

© Коллектив авторов, 2020

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОГНОЗА РЕЦИДИВА И ПОДБОРА АДЕКВАТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

А.В. Ткачев, К.Е. Мазовка, Л.С. Мкртчян, А.С. Макаренко, Л.Т. Такидзе*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия*

Цель: совершенствование оценки активности язвенного колита и возможности прогнозирования развития рецидива заболевания, а также подбора адекватной терапии. **Материалы и методы:** в исследование было включено 90 человек (70 пациентов с язвенным колитом и 20 здоровых добровольцев). Выполнена оценка активности язвенного колита при помощи 7 индексов активности заболевания. Проведена оценка экспрессии матриксной металлопротеиназы -9 (ММП-9) в слизистой оболочке толстой кишки методом иммуногистохимии. **Результаты:** получены данные об активности ММП-9 в колонобиоптатах у больных язвенным колитом при различной степени тяжести заболевания, что дополняет имеющиеся знания о патогенетических механизмах язвенного колита, а также на основании разработанной математической модели позволяет прогнозировать развитие рецидива заболевания. На основании анализа клинических индексов активности для данной патологии разработан алгоритм оценки эффективности базисной терапии. **Заключение:** предоставлены инструменты для совершенствования прогнозирования рецидива язвенного колита, а также разработан персонализированный подход к оценке эффективности при выборе лекарственной терапии.

Ключевые слова: язвенный колит, матриксные металлопротеиназы, прогноз рецидива язвенного колита, алгоритм оценки эффективности лекарственной терапии.

Для цитирования: Ткачев А.В., Мазовка К.Е., Мкртчян Л.С., Макаренко А.С., Такидзе Л.Т. Возможности оптимизации прогноза рецидива и подбора адекватной терапии у больных язвенным колитом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):65-71.

Контактное лицо: Карина Евгеньевна Мазовка, k.mazovka@gmail.com.

OPTIMIZATION OF PREDICTION OF UC RELAPSE AND ADJUSTMENT OF ADEQUATE THERAPY IN PATIENT WITH ULCERATIVE COLITIS

A.V. Tkachev, K.E. Mazovka, L.S. Mkrtchyan, A.S. Makarenko, L.T. Takidze*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

Objective: to improve the assessment of activity of ulcerative colitis and the ability to predict the development of relapse of the disease, as well as the selection of adequate therapy. **Materials and methods:** the study included 90 people: 70 patients with ulcerative colitis and 20 healthy volunteers. The disease activity was evaluated using 7 disease activity indices. The expression of matrix metalloproteinase -9 (MMP-9) in the colon mucosa was evaluated by immunohistochemistry. **Results:** data were obtained on the activity of MMP-9 in colonobiopsies in patients with ulcerative colitis with varying degrees of disease severity, which complements our knowledge of the pathogenetic mechanisms of UC and, based on the developed mathematical model, allows predicting the development of recurrence of UC. Based on the analysis of clinical indices of UC activity, an algorithm for evaluating the effectiveness of basic therapy has been developed. **Conclusion:** tools are provided to improve the prognosis of UC relapse, and a personalized approach to evaluating the effectiveness of the alternatives of drug therapy is developed.

Key words: ulcerative colitis, matrix metalloprotenases, prognosis of UC relapse, algorithm for evaluating the effectiveness of drug therapy.

For citation: Tkachev A.V., Mazovka K.E., Mkrtchyan L.S., Makarenko A.S., Takidze L.T. Optimization of prediction of UC relapse and adjustment of adequate therapy in patient with ulcerative colitiss. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(2):65-71.

Corresponding author: Karina E. Mazovka, k.mazovka@gmail.com.

Введение

Результаты эпидемиологических исследований, проводимых на протяжении последних лет, указывают на значительный рост гастроэнтерологических заболеваний, в частности язвенного колита (ЯК). Социальная значимость данной проблемы связана с тем, что основной контингент больных ЯК представлен лицами молодого возраста, агрессивностью течения, потерей трудоспособности и ранней инвалидизацией [1, 2].

За последние несколько лет достигнут значительный прогресс в диагностике данных заболеваний, значительно сокращены сроки от момента появления первых симптомов до момента постановки диагноза. Значительная роль принадлежит Российскому Обществу по изучению воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). В научных целях и на практике возможно использование многочисленных индексов активности заболевания [2, 3, 4]. Однако подавляющее большинство учитывают либо клиническую активность, либо эндоскопическую или их комбинацию без учета гистологической активности. Наряду с этим внимания требует факт отсутствия единого подхода в оценке активности патологии среди гастроэнтерологов и колопроктологов. Это свидетельствует о необходимости унифицированного подхода в отношении прогноза тяжести течения ВЗК, риска развития рецидива, персонализированного подбора лекарственной терапии и указывает на актуальность проводимого исследования.

До настоящего времени этиология заболевания установлена не была. Механизмы формирования воспаления в кишечнике при ЯК остаются неизученными полностью. Одним из патогенетических механизмов ЯК является нарушение равновесия между провоспалительными, противовоспалительными матриксными металлопротеиназами (ММП) и тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (ТИМП), что ведет к развитию воспаления, образованию эрозивно-язвенных дефектов [5]. Кроме того, ММП играют важную роль не только в развитии воспаления, но и репарации.

Активность ММП и их ингибиторов недостаточно исследованы при ЯК, о чем свидетельствует малочисленное количество публикаций, что и обуславливает потребность в исследовании данных показателей при изучаемой патологии.

Цель исследования – совершенствование оценки активности язвенного колита и возможности прогнозирования развития рецидива заболевания, а также подбора адекватной терапии.

Материалы и методы

Все участники подписали форму информированного согласия для участия в научном исследовании, которое проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской Декларации. В исследование включено 90 человек: пациенты с ЯК (70 человек с рецидивом ЯК, из них 32 женщины и 38 мужчин в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст $40,95 \pm 11,9$ лет) и 20 здоровых добровольцев (10 женщин, 10 мужчин, средний возраст $37,4 \pm 11,2$ лет), сопоставимых с характеристиками основной группы. Больные из первой группы были распределены в подгруппы в зависимости от тяжести течения ЯК и 12-недельной терапии, которая была рекомендована в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению язвенного колита. В ходе проводимого исследования выполнялся сбор клинико-анамнестических данных в соответствии с разработанной индивидуальной регистрационной картой, проводились лабораторно-инструментальные исследования (общий анализ крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, копрограмма, микробиологический анализ кала, анализ кала на яйца глист и простейших, исследование кала на *Clostridioides difficile* (токсины А и В), количественное исследование фекального кальпротектина, эхографическое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, илеоколоноскопия, морфологическое исследование колонобиоптатов, которое включало дополнительное исследование - оценку экспрессии ММП-9 и ТИМП-1 в слизистой оболочке (СО) толстой кишки (сигмовидной и прямой кишки). Экспрессию ММП-9 и ТИМП-1 в СО толстой кишки оценивали иммуногистохимическим методом (от 0 до 4 баллов) полуколичественно с использованием поликлональных кроличьих антител к ММП-9 и моноклональных мышинных антител к ТИМП-1 (фирма Dako, Дания). Через 12 недель выполнялся контроль проведенной базисной терапии, который включал повторное клиническое и лабораторно-инструментальное исследования. Оценка клинических, эндоскопических, гистологических индексов и шкал активности ЯК проводилась до начала терапии и через 12 недель.

По результатам клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных выполнен подсчет активности ЯК на основании клинических, эндоскопических и гистологических индексов активности ЯК: шкала Truelove-Witts, индекс Powell-Tuck, индекс Rachmilewitz, эндоскопические индексы (Rachmilewitz, эндоскопические признаки активности ЯК (ЭПАЯК)), комбинированный индекс клиники Мэйо и индекс гистологической активности.

Клинические проявления ЯК оценивали с использованием шкалы Truelove-Witts (1955) [6], индекса Powell-Tuck (1978) [7], индекса клинической активности Rachmilewitz (1989) [8] и комбинированного индекса клиники Мэйо [9].

На основании шкалы Truelove-Witts выполнена оценка клинических и лабораторных данных: частота стула, ректальное кровотечение, температура, частота пульса, гемоглобин (г/л), гематокрит (%), СОЭ (мм/ч), СРБ (мг/л), альбумин (г/л), потеря веса (%), что позволяло определить легкое, средне-тяжелое и тяжелое течение заболевания.

Общее состояние, физические признаки, кишечные и внекишечные проявления и температуру тела оценивали при подсчете индекса Powell-Tuck.

Индекс клинической активности Rachmilewitz состоит из клинических (частота стула, ректальное кровотечение, абдоминальная боль и спазмы в животе, температура тела, внекишечные проявления) и лабораторных данных (увеличение СОЭ и уменьшение гемоглобина) за 7 дней. Эндоскопические изменения ранжировались посредством эндоскопического индекса Rachmilewitz (1989) [10], который включает: светоотражающую зернистость, изменения сосудистого рисунка и ранимости СО толстой кишки (ТК), наложения (слизь, фибрин, экссудат, гной) и повреждения СОТК (эрозии и язвы). Эндоскопические признаки активности ЯК (ЭПАЯК) [11] учитывают следующие признаки: гиперемия, зернистость, отек, сосудистый рисунок, кровоточивость, эрозии, язвы, фибрин, гной (в просвете и на стенках). Они позволяют по набору признаков разграничить тяжесть эндоскопической картины атаки ЯК и выделить I степень (минимальную), II степень (умеренную) и III степень (высокую).

Для расчета полного индекса клиники Мэйо [12] применялись эндоскопические критерии индекса по Schroeder (гиперемия СОТК, изменение сосудистого рисунка при отсутствии контактной кровоточивости — минимальная степень активность; выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, контактная кровоточивость, эрозии — умеренная эндоскопическая активность; спонтанная кровоточивость СОТК, наличие изъязвлений — выраженная эндоскопическая активность).

Полный индекс клиники Мэйо — оценка частоты стула, наличие гематокезии, результаты эндоскопического исследования СОТК и общая врачебная оценка. Индекс гистологической активности (ИГА) основывался на наличии / отсутствии либо активного воспаления, хронического воспаления, деформации крипт.

Результаты

Проведенное исследование показателей экспрессии ММП-9 в СО сигмовидной и прямой кишки указывает на ее повышение и при легком Ме (Q0,25 – Q0,75) (3,0(2,0 – 3,0) / 3,0(3,0 – 3,0)), и при среднетяжелом Ме (Q0,25 – Q0,75) (3,0(3,0 – 3,0) / 3,0(3,0 – 3,0)), и при тяжелом Ме (Q0,25 – Q0,75) (4,0(3,0 – 4,0) течении. Экспрессия ТИМП-1 также увеличивается при всех формах ЯК, однако менее интенсивно, чем экспрессия ММП-9 (табл. 1).

При сравнении группы больных ЯК с группой здоровых добровольцев различия в уровнях экспрессии ММП-9 и ТИМП-1 в колонобиоптатах статистически значимы ($p < 0,001$) для всех групп пациентов по тяжести течения заболевания. При анализе ММП-9 и ТИМП-1 в СО прямой и сигмовидной кишки у пациентов с различной степенью тяжести ЯК более значимые статистические различия были выявлены при сравнении экспрессии ММП-9 в прямой кишке ($p = 0,02$). Были выявлены статистически значимые различия экспрессии ММП-9 в СО прямой кишки в группе больных ЯК с тяжелой степенью тяжести в отличии от средней и легкой степени тяжести (критерий Манна-Уитни, $p = 0,006$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при невозможности забора биопсийного материала из всех отделов толстого кишечника оценка экспрессии ММП-9 и ТИМП-1 в СО прямой кишки дает возможность оценить тяжесть атаки ЯК. Результаты исследования показали, что экспрессия ММП-9 в колонобиоптатах возрастает по мере тяжести тканевого воспаления у пациентов с ЯК.

На основании проведенного анализа выполнено определение диагностической значимости таких показателей, как экспрессия ММП-9 и ТИМП-1 в СО сигмовидной и прямой кишки. С этой целью были построены модели логистической регрессии и проанализированы ROC-кривые, которые позволили оценить чувствительность и специфичность используемого метода. Построена модель логистической регрессии, для которой был выбран показатель экспрессии ММП-9 (общая) в прямой кишке у пациентов ЯК в стадии обострения. Чувствительность и специфичность метода при использовании этого показателя составили 92 % и 99 %, соответственно.

Установлено, что повышение экспрессии ММП-9 в СО прямой кишке на 1 балл ведет к увеличению в 1,7 раза вероятности выявления и постановки диагноза ЯК ($p < 0,0001$) (табл. 2).

На базе математической модели разработана формула для расчета вероятности развития рецидива ЯК с использованием показателя экспрессии ММП-9 в СО прямой кишки, на основа-

Таблица 1

Активность ММП-9 и ТИМП-1 в СОТК у больных ЯК в зависимости от тяжести течения заболевания (индекс Мэйо)

Показатель	ЯК, обострение			Здоровые до- бровольцы, n=15	Р (критерий Краскала – Уоллиса)	p ₀	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	p ₅	p ₆
	Лег. течение, n=10	Сред.тяж. течение, n=47	Тяж. течение, n=13									
	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})								
Сигмовидная кишка												
ММП-9	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (3,0-3,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,0 (0,0-0,0)	< 0,0001	0,09	1,00	1,00	0,0044	1,00	< 0,0001	< 0,0001
ТИМП-1	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-4,0)	0,0 (0,0-0,0)	< 0,0001	0,42	1,00	1,00	0,0019	1,00	< 0,0001	< 0,0001
Прямая кишка												
ММП-9	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (3,0-3,0)	4,0 (3,0-4,0)	0,0 (0,0-0,0)	< 0,0001	0,006	1,00	1,00	0,0023	1,00	< 0,0001	< 0,0001
ТИМП-1	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	3,0 (3,0-3,0)	0,0 (0,0-0,0)	< 0,0001	0,10	1,00	1,00	0,0006	1,00	< 0,0001	< 0,0001

Примечание:

P₀ — критерий Манна-Уитни: парные сравнения группы больных ЯК, тяжелое течение и группой ЯК среднетяжелое и легкое течение, стадия обострения;
P₁ — парные сравнения группы больных ЯК, легкое течение, стадия обострения с группой больных ЯК, среднетяжелое течение, стадия обострения;
P₂ — парные сравнения группы больных с ЯК, легкое течение, стадия обострения с группой больных ЯК, тяжелое течение, стадия обострения;
P₃ — парные сравнения группы больных с ЯК, легкое течение, стадия обострения со здоровыми добровольцами;
P₄ — парные сравнения группы больных с ЯК, среднетяжелое течение, стадия обострения с группой больных ЯК, тяжелое течение, стадия обострения;
P₅ — парные сравнения группы больных ЯК, среднетяжелое течение, стадия обострения со здоровыми добровольцами;
P₆ — парные сравнения группы больных с ЯК, тяжелое течение, стадии обострения со здоровыми добровольцами.

Таблица 2

Коэффициенты модели для определения рецидива ЯК

Показатель	OR (Отношение шансов)	95 % ДИ	p
ММП-9 общая (прямая кишка)	1,72	[1,32; 2,24]	< 0,0001

нии которой можно сделать заключение о том, что показатели экспрессии ММП-9 в СО прямой кишки 3 и 4 балла соответствуют рецидиву ЯК¹.

Наряду с этим был выполнен анализ на основании подсчета результатов 7 различных индексов активности ЯК. Рассчитаны прогностические коэффициенты для каждого, что позволило рассчитать модель прогнозирования низкой эффективности лечения базисными препаратами (табл. 3).

Полученные результаты исследования указывают на то, что на основании клинических индексов Truelove-Witts, Powell-Tuck, Rachmilewitz, эндоскопических индексы Rachmilewitz, полного индекса Мэйо, эндоскопических признаков активности ЯК и ИГА можно спрогнозировать эффективность предполагаемой базисной терапии и возможность раннего назначения генно-инженерной биологической терапии.

Алгоритм оценки эффективности базисной терапии у пациентов ЯК

1. Рассчитать клинические индексы Truelove-Witts, Powell-Tuck, Rachmilewitz, эндоскопические индексы Rachmilewitz, полный индекс Мэйо, эндоскопические признаки активности ЯК и ИГА.
2. Полученные баллы или степени активности пересчитать в соответствии с рангами (табл. 4, 5).
3. Суммировать коэффициенты соответствующих рангов, алгебраическая сумма прогностических коэффициентов указывает на диагностический порог, который позволяет установить эффективность предстоящей терапии пациента.

Для определения диагностического порога, по которому можно судить об эффективности

Таблица 3

Прогностические коэффициенты рангов индексов активности ЯК

Индексы активности ЯК	Прогностический коэффициент	
	Признак присутствует	Признак отсутствует
ЭИ Rachmilewitz		
1	0	0,2
2	-5,2	4,5
3	5,5	-5,4
ЭПАЯК		
1	0	0,3
2	-1,1	2,9
3	5,0	-1,4
Шкала Truelove-Witts		
1	0	0,6
2	-1,6	2,2
3	5,9	-2,3
Индекс Powell-Tuck		
1	0	0,2
2	0	2,8
3	2,3	0
Индекс Rachmilewitz клинический		
1	0	3,6
2	-1,6	0,4
3	8,3	-5,7
ИГА		
1	0	0,1
2	-1,9	1,3
3	1,5	-2,1
Индекс Мэйо		
1	0	0,5
2	-1,7	2,6
3	5,9	-2,3

¹ Мазовка К.Е. Клинико-патогенетическое значение маркеров системы протеолиза у больных язвенным колитом: дисс. ... канд. мед. наук; 14.01.14. Ростов-на-Дону, 2014; 68-69, 83.

Таблица 4

Оценка ранга индексов активности ЯК

Индекс	Ранг		
	1	2	3
КИ Truelove-Witts	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
КИ Powell-Tuck	3-5	6-10	Больше 11
КИ Rachmilewitz	5-10	11-15	Больше 16
ЭИ Rachmilewitz	0-4	5-8	9-12
ЭПАЯК	1 степень	2 степень	3 степень
Индекс Мэйо	3-5	6-10	11-12
ИГА	0-3	4-6	7-9

Примечание: ЭИ — эндоскопический индекс, КИ — клинический индекс, ИГА — индекс гистологической активности.

планируемой терапии проведен ROC анализа. Установлено, что значение коэффициента $\geq 0,6$, указывает на низкую эффективность базисной терапии (чувствительность 87,5 %, специфичность 94,4 %, ($p < 0,0001$)). Значение $\leq 0,6$ указывает на низкую вероятность неэффективности базисной терапии.

Таблица 5

Оценка прогностического коэффициента по ранговым группам

Индексы активности ЯК	Коэффициент
Шкала Truelove-Witts	
1	0
2	-2,3
3	7,5
Индекс Powell-Tuck	
1	0
2	-5,6
3	2,5
Индекс Rachmilewitz клинический	
0	0
1	-7,1
2	2,1
3	8,1
Индекс Rachmilewitz эндоскопический	
1	0
2	-5,3
3	5,8
ЭПАЯК	
1	0
2	-2,7
3	7,5
Индекс Мэйо	
1	0
2	-2,4
3	7,5
ИГА	
1	0
2	-2,4
3	2,3

Обсуждение

Результаты, полученные в ходе исследования, расширяют представление о механизмах формирования воспаления при ЯК и указывают на возможность их использования в прогнозировании рецидива ЯК посредством оценки экспрессии ММП-9 в СО прямой кишки, что позволит скорректировать / усилить терапию текущего заболевания, а возможность использования алгоритма прогноза эффективности терапии ЯК обеспечивает персонализированный подход к выбору адекватного лечения. Данная методика позволяет повысить результативность проводимой терапии, снизить количество повторных госпитализаций и случаев оперативного лечения, избежать ранней инвалидизации пациентов трудоспособного возраста.

Выводы

1. Установлено, что риск развития обострения ЯК увеличивается в 1,7 раза при повышении экспрессии ММП-9 в прямой кишке на 1 балл при оценке иммуногистохимическим методом с очень высокой статистической вероятностью ($p < 0,0001$). Экспрессия ММП-9 в СО прямой кишки ≥ 3 баллов свидетельствует об увеличении риска развития рецидива ЯК (чувствительность 92 % и специфичность 99 %).

2. Предложен персонализированный алгоритм прогноза эффективности терапии ЯК: значение коэффициента $\geq 0,6$ - низкая эффективность базисной терапии (чувствительность 87,5%, специфичность — 94,4 % ($p < 0,0001$)), $\leq 0,6$ — низкая вероятность неэффективности базисной терапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2).
2. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011;365:1713-1725. <https://doi.org/10.1056/NEJM-ra1102942>
3. Рахимова О.Ю., Юрков М.Ю., Митрофанова И.П., Пайзуллаева З.К., под ред. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. *Воспалительные заболевания кишечника. Руководство по гастроэнтерологии*. Москва, 2010.
4. Каграманова А. В., Михайлова С. Ф., Князев О. В., Фадеева Н.А., Лищинская А.А., Парфенов А.И. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Терапия*. 2017;4(14):107-118. eLIBRARY ID: 29771052
5. Ravi A, Garg P, Sitaraman S.V. Matrix Metalloproteinases in IBD: boon or bane? *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(1):97-107. <https://doi.org/10.1002/ibd.20011>
6. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br. Med. J.* 1955; 2(4947):1041-1048. [https://doi.org/10.1016/s1578-1550\(09\)71172-6](https://doi.org/10.1016/s1578-1550(09)71172-6).
7. Huber S. *New insights into inflammatory bowel disease* – 1st ed. – InTech, 2016; 264. URL: <https://www.intechopen.com/books/new-insights-into-inflammatory-bowel-disease> (date of access 12.08.2019). – Electronic text.
8. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, et al. Non-classical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J. Clin. Invest.* 2004;113(10):1490-7. <https://doi.org/10.1172/JCI19836>.
9. Sanchez-Muñoz F., Dominguez-Lopez, A., Yamamoto-Furusho J. K. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(27):4280-4288 <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4280>.
10. Rachmilewitz, D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989;298 (6666):82-86. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6666.82>.
11. Левитан М. Х., Федоров В. Д., Капуллер Л. Л. *Неспецифические колиты*. Москва. Медицина. 1980:
12. 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;317(26) 1625-1629. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>.

Информация об авторах

Ткачев Александр Васильевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный гастроэнтеролог Минздрава РО, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-5554-7084 E-mail: tkachev@aanet.ru.

Мазовка Карина Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-0436-6208 E-mail: k.mazovka@gmail.com.

Мкртчян Лилит Срапионовна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-1820-4488 E-mail: lilit268@rambler.ru

Макаренко Артем Сергеевич, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: dr-makarenko@mail.ru.

Такидзе Лия Тамазовна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: liyatakidze@mail.ru.

Information about the authors

Alexander V. Tkachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., head of propaedeutics of internal disease, Rostov State Medical University, Chief gastroenterologist of Ministry of Health of Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-5554-7084 E-mail: tkachev@aanet.ru.

Karina E. Mazovka, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of department of propaedeutics of internal disease, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-0436-6208 E-mail: k.mazovka@gmail.com.

Lilit S. Mkrtchyan, Assistant Professor of department of propaedeutics of internal disease, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-1820-4488 E-mail: lilit268@rambler.ru.

Artem S. Makarenko, Assistant Professor of department of propaedeutics of internal disease, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. Email: dr-makarenko@mail.ru.

Liya T. Takidze, Assistant Professor of department of propaedeutics of internal disease, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. Email: liyatakidze@mail.ru.