

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-40-46  
УДК 616.34-002-085:615.357.015.13



# Оценка клинической эффективности преднизолона в лечении воспалительных заболеваний кишечника при разных способах дозирования

О.П. Алексеева<sup>1,\*</sup>, С.В. Криштопенко<sup>1</sup>, А.А. Алексеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

**Цель исследования:** исследовать клиническую эффективность двух способов дозирования преднизолона (в мг и мг/кг) для индукции ремиссии у больных язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) с использованием технологии построения и оценки функции эффективности (зависимости «доза — эффект»).

**Материалы и методы.** В исследование включены 86 больных с активным заболеванием средней и тяжелой степени (61 — с ЯК, 25 — с БК) в возрасте от 18 до 65 лет. Для индукции ремиссии в качестве первого курса терапии всем пациентам назначали преднизолон в начальной дозе от 30 до 60 мг/сутки с последующим снижением. Эффект терапии оценивали на момент полной отмены преднизолона с использованием общепринятых критериев оценки клинической ремиссии. Проводили анализ двух функций эффективности: первая — при дозировании преднизолона в мг и вторая при расчете дозы в мг/кг веса пациента. Масса тела пациентов колебалась от 41 до 98 кг. Построение функции эффективности (зависимости «доза — эффект») для преднизолона проводилось по оригинальной методике, смысл которой заключается в адекватном статистическом преобразовании исходных клинических данных, получаемых в виде количественного выражения примененной совокупности доз и зарегистрированных альтернативных ответов, установленных по критериям конечной точки, в наглядный график, по которому возможно проведение аналитических оценок. Оценка среднего значения в каждой точке определялась на основе метода ядерной оценки регрессии. Достоверность различий вычислялась на основе *t*-критерия Стьюдента.

**Результаты.** Построены два графика «доза — эффект» преднизолона в мг и в мг/кг массы тела. Оптимальная клинически эффективная доза (ОКЭД) при расчете в мг/кг составила  $0,70 \pm 0,01$  ( $0,68 \div 0,72$ ) мг/кг с соответствующим эффектом  $79,25 \pm 6,26$  ( $66,62 \div 91,88$ ) %. При наложении двух графиков в мг и в мг/кг веса показано, что при назначении начальной дозы 40 мг без учета массы тела пациента эффект терапии будет на 25 % ниже. Назначение дозы 60 мг в сутки без учета массы будет оптимальным для пациентов с массой тела 85–90 кг. При более низкой массе тела клинический эффект не уменьшится, однако вероятность появления побочных эффектов преднизолона следует ожидать пропорциональной уменьшению массы тела.

**Заключение.** Проведено сравнение клинической эффективности двух способов дозирования преднизолона (в мг и в мг/кг) у больных ЯК и БК при первом индукционном курсе. Анализ зависимости «доза — эффект» позволил доказать достоверную связь массы тела пациентов с клиническим эффектом преднизолона у больных ЯК и БК. Установлена оптимальная клинически эффективная доза преднизолона у больных ЯК и БК при первом индукционном курсе, равная 0,70 мг/кг, которая может быть рекомендована к применению в клинической практике для назначения индивидуальных доз.

**Ключевые слова:** язвенный колит, болезнь Крона, преднизолон, функция эффективности, расчет дозы

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Алексеева О.П., Криштопенко С.В., Алексеева А.А. Оценка клинической эффективности преднизолона в лечении воспалительных заболеваний кишечника при разных способах дозирования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):40–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-40-46>

## Evaluation of the Clinical Efficacy of Prednisolone in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases with Different Dosage Methods

Olga P. Alekseeva<sup>1,\*</sup>, Sergey V. Krishtopenko<sup>1</sup>, Anastasia A. Alekseeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>2</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Aim:** to investigate the clinical efficacy of two methods of oral dosing of prednisolone (in mg and mg/kg) for the induction of remission for patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) using the technology of constructing and evaluating the effectiveness function (dose-effect relationship).

**Material and methods.** In this study were included 86 patients aged from 18 to 65 years with moderate or severe active inflammatory bowel disease (61 — UC, 25 — CD). All patients were treated with prednisolone at an initial daily dose from 30 to 60 mg with a subsequent tapering of dose. The clinical response to treatment was evaluated at the time of complete withdrawal of prednisolone using the generally accepted criteria. Two efficiency functions were constructed, compared and analyzed: the first — at the initial dosage of prednisolone in mg and the second calculating the dose in mg/kg of patient weight. The patients' body weight ranged from 41 to 98 kg. The "dose-effect" relationship for prednisolone was constructed with statistical transformation of the baseline clinical data and a quantitative expression of the actual doses and alternative responses into a graph of the effectiveness function. The mean value at each point was estimated based on the regression kernel scoring method.

**Results.** Two graphs of the "dose-effect" of prednisolone in mg and mg/kg of patient weight were constructed. The optimal clinically effective dose (OCED) when calculated in mg/kg of weight was  $0.70 \pm 0.01$  ( $0.68 \div 0.72$ ) mg/kg with the corresponding effect  $79.25 \pm 6.26$  ( $66.62 \div 91.88$ ) %. When two graphs in mg and mg / kg of weight were superimposed, it is shown that when an initial dose of 40 mg is prescribed without taking into account the patient's weight, the effect of therapy will be 25 % lower. Prescribing a dose of 60 mg per day without weight will be optimal for patients with a body weight of 85–90 kg. With a lower body weight, the clinical effect will not decrease, but the likelihood of recognized side effects of prednisolone should be expected in proportion to the decrease in body weight.

**Conclusion.** The clinical efficacy of two methods of prednisolone dosing (mg and mg/kg) for patients with IBD during the first induction course was compared.

Using a new technology for constructing and evaluating the effectiveness function (dose-effect relationship) allowed us to prove a reliable relationship between the body weight of patients with the clinical effect of prednisolone in patients with UC and CD. Based on the analysis of the dose-effect relationship, the optimal clinically effective dose of prednisolone for patients with UC and CD during the first induction course was established, equal to 0.70 mg/kg, which can be recommended for use in clinical practice for calculating individual doses.

**Key words:** ulcerative colitis, Crohn's disease, prednisolone, efficiency function, dose calculation

**Conflict of interest:** the authors declare of no conflict of interest.

**For citation:** Alekseeva O.P., Krishtopenko S.V., Alekseeva A.A. Evaluation of the Clinical Efficacy of Prednisolone in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases with Different Dosage Methods. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):40–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-40-46>

## Введение

Системные кортикостероиды короткого действия, преднизолон и метилпреднизолон (КС), остаются рекомендуемой терапией для индукции ремиссии у пациентов с активными воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК): язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) — средней степени тяжести, которые не отвечают на лечение препаратами 5-АСК, и для быстрого купирования симптомов у тяжелых больных [1–4].

В клинических рекомендациях по лечению ЯК и БК при расчете дозы КС использованы различные подходы. Вариабельность практических рекомендаций по расчету дозы КС представляет трудности для выбора правильного решения на практике.

Так, руководство Великобритании рекомендует у больных ЯК средней и тяжелой степени и у больных БК легкой и средней степени, которые не реагировали на месалазин в течение 2–4 недель, прием пероральных кортикостероидов в начальной фиксированной дозе 40 мг преднизолона в день с последующим снижением на 5 мг с еженедельными интервалами, что отвечает 8-недельному курсу [2, 5].

В Европейских клинических рекомендациях [1] и рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации [6] указана такая же начальная

доза преднизолона для приема внутрь у больных активным ЯК средней степени. Подчеркивается, что назначение КС гастроэнтерологом должно быть в минимальной эффективной дозировке с постепенным снижением на 5 мг в неделю в течение необходимого периода. Следует избегать быстрого снижения назначенной дозы, слишком короткого курса лечения (<3 недель) и назначения неэффективной дозы преднизолона (<15 мг в день).

В клинических рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологов пациентам с активным ЯК и БК рекомендованы дозы перорального преднизолона 40–60 мг в день. Также могут назначаться дозы 1 мг/кг веса больного, но не более 60 мг в сутки [7, 8].

В практических клинических рекомендациях Итальянской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника традиционные пероральные кортикостероиды рассматриваются к применению в случаях неэффективности или непереносимости лечения топическими КС или для достижения быстрого облегчения симптомов при активном левостороннем и тотальном ЯК средней тяжести в дозе 40–60 мг преднизолона, при БК илеоцекальной локализации легкой и средней степени

в дозе 40–60 мг в сутки или 1 мг/кг веса пациента в качестве первой линии терапии. При тяжелой степени ЯК и БК лечение рекомендовано начинать с внутривенного введения КС — метилпреднизолона в дозе 0,75–1 мг/кг с переходом на прием внутрь 48 мг в сутки (60 мг преднизолона) и снижением на 4–8 мг в неделю до полной отмены [4].

В Российских клинических рекомендациях по лечению ЯК и БК, опубликованных в 2017 году, доза системных КС колеблется от 40 до 75 мг перорально в зависимости от локализации и степени тяжести. При тяжелой степени рекомендовано начинать с внутривенного введения 75 мг с переходом при клиническом ответе на эквивалентные дозы внутрь [9, 10]. В Российских клинических рекомендациях 2020 года при левостороннем и тотальном ЯК средней степени и неэффективности месалазина, системном воспалении преднизолон назначается в дозе 1 мг/кг веса пациента. При тяжелом ЯК любой локализации доза увеличивается до 1,5–2 мг/кг [11]. При БК также предложен расчет дозы преднизолона на массу тела больного от 0,75 до 2 мг/кг. При тяжелом поражении рекомендовано начинать с внутривенного введения с переходом на прием внутрь [12].

Сравнение эффективности применения у больных ЯК и БК пероральных КС в мг и с учетом массы тела в мг/кг никогда не проводилось.

### Цель

Исследовать клиническую эффективность двух способов дозирования преднизолона (в мг и в мг/кг) для индукции ремиссии у больных язвенным колитом и болезнью Крона с использованием технологии построения и оценки функции эффективности (зависимости «доза — эффект»).

### Материалы и методы

В исследование включены 86 больных (из них 61 — с ЯК и 25 — с БК) в возрасте от 18 до 65 лет, 44 мужчины и 42 женщины, которым был назначен преднизолон в качестве первого курса терапии в связи с активным заболеванием. 43 больным (50 %) с острым течением болезни преднизолон назначали без предшествующей терапии, 43 пациента (50 %) получали КС в связи с неэффективностью препаратов месалазина. Больным проводилось полное клиническое обследование и лечение в условиях гастроэнтерологического стационара (городская больница № 13 и областная клиническая больница им. Н.А. Семашко г. Нижнего Новгорода) с последующим амбулаторным наблюдением. Диагноз язвенного колита и болезни Крона был выставлен в соответствии с международными и российскими рекомендациями обследования больных с учетом клинической картины, результатов лабораторного, эндоскопического и морфологического обследования при исключении кишечных инфекций [4–6, 11, 12]. Тяжесть атаки язвенного колита оценивалась

по количественному индексу клинической активности Майо. Тяжесть болезни Крона устанавливалась с использованием индекса активности болезни Крона (ИАБК). Такая оценка тяжести ВЗК является общепринятой при проведении клинических исследований [13, 14].

48 (78,7 %) больных ЯК имели тотальное поражение толстой кишки, левостороннее было у 13 (21,3 %). При БК 10 (40,0 %) пациентов наблюдались с терминальным илеитом, 8 (32,0 %) — с колитом, 7 (28,0 %) — с илеоколитом. В исследование были включены больные только с воспалительной формой БК и неосложненным течением болезни. Большинство больных имело острое течение заболевания: ЯК — 24 (39,3 %) и БК — 19 (76,0 %). Среди больных ЯК преобладали тяжелые формы — 46 (75,4 %), 15 (24,5 %) имели среднюю тяжесть болезни. У 21 пациента БК (84,0 %) диагностирована средняя тяжесть болезни, 4 пациента были тяжелыми. Оценка активности болезни, клинического ответа, клинической ремиссии проводилась на момент начала приема КС, через две недели приема и после окончания курса терапии.

Преднизолон был назначен в дозах от 30 до 60 мг внутрь. Выбор дозы проводился лечащими врачами в соответствии с их клинической практикой. У тяжелых больных лечение КС начинали с внутривенного введения с переходом на прием внутрь в той же дозе. При наличии клинического ответа через две недели дозу преднизолона снижали на 5 мг в неделю до полной отмены. При болезни Крона преднизолон назначали вместе с азатиоприном 2 мг/кг веса пациента. При достижении клинической ремиссии на момент завершения курса лечения больным ЯК назначали месалазин 2 г в сутки в качестве поддерживающей терапии. Больные БК продолжали прием азатиоприна 2 мг/кг веса в сутки.

Эффект лечения КС оценивали через 12 недель по общепринятым критериям по аналогии конечных точек стандартного клинического исследования. Конечной точкой было достижение клинической ремиссии [15]. Построение зависимости «доза — эффект» или в статистическом определении функции эффективности КС у больных проводилось по технологии, разработанной С.В. Криштопенко и соавт. [16]. Оценка среднего значения в каждой точке функции эффективности определяется по методу ядерной оценки регрессии как взвешенное среднее переменных отклика в фиксированной окрестности точки по принципу  $k$ -ближайших соседей на основе известного в непараметрической статистике ядра Епанечкова [17]. Достоверность различий вычислялись на основе  $t$ -критерия Стьюдента [18]. Смысл построения функции эффективности заключается в адекватном статистическом преобразовании исходных клинических данных в виде количественного выражения реально примененной совокупности доз и зарегистрированных альтернативных ответов

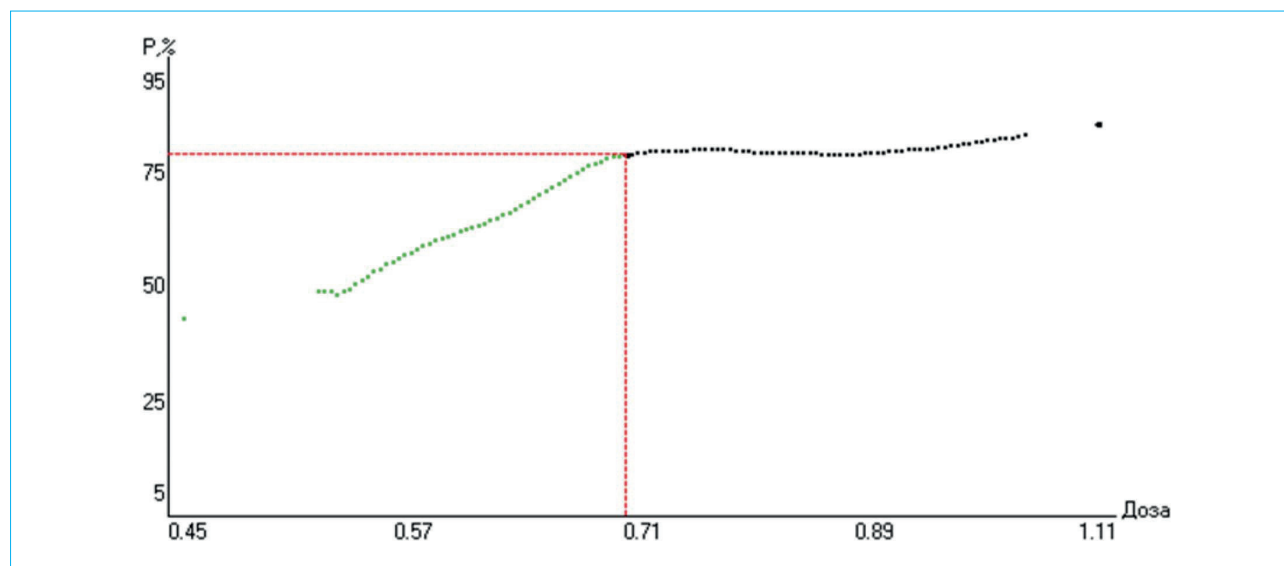


Рис. 1. Функция эффективности преднизолона у больных ЯК и БК на момент окончания первого курса лечения при дозировании в мг/кг (по оси абсцисс — доза в мг/кг; максимальная погрешность доз 25 %)

(0 или 1) в наглядный график, по которому возможно проведение аналитических оценок. Важной особенностью указанной технологии является количественная оценка итоговой погрешности выполнения исследования, основу которой составляют два ведущих фактора: индивидуальная чувствительность организма к лекарственному препарату и адекватный подбор с последующей оценкой параметров конечной точки.

По итогам выполненных исследований проводилось сравнение двух функций эффективности (зависимости «доза — эффект»): первая — при дозировании преднизолона в мг и вторая при дозировании в мг/кг веса пациента. Масса тела пациентов колебалась от 41 до 98 кг.

## Результаты

Какой режим выбрать? Дозу системных КС в мг или в мг/кг массы тела пациента? Для ответа на этот вопрос были построены две функции эффективности преднизолона.

Построение функции эффективности с расчетом дозы преднизолона в мг/кг массы тела представлено на рисунке 1.

На графике прослеживается начальная точка выхода функции эффективности на плато, статистически отражающая уровень насыщения признака, а клинически — величину максимально возможного эффекта препарата (в %). Эта точка получила название оптимальной клинически эффективной дозы (ОКЭД).

ОКЭД составила  $0,70 \pm 0,01$  ( $0,68 \div 0,72$ ) мг/кг с соответствующим эффектом  $79,25 \pm 6,26$  ( $66,62 \div 91,88$ ) %. Дальнейшее увеличение дозы в мг/кг не приводит к возрастанию эффекта, что свидетельствует о своеобразном насыщении признака клинического эффекта КС в данной точке на уровне

80 % с дальнейшим выходом функции эффективности на плато.

Клиническая интерпретация полученных результатов состоит в доказанной оптимальности назначения больным ЯК и БК лечебных доз преднизолона с учетом найденного показателя 0,70 мг/кг. К примеру, больным с массой тела 55–60 кг рекомендуется индивидуальная доза преднизолона 40 мг ( $0,70$  мг/кг  $\times$  56 кг), а больным с массой 85–90 кг — доза 60 мг ( $0,70$  мг/кг  $\times$  86 кг) для первого индукционного курса.

Для наглядности демонстрации клинических различий в дозировании преднизолона у больных ЯК и БК в мг и в мг/кг массы тела на рисунке 2 показано наложение двух функций эффективности при коэффициенте смещения доз в мг/кг 56,6 по оси абсцисс с целью сопоставления эффектов в заданных точках на оси ординат.

Анализ приведенных двух функций эффективности в сопоставленных точках 40 мг для функции (2) и  $0,70$  мг/кг  $\times$  56,6 = 40 мг/кг (по коэффициенту смещения) для функции (1) свидетельствует о том, что при назначении дозы 40 мг в сутки без учета массы тела пациентов эффект может снижаться до 25 %. Вместе с тем назначение дозы 60 мг в сутки без учета массы будет адекватным только для пациентов с массой тела 85–90 кг. При назначении индивидуальной дозы 60 мг пациентам с массой тела ниже 85 кг клинический эффект, естественно, не уменьшится, однако появление побочных эффектов преднизолона следует ожидать пропорционально уменьшению массы тела.

## Обсуждение

Рекомендуемые в настоящее время пероральные дозы системных кортикостероидов при БК были получены из популяционных исследований [19,



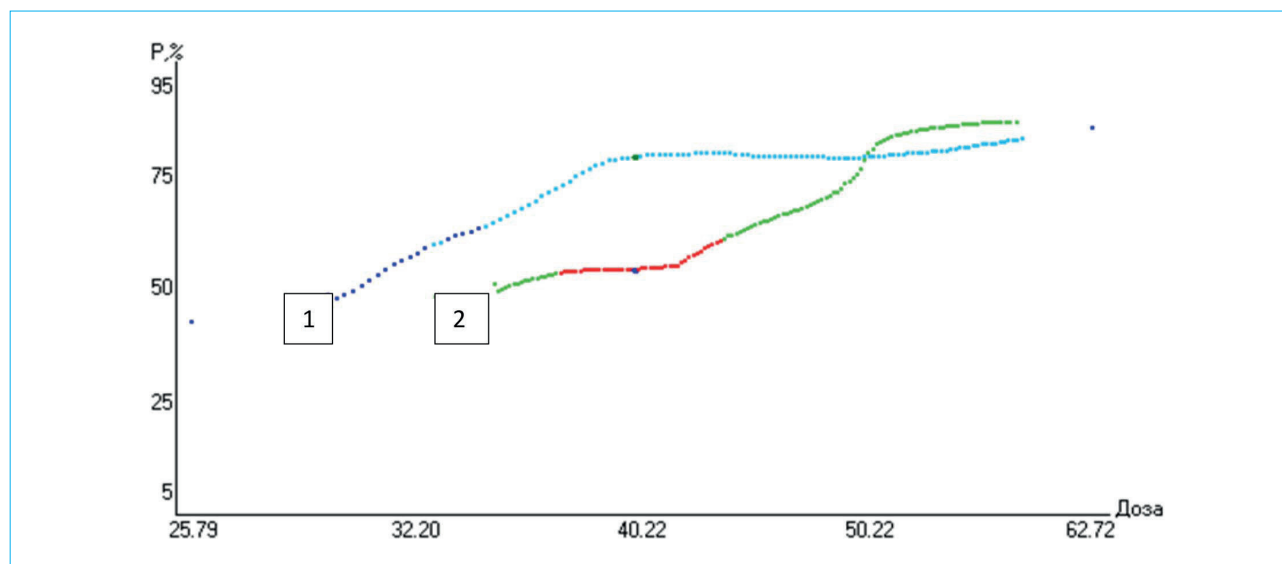


Рис. 2. Функции эффективности преднизолона у больных ЯК и БК на момент окончания первого курса лечения при дозировании в мг/кг (1) и в мг (2) (по оси абсцисс — доза в мг для функции (2) и в мг/кг × 56,6 для функции (1); максимальная погрешность доз 25 %)

20] и экстраполированы на использование при ЯК. При этом регрессионный метаанализ 32 исследований не продемонстрировал ответа на терапию метилпреднизолоном в дозе, превышающей 60 мг в день [21]. В Национальном американском кооперативном исследовании R.W. Summers и соавт. при БК [19] применяли преднизолон в начальной дозе 0,5–0,75 мг/кг/сут, что соответствовало дозам 40–60 мг/сут в Европейском исследовании H. Malchow и соавт. [20], где использовали метилпреднизолон в дозе 48 мг в день (эквивалентно 60 мг преднизолона). Принято считать, что доза 1 мг/кг массы тела более эффективна, чем 40–60 мг внутрь в пересчете на преднизолон. Но, например, в популяционном исследовании W.A. Faubion и соавт. [22] также использовали дозу 60 мг преднизолона перорально. При этом показатели ремиссии через 30 дней (58 %) были выше, чем при использовании дозы 1 мг/кг/сут, применявшейся в Копенгагенской когорте (48 %) [23]. Одно раннее исследование показало, что преднизолон в дозе 40 мг/сут был столь же эффективен, как и 60 мг/сут, в достижении клинической ремиссии при ЯК, вызывая при этом меньше побочных эффектов [24]. Вариабельность практических рекомендаций представляет собой барьер на пути выбора оптимального терапевтического лечения.

Способы дозирования лекарственных препаратов определяются на основе проведенных исследований, особенностей их фармакокинетики и фармакодинамики. В тех случаях, когда связь массы тела с клиническим эффектом доказана, используется способ дозирования в мг на кг массы тела.

Например, традиционно расчет лекарств для приема внутрь в мг/кг используется в педиатрии. Это связано прежде всего с тем, что вес

детей разного возраста резко различается и одна доза или узкий диапазон доз не может быть рекомендован. Кроме того, особенности организма детей значительно отличаются от взрослых, прежде всего по соотношению между вне- и внутриклеточной жидкостью. Так, внеклеточная жидкость у новорожденных составляет 45 %, а у взрослых — 15 % массы тела. У взрослых пациентов некоторые лекарственные препараты все же назначаются перорально в дозах с расчетом на кг массы тела. При тяжелых формах ЯК и БК системные кортикостероиды короткого действия рекомендовано вводить внутривенно с расчетом дозы на кг массы тела [4, 11, 12]. Внутривенное дозирование системных КС в мг/кг оправдано в связи с хорошо изученной фармакокинетикой [25], а также индивидуальным подходом к пациенту.

В связи с достаточно высокой биодоступностью системных кортикостероидов короткого действия (70–90 %) расчет доз в мг/кг, примененный в клинических исследованиях при внутривенном введении, был экстраполирован и на пероральный прием преднизолона.

Исследований разных способов перорального дозирования преднизолона с учетом массы тела у больных ЯК и БК, по данным литературы, до сих пор не проводилось [26].

## Выводы

1. Использование технологии построения и оценки функции эффективности (зависимости «доза — эффект») позволило доказать достоверную связь массы тела пациентов с клиническим эффектом разных доз преднизолона у больных ЯК и БК.

2. На основании анализа зависимости «доза — эффект» установлена оптимальная клинически эффективная доза преднизолона у больных ЯК и БК при первом индукционном курсе, равная 0,70 мг/кг, которая может быть рекомендована к применению в клинической практике для расчета индивидуальной дозы.

3. Сравнение клинической эффективности двух способов дозирования преднизолона (в мг и в мг/кг) у больных ЯК и БК при первом индукционном курсе доказало возможность избежать как снижения клинической эффективности до 25 %, так и появления побочных эффектов при дозировании с учетом массы тела.

## Литература / References

1. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U., et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J. Crohns Colitis*. 2017;11(7):769–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009
2. Barrett K., Saxena S., Pollok R. Using corticosteroids appropriately in inflammatory bowel disease: a guide for primary care. *Br J Gen Pract*. 2018;68(675):497–8. DOI: 10.3399/bjgp18X699341
3. Raine T., Bonovas S., Burisch J., Kucharzik T., Adamina M., Amese V., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab178
4. Ferretti F., Cannatelli R., Monico M.C., Macconi G., Ardizzone S. An Update on Current Pharmacotherapeutic Options for the Treatment of Ulcerative Colitis. *J Clin Med*. 2022;11(9):2302. DOI: 10.3390/jcm11092302
5. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T., Hendy P.A., Smith P.J., Limdi J.K., et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(S.3):s1–106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484
6. Ko C.W., Singh S., Feuerstein J.D., Falck-Ytter C., Falck-Ytter Y., Cross R.K., et al. American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):748–64. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.009
7. Kornbluth A., Sachar D.B. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501–23. DOI: 10.1038/ajg.2009.727
8. Lichtenstein G.R., Loftus E.V., Isaacs K.L., Regueiro M.D., Gerson L.B., Sands B.E. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517. DOI: 10.1038/ajg.2018.27
9. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017;1(59):6–30. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*. 2017;1(59):6–30 (In Russ.)].
10. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017;2(60):7–30. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Coloproctology*. 2017;2(60):7–30 (In Russ.)].
11. Язвенный колит. Министерство здравоохранения Российской Федерации клинические рекомендации, взрослые: К51, ID 193 (Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России), 2020. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193_1)
12. Болезнь Крона. Министерство здравоохранения Российской Федерации, клинические рекомендации, взрослые: К50, ID 176 (Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России), 2020. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/176\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/176_1)
13. 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):1625–9. DOI: 10.1056/NEJM198712243172603
14. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W., Kern F.Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439–44. DOI: 10.1016/0016-5085(79)90384
15. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.J., Geboes K., Hanauer S.B., Irvine E.J., et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.038
16. Криштопенко С.В., Тухов М.С., Попова Е.Б. Доза — эффект. М.: Медицина; 2008. [Krishtopenko S.V., Tikhov M.S., Popova E.B. The dose effect. Moscow: *Medicine Pub*; 2008 (In Russ.)].
17. Хардле В. Прикладная непараметрическая регрессия. Пер. с англ. М.: Мир; 1993. [Hardle V. Applied nonparametric regression (Translated from English). Moscow: *Mir*; 1993 (In Russ.)].
18. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа; 1990. [Lakin G.F. Biometry. Moscow: Higher School, 1990 (In Russ.)].
19. Summers R.W., Switz D.M., Sessions J.T. Jr., Beckett J.M., Best W.R., Kern F. Jr., Singleton J.W. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt 2): 847–69.
20. Malchow H., Ewe K., Brandes J.W., Goebell H., Ehms H., Sommer H., Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86(2):249–66.
21. Turner D., Walsh C.M., Steinhart A.H., Griffiths A.M. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):103–10. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.033
22. Faubion W.A. Jr., Loftus E.V.Jr., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Sandborn W.J. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121(2):255–60. DOI: 10.1053/gast.2001.26279
23. Munkholm P., Langholz E., Davidsen M., Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*; 1994;35(3):360–2. DOI: 10.1136/gut.35.3.360
24. Baron J.H., Connell A.M., Kanaghinis T.G., Leonard-Jones J.E., Jones A.F. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J*. 1962;2(5302):441–3. DOI: 10.1136/bmj.2.5302.441
25. Pickup M.E. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin Pharmacokinet*. 1979;4(2):111–28. DOI: 10.2165/00003088-197904020-00004
26. Teshima C., Fedorak R.N. Are there differences in type, dosage, and method of administration for the systemic steroids in IBD treatment? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(S.2):S216–8. DOI: 10.1002/ibd.20728

**Сведения об авторах**

**Алексеева Ольга Поликарповна\*** — доктор медицинских наук, профессор; руководитель гастроэнтерологического центра ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко».  
Контактная информация: al\_op@mail.ru;  
603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

**Криштопенко Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко».  
Контактная информация: kr\_sv@mail.ru;  
603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7038-3578>

**Алексеева Анастасия Алексеевна** — ординатор 2-го года кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: anastasyalekseeva1998@mail.ru;  
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-6436>

**Information about the authors**

**Olga P. Alekseeva\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Gastroenterological Center of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko.  
Contact information: al\_op@mail.ru;  
603093, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

**Sergey V. Krishtopenko** — Dr. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko.  
Contact information: kr\_sv@mail.ru;  
603093, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7038-3578>

**Anastasia A. Alekseeva** — clinical resident (2-nd year) of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogradalik, Privolzhsky Research Medical University.  
Contact information: anastasyalekseeva1998@mail.ru;  
603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-6436>

Поступила: 03.08.2022 Принята: 15.09.2022 Опубликована: 30.12.2022  
Submitted: 03.08.2022 Accepted: 15.09.2022 Published: 30.12.2022

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author