

Влияние месалазина на заживление слизистой оболочки кишечника при язвенном колите

С.И. Ситкин

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Патогенез воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) остается не вполне ясным. Тем не менее, становится все более очевидным, что немаловажную роль при ВЗК играют функциональные и/или структурные нарушения физиологического барьера, предохраняющего слизистую оболочку кишечника от бактериальной инвазии (Laukoetter M.G. et al., 2008; McGuckin M.A. et al., 2009; Swidsinski A. et al. 2009). Современные научные исследования уделяют все больше и больше внимания покрывающему кишечный эпителий слою слизи, продуцируемой бокаловидными клетками. Этот слизистый слой включает в себя, помимо других компонентов, фосфатидилхолин (лецитин) и собственные антимикробные пептиды организма (например, дефензины) (Wehkamp J. et al., 2005; Braun A. et al., 2009).

По всей видимости, первичным в патогенезе язвенного колита (ЯК) являются изменение качества и количества продуцируемых гликопротеинов слизи и фосфатидилхолина, в результате чего β -дефензины не могут быть депонированы в слизи в достаточном количестве. Патогенез болезни Крона (БК), в свою очередь, может быть связан с нарушением продукции, секреции и депонирования α -дефензинов в практически нормальном (во всех остальных отношениях) слизистом слое (Jäger S. et al., 2010).

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, в отличие от здоровых людей, бактерии кишечника (так же как и вирусы, токсины и другие антигены) способны пенетрировать слизистый слой и кишечный эпителий, вызывая мощную воспалительную реакцию в слизистой оболочке. Согласно одной из современных теорий этиопатогенеза ВЗК, считается, что триггером заболевания является не столько воспалительный процесс в слизистой в ответ на проникновение бактериальных и вирусных антигенов, рассматривающийся как нормальная физиологическая реакция, сколько структурные и функциональные повреждения слизистого барьера (как слизистого слоя, так и эпителия), в первую очередь, ответственные за бактериальную инвазию.

Нарушенная барьерная функция кишечника повышает проницаемость слизистого барьера для бактерий, вирусов, токсинов и других антигенов, что, в свою очередь, приводит к развитию воспаления в слизистой оболочке (как реакции приобретенного иммунитета). Воспаление усугубляет уже имеющиеся нарушения барьерной функции, замыкая, таким образом, «порочный круг». Воспалительное повреждение слизистой оболочки кишечника, в конечном итоге, отвечает за развитие типичных симптомов ВЗК – диареи с кровью и схваткообразных (спастических) болей в области живота.

Плейотропные эффекты месалазина

Месалазин (5-АСК) является плейотропным лекарственным средством, то есть обладает не одним, а целым рядом эффективных механизмов действия в отношении патологических процессов при ВЗК. Это дает ему уникальную возмож-

ность разрывать «порочный круг» воспаления сразу в нескольких местах.

В дополнение к хорошо изученным противовоспалительным эффектам, обеспечивающим быстрое купирование клинических симптомов ВЗК, месалазин также обладает прямым действием на подлежащие патологические процессы в слизистом слое и слизистой оболочке кишечника.

Месалазин обладает различными противовоспалительными эффектами, способствуя быстрой редукции воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника (Desreumaux P., 2007). Эти эффекты включают как стимуляцию и активацию γ -рецепторов, активированных пролифератором пероксисомы (PPAR- γ -рецепторов), играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника, так и ингибирование NF- κ B – ядерного фактора транскрипции центрального воспаления, отвечающего за регуляцию генной активности и синтез основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и лейкотриена В₄. Кроме того, месалазин нейтрализует свободные радикалы – своеобразное «химическое оружие» иммунной системы (Rousseaux C. et al., 2005; Desreumaux P., 2007; Iacucci M. et al., 2010).

После подавления воспалительного процесса месалазин продолжает свое действие, способствуя восстановлению и регенерации слизистой оболочки путем стимуляции миграции и пролиферации клеток, принимающих участие в реконструкции кишечного эпителия (Baumgart D.C. et al., 2005). Этот процесс заживления слизистой оболочки является весьма сложным и занимает существенно больше времени, чем требуется для простого купирования воспаления (Kamm M.A. et al., 2009; Lichtenstein G.R. & Rutgeerts P., 2010).

Несмотря на то, что месалазин не является антибиотиком, он обладает антибактериальным действием, открытым совсем недавно. Стоит, правда, отметить, что антимикробные свойства препаратов 5-АСК в отношении различных бактериальных штаммов, например, таких, как *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum* и *Clostridium tetani*, были защищены патентом США еще в 2001 году (US Patent 6326364: Use of 5-aminosalicylates as antimicrobial agents).

Исследования последних лет показали, что месалазин специфически и дозозависимо подавляет экспрессию генов, ответственных за инвазивность, метаболизм и стрессоустойчивость бактерий (Kaufman J. et al., 2009). Так, например, при добавлении в бактериальную среду месалазина в концентрации, сопоставимой с внутрипросветной концентрацией 5-АСК в дистальных отделах кишечника, отмечалось 4-кратное снижение бактериальной инвазии. У больных, леченных месалазином, слой слизи, покрывающий кишечный эпителий, практически свободен от бактерий, в то время как у нелеченых пациентов, так же как и у пациентов, получающих иммуносупрессанты (азатиоприн), концентрация бактерий в этом слое в 60 раз (!) выше (Swidsinski A. и соавт., 2007). Результаты этих исследований подтверждают, что месалазин оказывает специфиче-

ское действие на бактерии кишечника, защищая слизистую оболочку от повторного воспаления и обеспечивая, таким образом, стойкую ремиссию.

Все указанные механизмы действия месалазина обеспечивают дозозависимость его эффектов. Чем выше концентрация месалазина (5-АСК) в просвете кишечника, слизистом слое и слизистой оболочке, тем выше и эффективность его действия (Frieri G. et al., 2000; Baumgart D.C. et al., 2005; Kaufman J. et al., 2009).

Важность заживления слизистой оболочки кишечника для прогноза заболевания

Заживление слизистой оболочки (СО) кишечника имеет существенно большее значение для прогноза ВЗК, чем простое подавление воспаления и купирование клинической симптоматики, которые могут быть достигнуты, например, кортикостероидами.

Первичные эффекты заживления слизистой оболочки у пациентов с ВЗК:

- Нормализация основных физиологических функций и общего состояния здоровья (питание, водный и минеральный баланс).

- Повышение качества жизни.

- Более эффективная защита от повторного воспаления.

Вторичные эффекты:

- Стойкая ремиссия.

- Улучшение прогноза, снижение риска развития рецидивов.

- Снижение риска развития колоректального рака.

Следует подчеркнуть, что достижение клинической ремиссии в подавляющем большинстве случаев не гарантирует заживление СО. Включение заживления слизистой оболочки в критерии ремиссии моментально снижает эффективность фармакотерапии в клинических исследованиях с 60–80% до 20–40% (Kruis W. et al., 2009; Rubin D.T., 2011), а эффективность плацебо практически до нуля (Su C. et al., 2007).

Заживление слизистой оболочки кишечника достоверно улучшает показатели общего состояния здоровья и качества жизни (Casellas F. et al., 2004; Zahn A. et al., 2006). Полностью зажившая слизистая оболочка с восстановленной барьерной функцией гораздо более резистентна к потенциальным триггерам нового воспаления и, следовательно, является необходимым условием для достижения стойкой ремиссии (Lichtenstein G.R. & Rutgeerts P., 2010).

При отсутствии заживления слизистой оболочки или же неполном ее заживлении достоверно повышается риск развития рецидивов (Riley S.A. et al., 1991). Достижение не только клинической, но и эндоскопической ремиссии, свидетельствующее о заживлении СО, снижает риск рецидивов у больных язвенным колитом, леченных месалазином, в 3,5 раза (Meucci G. et al., 2012). Кроме того, полное заживление слизистой оболочки кишечника существенно улучшает прогноз заболевания и снижает потребность в оперативных вмешательствах – колектомии при ЯК и резекции кишки при БК (Frøslie K.F. et al., 2007).

Таким образом, достижение стойкого заживления слизистой оболочки, наряду с достижением клинической ремиссии и улучшением качества жизни пациентов, рассматривается сегодня как **важнейшая цель терапии** и реальная возможность изменить течение ВЗК и сохранить функции кишечника (Pipeton de Chambrun G. et al., 2010).

Как оценить состояние слизистой оболочки?

Состояние слизистой оболочки (СО) кишечника может быть оценено как эндоскопически (визуальный осмотр и тест на контактную кровоточивость СО), так и гистологически (пу-

тем исследования образцов ткани, полученных при биопсии). Следует различать эндоскопическую и гистологическую ремиссии. Поскольку в клинических исследованиях используется целый ряд самых различных индексов активности ВЗК, то и критерии оценки заживления слизистой оболочки (и соответственно значения показателей эффективности терапии) весьма значительно варьируют.

До недавнего времени не существовало общепринятого определения заживления слизистой оболочки. Наиболее строгие современные определения подразумевают, что в процессе заживления слизистая оболочка должна возвратиться в состояние, эквивалентное таковому у здорового человека, как макроскопически, так и гистологически (Lichtenstein G.R. & Rutgeerts P., 2010).

Под заживлением слизистой оболочки кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника понимают, как правило, полную эндоскопическую ремиссию ($ЭИ \leq 1$). Современная эндоскопическая оценка слизистой оболочки фокусируется на некоторых воспалительных характеристиках ее поверхности, таких как гиперемия (эритема), эрозии, язвы, кровоточивость, ослабление или потеря сосудистого рисунка. Контактную кровоточивость слизистой оболочки (mucosal friability) можно оценить путем легкого нажатия кончиком эндоскопа на стенку кишечника. Появление крови при этом указывает на то, что СО зажила не полностью, поскольку здоровая (полностью зажившая) слизистая практически не чувствительна к таким прикосновениям. В самых строгих индексах активности (например, в модифицированном индексе активности Sutherland) под заживлением слизистой оболочки, помимо других критериев (отсутствие эритемы, эрозий и язв), понимается и полное отсутствие контактной кровоточивости.

Эндоскопические и гистологические исследования – сложные и дорогостоящие процедуры, которые не могут регулярно использоваться для оценки заживления слизистой оболочки в рутинной практике. Совсем недавно было показано, что эндоскопические и гистологические показатели тесно коррелируют с такими маркерами воспаления, как кальпротектин и лактоферрин в кале, особенно при язвенном колите (Gisbert J.P. & McNicholl A.G., 2009; Gisbert J.P. et al., 2009). Хотя эти маркеры необходимы, прежде всего, для того, чтобы уточнить, являются ли симптомы заболевания результатом воспаления, они могут быть использованы и для количественной оценки тяжести воспалительного процесса, а также в качестве предикторов заживления СО (Roseth A.G. et al., 2004). Следует помнить, однако, что указанные маркеры не отличаются высокой специфичностью, и повышение их уровня может быть результатом кишечных инфекций или новообразований.

Месалазин, заживление слизистой оболочки кишечника и риск развития колоректального рака

У больных язвенным колитом риск развития колоректального рака (КРР) существенно выше, чем в общей популяции. На риск колоректального рака при язвенном колите влияют как распространенность и интенсивность воспаления слизистой оболочки, так и продолжительность заболевания (Eaden J.A. et al., 2001; Rutter M. et al., 2004a; Loftus E.V. Jr., 2006; Nefti M.M. et al., 2009).

При язвенном колите риск новообразований может быть оценен макроскопически. Признаки воспаления, как активного, так и затухающего, связаны с повышенным риском, в то время как при наличии нормальной (зажившей) слизистой оболочки риск КРР минимален и не превышает таковой в обычной популяции (Rutter M.D. et al., 2004b).

Ряд клинических исследований показал, что месалазин достоверно снижает риск КРР у пациентов с язвенным колитом

(Eaden J. et al., 2000; Munkholm P. et al. 2006; Velayos F.S. et al., 2006). Хотя подобные результаты были получены далеко не во всех исследованиях (Bernstein C.N. et al., 2011), онкопрофилактическое действие месалазина представляется более чем вероятным, особенно с учетом последних данных о механизмах его действия, в том числе возможности ингибировать сигнальный путь TGF- β 1, пролиферацию и инвазию клеток колоректальной карциномы (Kim Y.H. et al., 2009; Koelink P.J. et al., 2009; Campregher C. & Gasche C., 2011).

Для предотвращения развития колоректального рака у пациентов с язвенным колитом крайне важным представляется оптимизация лекарственной терапии (назначение адекватного лечения в соответствии с активностью воспалительного процесса, обеспечивающего стойкую ремиссию и соответственно снижение частоты рецидивов), а также регулярное проведение колоноскопии для оценки характера воспаления (объем поражения, наличие дисплазии СО). Пациентам, не отвечающим на терапию, а также тем, у кого выявлена дисплазия, может быть показано раннее проведение колэктомии.

Применение месалазина, как перорально, так и ректально (или же в комбинации), остается **наиболее эффективной терапией первой линии** при язвенном колите и должно быть рекомендовано каждому пациенту.

Иновационные лекарственные формы месалазина ускоряют заживление слизистой оболочки кишечника при активном язвенном колите

Месалазин быстро метаболизируется и инактивируется в слизистой оболочке, превращаясь в неактивную N-ацетил-5-аминосалициловую кислоту (Ац-5-АСК). Его действие, таким образом, является топическим, поскольку не затрагивает системный кровоток. Все первичные эффекты месалазина являются дозозависимыми, поэтому крайне важным является обеспечение достаточно высоких концентраций 5-АСК в области воспаления.

Добиться высоких концентраций месалазина в просвете и слизистой оболочке воспаленной толстой кишки и соответственно более высокой эффективности можно с помощью инновационных препаратов месалазина, таких как гранулы салофалька.

Высвобождение действующего вещества из гранул салофалька зависит от уровня pH ($\text{pH} \geq 6,0$) и начинается в терминальном отделе подвздошной кишки. Таким образом, предотвращаются нежелательные потери действующего вещества в непораженных участках желудочно-кишечного тракта, таких как желудок, двенадцатиперстная кишка, проксимальные отделы тонкой кишки. Выбор данного значения pH (6,0) вполне закономерен, поскольку по результатам исследования с использованием специальной радиотелеметрической капсулы, уровень внутрипросветного pH в 6,0 достигается в проксимальных отделах кишечника (в том числе в подвздошной кишке) у абсолютного большинства людей (90%), в то время как уровень pH в 7,0 никогда не достигается у 25% (!) лиц ни в одном отделе желудочно-кишечного тракта (Fallingborg J. et al., 1989). Это особенно следует учитывать при назначении препаратов, высвобождающих месалазин при значениях $\text{pH} \geq 7,0$ (например, асacol, мезавант и др.), поскольку у ¼ пациентов они могут быть малоэффективны.

Способность гранул салофалька к «прицельной» доставке месалазина обеспечивается инновационным механизмом двойного высвобождения. Недавно было показано, что гранулы салофалька, обладая сопоставимо высокой эффективностью с таблетками салофалька при левостороннем и тотальном колите (панколите), обеспечивают существенно более вы-

сокую частоту ремиссии и заживления слизистой оболочки у пациентов с дистальным язвенным колитом (проктосигмоидитом), чем таблетки в такой же дозе. Особые галеновые свойства ядра на основе полимерной матрицы обеспечивают постепенное и равномерное высвобождение месалазина из гранул салофалька на всем протяжении толстой кишки – вплоть до прямой кишки, в то время как таблетки высвобождают большую часть действующего вещества в терминальном отделе подвздошной кишки, восходящей и поперечной ободочной кишке (Leifeld L. et al., 2011).

При использовании в адекватных дозах и лекарственных формах месалазин может быстро индуцировать клиническую ремиссию при ВЗК. Так, всего лишь через 11 дней терапии гранулами салофалька (3 г в день) основные симптомы язвенного колита (диарея и кровь в стуле) купируются уже у половины пациентов (Gross V. et al., 2011).

Указанная доза месалазина (3 г в день), по всей видимости, является наиболее оптимальной, прежде всего, в отношении скорости разрешения симптомов, поскольку увеличение дозы не приводит ни к более быстрому наступлению ремиссии, ни к повышению эффективности терапии (Kruis W. et al., 2003).

Еще более быстрого заживления слизистой оболочки можно добиться, используя комбинированную терапию пероральными и ректальными препаратами месалазина. Так, у пациентов с дистальным язвенным колитом частота клинической ремиссии при комбинированной терапии уже через 3 недели лечения в 3 раза выше, чем при монотерапии пероральным месалазином (Safdi M. et al., 1997; Marteau P. et al., 2005; Sandborn W.J. et al., 2011).

Хотя терапия гранулами салофалька в адекватных дозах (3 г в день) приводит к быстрому купированию клинических симптомов, для восстановления структуры и функции слизистой оболочки требуется дополнительное время. Поэтому для достижения полного заживления слизистой оболочки лечение высокими дозами месалазина должно быть продолжено еще в течение 4–6 недель после разрешения клинической симптоматики.

При использовании гранул салофалька в дозе 3 г в день эндоскопическая ремиссия (эндоскопический индекс [ЭИ] ≤ 4 , Rachmilewitz D., 1989) достигается у 70% пациентов через 8 недель лечения или даже раньше (Kruis W. et al., 2009).

Высокая частота заживления слизистой оболочки при терапии месалазином была подтверждена в недавнем мета-анализе рандомизированных клинических исследований (Römkens T.E. et al., 2012). Заживления слизистой оболочки удается добиться в среднем у 50% пациентов с активным язвенным колитом, получающих месалазин (перорально и/или ректально). При этом гранулы превосходят таблетки в отношении эффективности заживления СО.

Заживление слизистой оболочки при поддерживающей терапии гранулами салофалька

Известно, что применение гранул салофалька, назначаемых в дозе 1,5 г один раз в день для поддержания ремиссии при язвенном колите, обеспечивает отсутствие рецидивов в течение 6 месяцев у 79% пациентов (Zakko S. et al., 2009; Lichtenstein G.R. et al., 2010).

По результатам исследований Kruis W. et al. (2008, 2011) было убедительно показано, что у пациентов с зажившей слизистой оболочкой стандартная поддерживающая доза салофалька в гранулах – 1,5 г в день – достаточна для поддержания стабильной ремиссии. При этом гранулы салофалька в дозе 1,5 г в день так же эффективны, как и ММХ-месалазин в дозе 2,4 г в день (Kruis W. et al., 2008, 2011; Kamm M.A. et al., 2008) (рис. 1).

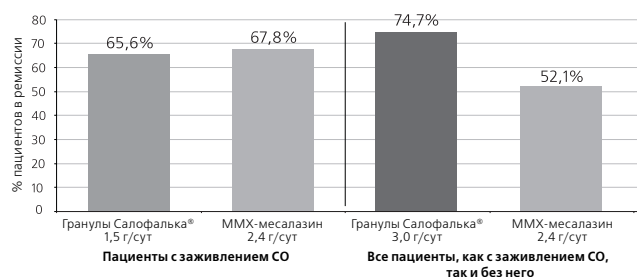


Рис. 1. % пациентов в ремиссии (клинической и эндоскопической) через 1 год поддерживающей терапии гранулами салофалька или ММХ-месалазином (Kruis W. et al., 2008, 2011; Kamm M.A. et al., 2008).

Последнее исследование с применением гранул салофалька фокусировалось на пациентах, у которых слизистая оболочка уже зажила на момент включения в исследование. Спустя 1 год 2/3 пациентов, получавших 1,5 г месалазина в день, оставались в стабильной клинической и эндоскопической ремиссии (ЭИ ≤ 3) и имели высокие показатели качества жизни (Kruis W. et al., 2011). Стоит отметить, что более половины всех пациентов в течение года находились в «глубокой» эндоскопической ремиссии (ЭИ ≤ 1). Исследование также продемонстрировало, что у пациентов с полностью зажившей слизистой оболочкой увеличение дозы месалазина не приводит к повышению эффективности терапии.

Иная ситуация складывалась с пациентами, у которых слизистая оболочка на начало исследования еще не зажила (ЭИ > 1). У 42% из них в течение года развился рецидив, однако повышение дозы салофалька в гранулах до 3 г в день приводило к снижению частоты рецидивов практически в 2 раза (до 23%), обеспечивая стабильную ремиссию соответственно у 77% пациентов с высоким риском (Kruis et al. 2011). Следует также отметить, что у таких пациентов гранулы салофалька в дозе 3,0 г в день существенно превосходят по эффективности ММХ-месалазин в дозе 2,4 г в день.

Таким образом, доза салофалька в гранулах 1,5 г в день достаточна для поддержания стабильной ремиссии у пациентов с зажившей слизистой оболочкой. Доза 3 г в день необходима и наиболее эффективна только у пациентов с эндоскопически



Рис. 2. Заживление слизистой оболочки как цель терапии. Выбор оптимальной суточной дозы салофалька в гранулах.

подтвержденным воспалением, то есть с незажившей слизистой оболочкой (рис. 2).

В рутинной клинической практике не представляется необходимым (и возможным) подвергать колоноскопии каждого пациента, вошедшего в клиническую ремиссию. Риск развития рецидива у каждого конкретного пациента может быть оценен клинически по динамике симптомов и характеру ответа на проводимую терапию. Частые и ранние рецидивы могут быть обусловлены именно неполным заживлением слизистой оболочки кишечника, поэтому назначение дозы 3 г в день таким пациентам вполне оправдано.

Заключение

- При язвенном колите месалазин, обладая дозозависимым действием в отношении острого воспаления, разрывает «порочный круг» воспаления сразу в нескольких местах, что приводит к быстрому разрешению симптомов заболевания и клинической ремиссии. Для достижения более высокой эффективности необходимо добиться высоких концентраций месалазина в воспаленных участках толстой кишки, что может быть достигнуто с помощью инновационных пероральных препаратов, таких как гранулы салофалька.

- Месалазин обеспечивает активное заживление поврежденной слизистой оболочки кишечника. Кроме того, он способен предотвращать развитие рецидивов воспаления, подавляя метаболизм бактерий и снижая их инвазионную способность в отношении слизистой оболочки.

- Месалазин является плеiotропным лекарственным средством, обладая различными высокоэффективными механизмами действия, обеспечивающими быстрое купирование клинической симптоматики и последующую стойкую ремиссию с высокими показателями качества жизни у большинства пациентов с язвенным колитом.

- При назначении терапии инновационными препаратами месалазина (гранулами салофалька) оценка состояния слизистой оболочки толстой кишки дает объективную возможность оптимизировать дозу препарата.

- Необходимы дальнейшие исследования по оценке влияния заживления слизистой оболочки (причем не только эндоскопического, но и гистологического) на течение язвенного колита и болезни Крона, потребность в кортикостероидах, частоту рецидивов и осложнений, нуждаемость в хирургическом лечении и риск колоректального рака.

- Требуется разработка и апробация в клинических исследованиях новых (усовершенствованных) систем (индексов) оценки состояния слизистой оболочки кишечника, как эндоскопических, так и гистологических, хорошо воспроизводимых не только в клинических исследованиях, но и в рутинной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Пер. с нем. А. А. Шептулина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 500 с.
2. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона. — Тверь: Триада, 2002. — 128 с.
3. Воспалительные заболевания кишечника: практическое руководство / Под ред. Й. Разнака и С. И. Ситкина. — Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2012. — 88 с.
4. Голофеевский В. Ю., Герасимова А. В., Ситкин С. И. Опыт применения высоких доз месалазина (салофалька) при лечении тяжелых вариантов обострения язвенного колита // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2002. — № 4. — С. 20–21.

5. *Голофеевский В.Ю., Ситкин С.И.* Трудные вопросы стандартной (базисной) терапии воспалительных заболеваний кишечника // Эффективная фармакотерапия. — 2011. — № 1. — С. 15–17.
6. *Гранулы салофалька.* Научные данные / Под ред. С.И. Ситкина. — Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2011. — 20 с.
7. *Масевич Ц. Г., Ситкин С. И.* Современная фармакотерапия хронических воспалительных заболеваний кишечника // Aqua Vitae. — 2001. — № 1. — С. 37–41.
8. *Разенак Й. (Rasenack J.), Ситкин С.И.* Воспалительные заболевания кишечника: практическое руководство — Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2010. — 80 с.
9. *Ситкин С. И.* Заживление слизистой оболочки при язвенном колите: клиническая значимость и выбор поддерживающей терапии месалазином // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2011. — № 4. — С. 23–26.
10. *Ситкин С.И.* Клиническая эффективность перорального месалазина и выбор терапевтического подхода при воспалительных заболеваниях кишечника // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2009. — № 4 — С. 2–6.
11. *Ситкин С. И.* Месалазин в терапии воспалительных заболеваний кишечника. Фармакокинетика и клиническая эффективность // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2002. — № 1. — С. 15.
12. *Ситкин С.И., Жигалова Т.Н., Коновалова Н.О., Ткаченко Е.И.* Возможности повышения эффективности терапии при язвенном колите // Врач. — 2011. — № 10. — С. 42–46.
13. *Халиф И. Л., Лоранская И. Д.* Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона). Клиника, диагностика и лечение. — М.: Миклош, 2004. — 88 с.
14. *Andus T., Kocjan A., Muser M.* [et al.]. International Salofalk Suppository OD Study Group Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis // Inflamm Bowel Dis. — 2010. — Vol. 16, No. 11. — P. 1947–1956.
15. *Azad Khan K. A.* [et al.]. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine // Lancet. — 1997. — Vol. 310, No. 8044. — P. 892–895.
16. *Bus P. J.* [et al.]. Mesalazine-induced apoptosis of colorectal cancer: on the verge of a new chemopreventive era? // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13, No. 11. — P. 1397–1402.
17. *Fallingborg J., Christensen L. A., Ingeman-Nielsen M.* [et al.]. pH-profile and regional transit times of the normal gut measured by a radiotelemetry device // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1989. — Vol. 3, No. 6. — P. 605–613.
18. *Frieri G., Pimpo M, Galletti B.* [et al.]. Long-term oral plus topical mesalazine in frequently relapsing ulcerative colitis // Dig Liver Dis. — 2005. — Vol. 37, No. 2. — P. 92–96.
19. *Froslie K.F., Jahnsen J., Moum B.A.* [et al.]. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133, No. 2. — P 412–422.
20. *Gibson P., Kruis W., Greinwald R., Mueller R.* A combined delayed and extended release formulation of mesalamine demonstrates better clinical outcome in distal, active ulcerative colitis than a solely delayed release formulation // Gut. — 2009. — Vol. 58 (Suppl. II). — A-325. — P. 1092.
21. *Goebell H.* [et al.]. Oroileal transit of slow release 5-aminosalicylic acid // Gut. — 1993. — Vol. 34, No. 5. — P. 669–675.
22. *Hanauer S. B.* [et al.]. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial // Am. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 88, No. 8. — P. 1188–1197.
23. *Kaiser G. C.* [et al.]. Mesalamine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor κB activation in mouse colonocytes // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116, No. 3. — P. 602–609.
24. *Kamm M. A., Lichtenstein G. R., Sandborn W. J.* [et al.]. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis // Gut. — 2008. — Vol. 57, No. 7. — P. 893–902.
25. *Kaufman J, Griffiths T. A., Surette M. G.* [et al.]. Effects of mesalamine (5-aminosalicylic acid) on bacterial gene expression // Inflamm Bowel Dis. — 2009. — Vol. 15, No. 7. — P. 985–996.
26. *Kruis W.* [et al.]. Dose finding study of the efficacy and safety of newly developed 5-ASA containing pellets in patients with active ulcerative colitis // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — A 780 (Abstr. 4173).
27. *Kruis W., Fric P., Pokrotnieks J., Lukás M., Fixa B., Kascák M., Kamm M. A., Weismueller J., Beglinger C., Stolte M., Wolff C., Schulz J.* Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine // Gut. — 2004. — Vol. 53, No. 11. — P. 1617–1623.
28. *Kruis W., Jonaitis L., Pokrotnieks J.* [et al.]. International Salofalk OD Study Group. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis // Aliment Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 33, No. 3. — P. 313–322.
29. *Kruis W., Kiudelis G., Rácz I.* [et al.]. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized, non-inferiority trial // Gut. — 2009. — Vol. 58, No. 2. — P. 233–240.
30. *Layer P. H., Goebell H., Keller J.* [et al.]. Delivery and fate of oral mesalamine microgranules within the human small intestine // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 108, No. 5. — P. 1427–1433.
31. *Lichtenstein G. R., Gordon G. L., Zakko S.* [et al.]. Clinical trial: once-daily mesalamine granules for maintenance of remission of ulcerative colitis — a 6-month placebo-controlled trial // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2010. — Vol. 32, No. 8. — P. 990–999.
32. *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. — Vol. 11, No. 5. — P. 421–427.
33. *Rachmilewitz D., Karmeli F., Schwartz L. W., Simon P. L.* Effect of aminophenols (5-ASA and 4-ASA) on colonic interleukin-1 generation // Gut. — 1992. — Vol. 33, No. 7. — P. 929–932.
34. *Rubin D. T., LoSavio A., Yadron N., Huo D., Hanauer S. B.* Aminosalicilate therapy in the prevention of dysplasia and colorectal cancer in ulcerative colitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 4, No. 11. — P. 1346–1350.
35. *Sandborn W. J., Kamm M. A., Lichtenstein G. R., Lyne A., Butler T., Joseph R. E.* MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26, No. 2 — P. 205–215.
36. *Schreiber S., Raedler A., Stenson W. F., MacDermott R. P.* The role of the mucosal immune system in inflammatory bowel disease // Gastroenterol. Clin. North Am. — 1992. — Vol. 21, No. 2. — P. 451–502.
37. *Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M.* Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317, No. 26. — P. 1625–1629.
38. *Staerk Laursen L., Stokholm M., Bukhave K.* [et al.]. Disposition of 5-aminosalicylic acid by olsalazine and three mesalazine preparations in patients with ulcerative colitis: comparison of intraluminal colonic concentrations, serum values, and urinary excretion // Gut. — 1990. — Vol. 31, No. 11. — P. 1271–1276.
39. *Stange E. F.* Evidenzbasierte Differentialtherapie der Colitis ulcerosa und des M. Crohn // Leber Magen Darm. — 1999. — Bd 29. — S. 221–226.
40. *Sutherland L. R., MacDonald J. K.* Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2006 — Issue 2. — Art. No. CD000543.
41. *Sutherland L. R., Martin F., Greer S., Robinson M., Greenberger N., Saibil F., Martin T., Sparr J., Prokipchuk E., Borgen L.* 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis // Gastroenterology. — 1987. — Vol. 92, No. 6. — P. 1894–1898.
42. *Swidsinski A, Loening-Baucke V, Bengmark S, Lochs H, Dörffel Y.* Azathioprine and mesalazine-induced effects on the mucosal flora in patients with IBD colitis // Inflamm Bowel Dis. — 2007. — Vol. 13, No. 1. — P. 51–56.
43. *Swidsinski A, Loening-Baucke V, Herber A.* Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis — an overview // J Physiol Pharmacol. — 2009. — Vol. 60 (Suppl. 6). — P. 61–71.

44. *Travis S. P., Stange E. F., Lémann M.* [et al.]. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management // *J. Crohns Colitis*. – 2008. – Vol. 2, No. 1. – P. 24–62.
45. *Velayos F. S., Terdiman J. P., Walsh J. M.* Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100, No. 6. – P. 1345–1353.
46. *Velayos F. S., Loftus E. V. Jr., Jess T., Harmsen W. S., Bida J., Zinsmeister A. R., Tremaine W. J., Sandborn W. J.* Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130, No. 7. – P. 1941–1949.
47. *Vitti R. A., Meyers F., Knight L. C., Siegel J. A., Malmud L. S., Fisher R. S.* Quantitative distribution of radiolabeled 5-aminosalicylic acid enemas in patients with left-sided ulcerative colitis // *Dig. Dis. Sci.* – 1989. – Vol. 34, No. 11. – P. 1792–1797.
48. *Walker A. W., Sanderson J. D., Churcher C., Parkes G. C., Hudspith B. N., Rayment N., Brostoff J., Parkhill J., Dougan G., Petrovska L.* High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease // *BMC Microbiol.* – 2011. – Vol. 11. – Art. No. 7.
49. *Wehkamp J., Fellermann K., Herrlinger KR, Bevins CL, Stange EF.* Mechanisms of disease: defensins in gastrointestinal diseases // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005 – Vol. 2, No. 9. – P. 406–415.
50. *Yokoyama H., Takagi S., Kuriyama S.* [et al.]. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: Results from a randomized controlled study // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007. – Vol. 13, No. 9. – P. 1115–1120.
51. *Zakko S., Gordon G. L., Murthy U. K.* [et al.]. Once-daily mesalamine granules effectively maintain remission from ulcerative colitis: data from 2 phase 3 trials // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136 (Suppl. 1). – T1202.