и проведенный позднее метаанализ не подтвердили большую эффективность более высоких доз стероидов, установив, однако, что меньшие дозы менее эффективны [3, 14]. В российских стационарах, в частности в ФГУ ГНЦК, для купирования тяжелой атаки ЯК обычно используют в/в преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут. В то же время некоторые отечественные специалисты рекомендуют применять ГКС в гораздо более высоких дозах. Так, Е.А. Белоусова предлагает назначать 360–400 мг/сут преднизолона или 500 мг/сут. метипреда [15]. В то же время недавно проведенное в Японии ретроспективное исследование [16] показало, что гормональная пульс-терапия у детей с тяжелыми формами язвенного колита позволяет добиться той же частоты ремиссий, что и при проведении длительного (до 10 дней) внутривенного лечения малыми дозами, но с меньшим количеством побочных эффектов. Следует отметить, что на клинический ответ на внутривенные стероиды не влияет ни тип препарата, ни его сродство к рецепторам, ни режим дозирования, что было показано в ходе недавнего исследования с количественным определением глюкокортикоид-отвечаю-

щих элементов (такой подход позволил напрямую оценить способность препаратов активировать глюкокортикоидные рецепторы) [17].

Как долго проводить лечение ГКС и когда констатировать резистентность?

Первая фундаментальная работа, в которой были определены сроки внутривенной терапии ГКС, провели в 1987 г. Meyers с соавт. В ходе проспективного исследования они установили, что срок 7–10 дней является достаточным для констатации резистентности или ответа на внутривенную терапию [18]. Результаты этой работы использовались специалистами Европейского консенсуса для создания рекомендаций по ведению больных тяжелой формой колита [6]. Средний срок развития ответа в этом исследовании составил 7,5 дней, и продолжение терапии более 10 дней не увеличивало частоту краткосрочных ремиссий и не повышало безрецидивную выживаемость за 1 год. Кроме того, среди пациентов, получавших внутривенные гормоны дополнительные 10 дней, колэктомии выполнялись чаще, чем среди больных, которым проводился лишь короткий курс. Следует отметить, что препарат, получаемый пациентами, менялся на протяжении этого исследования: больные (всего 66 человек) в течение 10 дней получали внутривенный гидрокортизон или кортикотропин, при отсутствии положительной динамики, препарат меняли на другой и продолжали лечение еще 10 дней.

Новые данные ставят под сомнение рекомендации по ранней отмене внутривенных стероидов. Так, в 1995 г. Gold с соавт. [19] ретроспективно проанализировали результаты лечения детей, получавших по поводу тяжелого язвенного колита внутривенные гормональные препараты более 14 дней. Из этих больных лишь 9% были прооперированы в ходе госпитализации, а у остальных удалось добиться клинической ремиссии. Долгосрочное наблюдение показало, что среди выписанных пациентов 10% были вскоре прооперированы, около 60% оставались в ремиссии, в среднем, в течение 4 лет, а у остальных отмечались легкие и средне-тяжелые рецидивы язвенного колита.

Подобная группа больных (т.н. пациенты с «медленным ответом») также была выявлена и в недавно проведенном исследовании взрослых пациентов, получавших 1 мг/кг/сут метилпреднизолона [20]. У таких пациентов к 10 дню внутривенного лечения отмечался частичный

клинический ответ (уменьшение частоты дефекаций при минимальном выделении крови со стулом), и 19% этих больных к 21 дню консервативной терапии достигали ремиссии. Что более важно, длительное наблюдение пациентов с «медленным ответом» показало, что ни одному из них в течение 49 месяцев (период наблюдения) не потребовалось проведение колэктомии. В рамках проспективного исследования Travis [21] показал, что 63% больных, которым (при условии частичного клинического ответа) внутривенная гормональная терапия пролонгировалась на срок более 8 дней, к моменту выписки достигали ремиссии. Будущие рандомизированные исследования должны разрешить противоречия между результатами, представленными разными авторами, сравнив различные режимы внутривенной гормональной терапии тяжелых форм язвенного колита.

Как предсказать эффективность стероидов?

Попытки определить признаки, характерные для пациентов, устойчивых к действию глюкокортикоидов, и позволяющие предсказать эффективность гормональной терапии, предпринимались неоднократно. Установлен ряд генов, наличие которых снижает вероятность удовлетворительного ответа на гормональную терапию при язвенном колите. Так, в недавно проведенном исследовании гормональной терапии у детей [22], группы резистентных и чувствительных к стероидам пациентов, статистически значимо различались по частоте встречаемости 41 гена. Два из них – SEACAM1 и MMP8, ингибируемые метилпреднизолоном посредством ИЛ-8, чрезмерно экспрессировались у больных, устойчивых к лечению. Также в качестве возможного кандидата на роль гена, вызывающего гормональную резистентность, исследовании выступал ABCC4 (MRP4), входящий в семейство генов множественной лекарственной резистентности. Авторами был определен набор из 10 генов, присутствие которых с 80% чувствительностью и специфичностью позволяло прогнозировать ответ на стероиды. Ген MDR1 (множественно лекарственной устойчивости) кодирует синтез Р-гликопротеина 170, выкачивающего комплексы глюкокортикостероид-рецептор из клетки, снижая вероятность их попадания на ГКС-отвечающие элементы ДНК. Некоторые аллельные вариации гена MDR1 также являются важными предикторами ответа на внутривенную гормональную терапию [23].

В качестве факторов, обладающих предсказательной ценностью для гормональной резистентности, были выявлены и некоторые лабораторные показатели. Так, в исследовании биоптатов толстой кишки, выполненном Т.С. Мишуrowsкой [24], установлена связь между повышением концентрации в образцах цАМФ и риском развития резистентности, а в исследовании Е.А. Белоусовой [15] у пациентов, устойчивых к гормональной терапии, обнаруживалось повышение уровня повышенный IgM и β -2-микроглобулина, а также существенное (до 10 раз) снижение индекса пролиферации колоноцитов. Как показало выполненное О.А. Рукшиной [25] HLA-фенотипирование, у пациентов с тяжелой формой язвенного колита, у больных с неудовлетворительным ответом на глюкокортикостероиды отмечалась большая встречаемость антигена DR3. Данные, полученные Bantel [26], указывают на ассоциацию гормональной резистентности с усиленной активацией в эпителии стресс-индуцируемых протеинкиназ и ядерного фактора каппа-В, которые подавляют активность глюкокортикостероидных рецепторов.

О чувствительности пациента к кортикостероидам также можно судить по степени ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов на фоне внутривенного введения гормонов в высоких дозах. Hearing с коллегами [27] показали, что относительно быстрый и недорогой *in vitro* анализ пролиферации Т-клеток может достоверно предсказать ответ на глюкокортикоиды среди больных с болезнью Крона и язвенным колитом. Предсказательная ценность этого метода для прогнозирования гормональной резистентности была также подтверждена при изучении больных с бронхиальной астмой и ревматоидным артритом [28].

Наконец, в ходе нескольких исследований было показано, что у пациентов с гормонально-устойчивой формой язвенного колита, существенно чаще обнаруживается цитомегаловирусная инфекция [29, 30].

Однако большинство указанных способов предсказать терапевтический ответ на стероиды оказывается не удобным для применения у постели больного, в связи с чем многими авторами были изучены предикторы гормональной резистентности, основанные на простых клинических, лабораторных и эндоскопических показателях.

Первое подобное исследование было проведено в 1993 г. Chakravarty [31]. Был проведен ретроспективный анализ 89 пациентов с обо-

стрением язвенного колита, среди которых частота больных, резистентных к внутривенному гормональному лечению, составила 28%. По результатам дискриминантного анализа было установлено, что уровень альбумина и частота дефекаций, определенные в течение первых суток лечения, в 82% случаев являлись предикторами хирургического лечения. Дистальные формы поражения кишки, а также малая частота стула, напротив, с 80 и 90% точностью, соответственно (прогностическая ценность отрицательного результата), позволяли предсказать удовлетворительный ответ на введение стероидов. Пациентам, устойчивым к внутривенной гормональной терапии, также соответствовала большая величина СОЭ; у них также существенно чаще встречалось тотальное поражение кишки. Изученные группы пациентов не различались по полу, возрасту начала заболевания и его длительности, концентрации гемоглобина или числу лейкоцитов.

Проспективный анализ предикторов резистентности был проведен в 1996 г. Travis с соавт. [21]. Сопоставив 36 различных показателей у 49 пациентов с тяжелой атакой колита по критериям Truelove-Witts, авторы предложили простое прогностическое правило: 85% случаев пациенту потребуется колэктомия или альтернативное негормональное лечение, если на 3 день внутривенного лечения кортикостероидами частота стула составляет более 8 раз в сутки, или если при частоте стула от 3 до 8 раз в день уровень С-реактивного белка (С-РБ) превышает 45 г/л.

Схожие результаты получили Bernal с коллегами [32]. К показателям, предсказывающим неудовлетворительный ответ на внутривенное введение глюкокортикостероидов, они отнесли частоту стула, сохранение примеси крови в кале, а также тотальное поражение толстой кишки. Как показал многофакторный анализ, независимыми прогностическими признаками гормональной резистентности являлись частота стула более 6 раз и наличие крови после 3 дней гормональной терапии. Как и в ранних исследованиях резистентности [31, 33], авторы, по результатам однофакторного анализа, установили, что недостаточность питания ассоциировалась с худшим прогнозом, однако множественная регрессия не определила этот признак как независимый предиктор неудовлетворительного ответа на стероиды. Потребность в парентеральном питании, была ассоциирована с гормональной резистентностью также и у пациентов, включенных в про-

веденное в Китае когортное исследование [34]. Другим признаком, предсказывавшим гормональную устойчивость, оказалась выраженная анемия.

Предикторы гормональной резистентности, установленные Travis, были валидированы (то есть проверены на независимой выборке пациентов) в ходе проведенного в 1998 г. в Швеции исследования 97 случаев тяжелой атаки язвенного колита [9]. Устойчивость к внутривенным кортикостероидам ассоциировалась с длительностью заболевания и приемом стероидов перед госпитализацией. Кроме того, повышение температуры тела, сохраняющаяся диарея с кровью, а также повышенный уровень С-РБ через 3 дня после начала внутривенной терапии были определены в качестве показателей, прогнозирующих необходимость колэктомии или терапии циклоспорином. На основании регрессионного анализа авторами была предложена следующая формула («Индекс Фульминантного Колита»): $\text{число дефекаций/день} + 0,14 \times (\text{С-РБ, если уровень} > 8 \text{ мг/л})$. Значение этого индекса более 8 после 3 дней внутривенного введения гормонов в 72% случаев предсказывало последующую колэктомию.

Последний также был использован в контролируемом испытании инфликсимаба при язвенном колите [35]. Пациенты со значением индекса более 8 на третий день внутривенного лечения кортикостероидами включались в исследование и случайным образом получали либо инфликсимаб, либо плацебо, при этом гормональная терапия продолжалась. В группе плацебо 69% больных с указанным значением индекса фульминантного колита были прооперированы в течение 3 месяцев после начала терапии. Эти данные согласуются с результатами работы Benazzato [36], в которой отсутствие снижения частоты стула на 40% к 5 дню внутривенного лечения предсказывало отсутствие эффекта от гормональной терапии.

Рядом авторов были предложены и другие предсказательные модели, включавшие также эндоскопические и рентгенологические критерии. Так, в проведенном Carbonnel в 1999 г. исследовании [37] в качестве предиктора неэффективности внутривенных кортикостероидов были определены следующие показатели тяжелого поражения кишечной стенки: крупные глубокие изъязвления, отслоение слизистой на границе этих изъязвлений и отсутствие слизистой на большом протяжении. В сочетании с критериями тяжелой формы по Truelove – Witts

любой из этих признаков предсказывал резистентность к гормональной терапии у 85% больных. Риск неэффективности консервативного лечения, по данным Chew с соавт., также повышало наличие трех и более раздутых петель тонкой кишки на обзорной рентгенограмме брюшной полости [38].

Результаты одного из наиболее масштабных ретроспективных исследований в 2004 г. представили Но с соавт. [39] Был произведен анализ 56 различных показателей у 167 пациентов, получавших 60 мг метилпреднизолона внутривенно в сутки. При помощи множественной регрессии были установлены следующие значимые предикторы резистентности: наличие дилатации толстой кишки ($>5,5$ см) – по данным обзорной рентгенограммы брюшной полости, средняя частота стула за первые три дня внутривенной терапии, и гипоальбуминемия (<30 г/л). Авторами был разработан предсказательный индекс (см. табл. 2) и выделены группы малого (индекс 0–1), среднего (2–3) и высокого риска колэктомии (≥ 4).

Предикторы гормональной резистентности, определенные нами в ходе изучения ответа на внутривенное введение преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут., у 67 пациентов с тяжелой атакой язвенного колита, находившихся на стационарном лечении в ГНЦ колопроктологии [40], в целом согласуются с результатами аналогичных исследований. У пациентов, которым потребовалось выполнение колэктомии или терапия метотрексатом, начиная с 3 сут. лечения, отмечалась значительно более высокая частота

дефекаций, и чаще присутствовала примесь крови. Через неделю лечения у резистентных пациентов значительно выше был уровень палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов и ниже – концентрация белка и альбуминов. До лечения в группах различался только уровень нейтрофилов. Резистентным пациентам соответствует больший риск спонтанной кровоточивости и глубоких язв, а также более высокая оценка активности по эндоскопической шкале Schroeder, используемой для получения индекса активности язвенного колита («индекс Мейо»). В ходе многофакторного анализа в качестве независимых предикторов были определены частота стула и уровень альбумина на 7 день внутривенного лечения, и сформулирован простой предсказательный критерий: если на 7 день (то есть за 6 сут.) внутривенного введения преднизолона частота стула превышает 5 раз в день и более, а уровень альбумина составляет менее 35 г/л, риск неэффективности дальнейшей гормональной терапии достигает 80%.

Заключение

Гормональная резистентность представляет серьезные трудности при лечении пациентов с тяжелой атакой язвенного колита. Отсутствие единого определения устойчивости к стероидам, а также противоречивые данные об оптимальных сроках лечения делает выбор тактики интенсивной терапии таких больных чрезвычайно сложным. Будущие исследования призваны, однозначно и объективно определив понятие устойчивости к внутривенным глюкокортикостероидам, выявить показатели, которые можно было бы успешно применять на практике для выявления пациентов, у которых такая противовоспалительная терапия не позволит добиться ремиссии. В этих работах также должен быть четко обоснован выбор конкретной дозы и типа гормонального препарата и сопоставлена различная длительность внутривенного лечения. Ответ на глюкокортикостероиды, учитывая имеющиеся данные, лучше всего прогнозировать на ранних (3–7 дней) этапах внутривенного лечения на основании динамики клинических и лабораторных показателей.

Литература

1. *Edwards, F.C.* The course and prognosis of ulcerative colitis / F.C. Edwards, S.C. Truelove // Gut. – 1963. – № 4. – P. 299–315.

Таблица 3

Прогностический индекс Но

Показатели	Значение
Средняя частота стула за первые три дня в/в терапии:	
< 4	0
$4 \leq 6$	1
$6 \leq 9$	2
> 9	4
Наличие дилатации толстой кишки	4
Гипоальбуминемия < 30 г/л	1
Суммарное значение индекса = [значение показателя ср. частоты стула (0,1,2 или 4)] + [наличие дилатации толстой кишки (0 или 4)] + [наличие гипоальбуминемии (0 или 1)]. Минимальное значение = 0, максимальное = 9.	

2. *Hardy, T.L.* Ulcerative Colitis: A Survey of Ninety-Five Cases / T.L. Hardy, E. Bulmer // Br Med J. – 1933. – № 2 (3800). – P. 812–815.
3. *Turner, D.* Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression / D. Turner // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2007. – № 5 (1). – P. 103–110.
4. *Kornbluth, A.* Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee / A. Kornbluth, D.B. Sachar // Am J Gastroenterol. – 2010. – № 105 (3). – P. 501–523; quiz 524.
5. *Gary, R.L.* American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease / R.L. Gary // Gastroenterology. – 2006. – № 130 (3). – P. 940–987.
6. *Travis, S.P.L.* European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: current management / S.P.L. Travis, E.F. Stange, M. Lémann // J. of Crohn's and Colitis. – 2008. – № 2. – P. 24–62.
7. *Truelove, S.C.* Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis / S.C. Truelove // Lancet. – 1978. – № 2 (8099). – P. 1086–1088.
8. *Cohen, R.D.* A comparison of the quality of life in patients with severe ulcerative colitis after total colectomy versus medical treatment with intravenous cyclosporin / R.D. Cohen, A.L. Brodsky, S.B. Hanauer // Inflamm Bowel Dis. – 1999. – № 5 (1). – P. 1–10.
9. *Lindgren, S.C.* Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis / S.C. Lindgren // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 1998. – № 10 (10). – P. 831–835.
10. *Hyde, G.M.* Review article: the management of severe ulcerative colitis / G.M. Hyde, D.P. Jewell // Aliment Pharmacol Ther. – 1997. – № 11 (3). – P. 419–424.
11. *D'Haens, G.* A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis / G. D'Haens // Gastroenterology. – 2007. – № 132 (2). – P. 763–786.
12. *Silverberg, M.S.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology / M.S. Silverberg // Can J Gastroenterol. – 2005. – № 19, Suppl A. – P. 5–36.
13. *Lichtiger, S.* Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis / S. Lichtiger, D.H. Present // Lancet. – 1990. – № 336 (8706). – P. 16–19.
14. *Rosenberg, W.* High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis / W. Rosenberg, A. Ireland, D.P. Jewell // J Clin Gastroenterol. – 1990. – № 12 (1). – P. 40–41.
15. *Белоусова, Е.А.* Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Е.А. Белоусова. – М., 1998.
16. *Nagata S.* Efficacy and safety of pulse steroid therapy in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis: a survey of the Japanese Society for Pediatric Inflammatory Bowel Disease / S. Nagata // Digestion. – 2010. – № 81(3). – P. 188–192.
17. *Turner, D.* Glucocorticoid bioactivity does not predict response to steroid therapy in severe pediatric ulcerative colitis / D. Turner // Inflamm Bowel Dis. – 2010. – № 16 (3). – P. 469–473.
18. *Meyers, S.* Predicting the outcome of corticoid therapy for acute ulcerative colitis. Results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial / S. Meyers // J Clin Gastroenterol. – 1987. – № 9 (1). – P. 50–54.
19. *Gold, D.M.* Prolonged medical therapy for severe pediatric ulcerative colitis / D.M. Gold // Am J Gastroenterol. – 1995. – № 90 (5). – P. 732–735.
20. *Daperno, M.* Outcome of a conservative approach in severe ulcerative colitis / M. Daperno // Dig Liver Dis. – 2004. – № 36 (1). – P. 21–28.
21. *Travis, S.P.* Predicting outcome in severe ulcerative colitis / S.P. Travis // Gut. – 1996. – № 38(6). – P. 905–910.
22. *Kabakchiev, B.* Gene expression changes associated with resistance to intravenous corticosteroid therapy in children with severe ulcerative colitis / B. Kabakchiev // PLoS One. – 2010. – № 5 (9).
23. *Ho, G.T.* Allelic variations of the multidrug resistance gene determine susceptibility and disease behavior in ulcerative colitis / G.T. Ho // Gastroenterology. – 2005. – № 128 (2). – P. 288–296.
24. *Мишуровская, Т.С.* Проблемы резистентности при лечении воспалительных заболеваний толстой кишки : дисс. ... канд. мед. наук / Т.С. Мишуровская. – М., 1995.
25. *Рукшина, О.А.* Клинико-морфологическое обоснование прогнозирования резистентных форм неспецифического язвенного колита: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / О.А. Рукшина. – М., 1995.

26. *Bantel, H.* Critical role of NF-kappaB and stress-activated protein kinases in steroid unresponsiveness / H. Bantel // *FASEB J.* – 2002. – № 16 (13). – P. 1832–1834.
27. *Hearing, S.D.* Predicting therapeutic outcome in severe ulcerative colitis by measuring in vitro steroid sensitivity of proliferating peripheral blood lymphocytes / S.D. Hearing // *Gut.* – 1999. – № 45 (3). – P. 382–288.
28. *Farrell, R.* Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease / R. Farrell, D. Kelleher // *J Endocrinol.* – 2003. – № 178 (3). – P. 339–346.
29. *Kambham, N.* Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study / N. Kambham // *Am J Surg Pathol.* – 2004. – № 28 (3). – P. 365–373.
30. *Domenech, E.* Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy / E. Domenech // *Inflamm Bowel Dis.* – 2008. – № 14(10). – P. 1373–1379.
31. *Chakravarty, B.J.* Predictors and the rate of medical treatment failure in ulcerative colitis / B.J. Chakravarty // *Am J Gastroenterol.* – 1993. – № 88 (6). – P. 852–855.
32. *Bernal, I.* Predictors of clinical response to systemic steroids in active ulcerative colitis / I. Bernal // *Dig Dis Sci.* – 2006. – № 51 (8). – P. 1434–1438.
33. *Oshitani, N.* Predictive factors for the response of ulcerative colitis patients during the acute-phase treatment / N. Oshitani // *Digestion.* – 1990. – № 46 (2). – P. 107–113.
34. *Chow, D.K.* Predictors of corticosteroid-dependent and corticosteroid-refractory inflammatory bowel disease: analysis of a Chinese cohort study / D.K. Chow // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. – № 29 (8). – P. 843–854.
35. *Jarnerot, G.* Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study / G. Jarnerot // *Gastroenterology.* – 2005. – № 128(7). – P. 1805–1811.
36. *Benazzato, L.* Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment / L. Benazzato // *Dig Liver Dis.* – 2004. – № 36 (7). – P. 461–466.
37. *Carbonnel, F.* Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis / F. Carbonnel // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2000. – № 14 (3). – P. 273–279.
38. *Chew, C.N.* Small bowel gas in severe ulcerative colitis / C.N. Chew, D.J. Nolan, D.P. Jewell // *Gut.* – 1991. – № 32 (12). – P. 1535–1537.
39. *Ho, G.T.* Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery / G.T. Ho // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2004. – № 19 (10). – P. 1079–1087.
40. *Головенко, О.В.* Прогноз терапевтического ответа на глюкокортикостероидные препараты у больных с тяжелой формой язвенного колита / О.В. Головенко [и др.] // *Колопроктология.* – 2010. – № 3 (33). – P. 41–47.

А.О. Головенко

Тел.: (499)199-06-57

e-mail: golovenkooa@yandex.ru