

Эффективность препаратов месалазина у больных язвенным колитом с трофологическими нарушениями

А. В. Королёв, О. С. Шифрин, О. З. Охлобыстина,
Л. Н. Андросова, Ю. О. Сидорина

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Efficacy of mesalazine at ulcerative colitis with nutritional failure

A.V. Korolyov, O.S. Shifrin, O.Z. Okhlobystina, L.N. Androsova, Yu.O. Sidorina

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty and Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Уточнить связь между состоянием трофологического статуса, тяжестью обострения у больных язвенным колитом (ЯК) и эффективностью использования препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) для достижения клинической ремиссии.

Основные положения. Состояние трофологического статуса, безусловно, влияет на течение хронических заболеваний, в том числе и ЯК. В случаях дефицита питания при обострении ЯК у больных отмечается увеличение времени достижения ремиссии, более длинный койко-день. Избыточное же питание, вероятно, также может вызывать утяжеление течения ЯК, поскольку влияет на значимые звенья патогенеза. В данной статье обсуждается возможная связь между состоянием трофологического статуса и достижением клинической ремиссии, а также между трофологической недостаточностью

Aim of investigation. To specify relation between trophological status, severity of relapse of ulcerative colitis (UC) and efficacy of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) for achievement of clinical remission.

Summary. Nutritional status plays important role for body recovery at relapse of chronic diseases, including UC. At patients with nutritional failure remission achievement time becomes longer, bed-stay duration is increased. On the other hand, overweight patients often have more severe course of UC, as it affects important pathogenic processes. This article discusses possible links between trophological status and achievement of clinical remission, as well as between nutritional failure at UC and efficacy of mesalazine monotherapy.

Conclusion. More severe course of UC, long bed-stay, lower mesalazine efficacy are marked at patients with nutritional failure in comparison with those scores at patients with normal trophological status. At over-

Шифрин Олег Самуилович – доктор медицинских наук, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Shifrin Oleg S – MD, PhD head of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH N 2 State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Королёв Александр Владимирович – заочный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, УКБ № 2. Контактная информация: akorolew7@ya.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская д. 1, стр. 1

Korolyov Aleksandr V – extramural post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», doctor of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH N2. Contact information: akorolew7@ya.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

у больных ЯК и эффективностью монотерапии месалазином у данной категории пациентов.

Заключение. Более тяжелое течение ЯК, длинный койко-день, менее эффективная терапия препаратами месалазина отмечаются у больных с трофологической недостаточностью по сравнению с такими показателями у пациентов с нормальным трофологическим статусом. У больных с избыточным питанием по сравнению с лицами с нормальным трофологическим статусом существенной разницы в указанных показателях нами не отмечалось.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, препараты 5-аминосалициловой кислоты, трофологический статус.

weight patients in comparison with patients with normal nutritional status no significant differences in specified parameters is observed.

Key words: ulcerative colitis, 5-aminosalicylic acid, nutritional status.

Понятие трофологического статуса дает нам информацию о структурно-функциональном состоянии органов и систем — мышц, жировых резервов, белков крови и т. д., обусловленном предшествующим питанием, конституциональными и возрастными особенностями организма, наличием изменений в обмене веществ вследствие заболеваний и травм [1]. Своевременная диагностика изменений трофологического статуса позволяет более точно спрогнозировать и скорректировать возможные неблагоприятные исходы: предупредить развитие осложнений, снизить риск летальности.

Источником энергетических и пластических субстратов в условиях голодания и воспаления выступают жировая и мышечная ткани. Актуальный объем белково-жировых запасов во многом влияет на процесс восстановления жизнедеятельности организма, заживления ран. При воспалении происходит изменение обмена веществ в тканях. В мышечной ткани вначале отмечается уменьшение синтеза белка, затем начинают преобладать процессы катаболизма, позволяющие высвободить из «мышечного депо» аминокислоты. В дальнейшем они используются в качестве субстратов для глюконеогенеза, синтеза острофазовых белков и белков иммунной системы, принимают участие в процессах заживления ран. Из жировой ткани высвобождаются свободные жирные кислоты и глицерол, которые участвуют в бета-окислении, образовании кетоновых тел, глюконеогенезе, восстановлении мембран клеток [2, 3]. В случае низких запасов мышечных и жировых тканей у больных развивается белково-энергетическая недостаточность — состояние, приводящее к уменьшению массы тела и изменению компонентного состава тела [1, 2]. Получить самое общее представление о трофологическом статусе можно измерив показатель *индекса массы тела* (ИМТ), оценив кожно-жировую складку на трицепсе, рассчитав окружность мышц плеча (табл. 1).

В терапевтической практике трофологический статус играет значительную прогностическую роль. У пациентов с дефицитом питания отмечается снижение активности клеточного иммунитета, что увеличивает риск развития оппортунистических инфекций, обуславливает более медленное выздоровление, заживление ран и, как следствие, более длительное пребывание в стационаре и большие расходы на лечение, повышенную летальность [1, 2, 4]. Например, дефицит питания у больных циррозом печени — неблагоприятный фактор для выживания, при этом увеличивается опасность развития почечной недостаточности, определяются более низкие значения протромбинового индекса [5].

При *воспалительных заболеваниях кишечника* (ВЗК) дефицит питания более выражен у пациентов с *болезнью Крона* (БК) и встречается в 30–85% случаев, а при *язвенном колите* (ЯК) наблюдается у 30% больных [1, 4, 6, 7]. К причинам развития дефицита питания у больных ВЗК относятся катаболическая направленность процессов вследствие воспаления, потери белка и эритроцитов с калом, мальабсорбции при поражении тонкой кишки [7, 8].

При БК у больных с дефицитом питания по сравнению с пациентами с нормальным трофологическим статусом отмечается более длительное время достижения ремиссии [8]. Трофологическая недостаточность в этих случаях часто сочетается с дефицитом витаминов D, K, кальция, появлением остеопороза [9]. Развитие же трофологической недостаточности у больных ЯК связано с тяжестью заболевания: чем тяжелее протекает воспалительный процесс, тем больше риск возникновения трофологической недостаточности [7, 8]. Дефицит массы тела у этих пациентов ассоциируется с риском развития остеопороза, витаминной недостаточности, анемии, гипопроteinемии [10]. Дефицит питания, низкий уровень гемоглобина и белка выступают факторами высокого риска летальности и колэктомии [11].

Таблица 1

Антропометрические показатели трофологического статуса [1]

Показатели	Избыточное питание	Норма	Недостаточность питания		
			легкая	умеренная	тяжелая
ИМТ, кг/м ²	>26,0	26,0–18,6	18,5–17,0	16,9–15,0	<15,0
Окружность плеча (ОП), см:					
у мужчин	>29,0	29,0–26,0	25,9–23,0	22,9–20,0	<20,0
у женщин	>28,0	28,0–25,0	24,9–22,5	22,4–19,5	<19,5
Толщина складки над трицепсом (КЖСТ), мм:					
у мужчин	>10,5	10,5–9,5	9,4–8,4	8,3–7,4	<7,4
у женщин	>14,5	14,5–13,0	12,9–11,6	11,5–10,1	<10,1
Окружность мышц плеча (ОМП), см:					
у мужчин	–	25,7–23,0	22,9–20,5	20,4–18,0	<18,0
у женщин	–	23,5–21,0	20,9–18,8	18,7–16,5	<16,5

Избыточное количество жировой ткани также оказывает влияние на значимые звенья патогенеза ВЗК. У тучных людей, не болеющих ВЗК, доказано изменение в микрофлоре кишечника в сторону штаммов, увеличение числа которых способно оказывать токсичное воздействие на слизистую оболочку кишки [12]. Некоторые авторы отмечают признаки синдрома избыточного микробного роста у тучных людей [12, 13], при этом в крови определяется увеличенное количество эндотоксинов, что может говорить о повышенной проницаемости кишечной стенки [13]. Более того, в анализах кала у тучных людей повышено количество кальпротектина, что свидетельствует о развитии воспалительных изменений слизистой, однако при снижении массы тела уровень кальпротектина нормализуется [14]. Сама жировая ткань продуцирует провоспалительные цитокины (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6) [15, 16], что также дополнительно может активировать иммунную систему.

В нашей клинике проведено наблюдение за группой больных ЯК (87 человек – 42 мужчины и 45 женщин), достигших клинической ремиссии в результате консервативной терапии. Средний возраст составлял 32,9±12,2 года. Больные были разделены в зависимости от трофологического статуса на три группы: с трофологической недостаточностью (20/23%), с нормальным статусом (40/46%), с избыточным питанием (27/31%). В ходе наблюдения оценивали тяжесть заболевания, длительность достижения ремиссии и эффективность терапии в каждой из указанных групп. Разделение пациентов на группы по параметрам трофологического статуса осуществлялось на основании соматометрических показателей (ИМТ, ОМП, ОП, КЖСТ), результатов клинического (лейкоциты, лимфоциты) и биохимического (общий белок, альбумин, трансферрин) анализов крови, с учетом липидного спектра.

Для оценки тяжести состояния проводили клиническое обследование больных, общий ана-

лиз крови (лейкоциты, лейкоцитарная формула, гемоглобин, СОЭ), биохимический анализ крови (содержание железа, альбумина, билирубина, электролитов), определяли уровень *C-реактивного белка* (СРБ), цитокинов, выполняли общий анализ мочи и кала, *эзогастродуоденоскопию* (ЭГДС), колоноскопию с забором биопсийного материала. Активность заболевания измеряли по шкале Truelove–Witts.

Статистическая обработка проводилась с применением электронных таблиц Excel-2007 и IBM SPSS statistic 21. Использовался критерий χ^2 . Получены следующие данные (табл. 2).

Первую группу представляли пациенты с трофологической недостаточностью – 20 человек (12 женщин и 8 мужчин, средний возраст 30,0±7,1 года). Среди больных этой группы у 3 (15,0%) определена низкая активность ЯК, у 9 (45%) – умеренная, у 8 (40%) – тяжелое обострение. Во вторую группу вошли больные с нормальным трофологическим статусом – 40 человек (19 мужчин и 21 женщина, средний возраст 32,3±10,0 года). У 13 (32,5%) пациентов наблюдалось легкое обострение заболевания, у 18 (45,0%) – умеренная степень обострения, у 9 (22,5%) – высокая. Третью группу составили лица с избыточным питанием – 27 человек (12 женщин и 15 мужчин, средний возраст 31,2±9,2 года). Легкое обострение отмечалось у 8 (29,6%) больных, умеренная степень – у 13 (48,2%), тяжелая – у 6 (22,2%). Таким образом, исходя из полученных данных можно сделать вывод, что более тяжелое обострение ЯК чаще встречается у лиц с трофологической недостаточностью по сравнению с больными с нормальным трофологическим статусом ($p<0,05$). Различий в частоте выявления тяжелой формы заболевания у пациентов с нормальным и избыточным трофологическим статусом не выявлено ($p=0,1$).

По длительности пребывания в стационаре больные распределились следующим образом.

Таблица 2

Распределение больных по тяжести обострения заболевания в зависимости от трофологического статуса, абс. число (%)

Показатель	Truelove–Witts I	Truelove–Witts II	Truelove–Witts III
Трофологическая недостаточность	3 (15,0)	9 (45,0)	8 (40,0)
Нормальный статус	13 (32,5)	18 (45,0)	9 (22,5)
Избыточное питание	8 (29,6)	13 (48,2)	6 (22,2)

Сравнение проводилось у пациентов с одинаковой активностью заболевания, но разным трофологическим статусом. При назначении адекватной консервативной терапии средний койко-день у больных с трофологической недостаточностью Truelove–Witts II составил $16,0 \pm 2,2$ ($n=9$), нормальным статусом — $13,2 \pm 1,6$ ($n=18$), избыточным статусом — $13,8 \pm 1,7$ ($n=13$), с трофологической недостаточностью Truelove–Witts III — $23,5 \pm 1,4$ ($n=8$), нормальным статусом — $18,9 \pm 1,7$ ($n=9$), избыточным статусом — $20,7 \pm 1,3$ ($n=6$).

Длительность пребывания в стационаре у больных в группе с трофологической недостаточностью и умеренной степенью активности заболевания составила в среднем $16,0 \pm 2,2$ дня, а при отсутствии трофологической недостаточности и у лиц с избыточным питанием при аналогичной активности процесса она была значительно ниже — соответственно $13,2 \pm 1,6$ и $13,8 \pm 1,7$ койко-дня ($p < 0,05$). У пациентов с трофологической недостаточностью и высокой степенью активности заболевания этот показатель также оказался существенно выше, чем у пациентов с нормальным и избыточным питанием и высокой степенью активности — соответственно $23,5 \pm 1,4$, $18,9 \pm 1,7$ и $20,7 \pm 1,3$ койко-дня.

Таким образом, дефицит питания как при умеренной, так и при высокой степени активности воспалительного процесса, приводит к удлинению такого важного показателя в клинической практике, как койко-день ($p < 0,05$).

Для лечения больных ЯК используются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), кортикостероиды, цитостатики (азатиоприн), препараты биологической терапии. При подборе лекарственных средств для достижения клинической ремиссии у больных с легкой и умеренной активностью заболевания обращает внимание, что монотерапия препаратами 5-АСК в группе лиц с трофологической недостаточностью оказалась эффективной в 41,7% случаев, тогда как у больных с нормальным и избыточным питанием — в 58,0 и 52,4% соответственно. Таким образом, при низкой и умеренной степени активности ЯК индукционная монотерапия препаратами 5-АСК у пациентов с нормальным трофологическим статусом и избыточным питанием продемонстрировала большую эффективность, чем у лиц с дефицитом питания ($p=0,05$).

Препараты 5-АСК — первая линия в лечении больных ЯК. При монотерапии пероральными и местными формами достижение ремиссии наблюдается в 36,8–59,6% случаев [17], заживление слизистой оболочки — до 50% [18]. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, при дистальной локализации процесса при легких и среднетяжелых обострениях лечение целесообразно начинать с использования суппозиторий или ректальной пены месалазина (1–2 г/сут), а при неэффективности подобной терапии через 2 нед к ней добавляют местные формы кортикостероидов (преднизолон в ректальных суппозиториях 10 мг 1–2 раза в сутки), далее (при неэффективности) подключают пероральные формы 5-АСК в дозе 3–4 г/сут. В случае отсутствия желаемого результата проводят терапию системными кортикостероидами — преднизолоном 0,75 мг/кг/сут и азатиоприном 2 мг/кг/сут или 6-меркаптопурином 1,5 мг/кг/сут.

При левосторонних и тотальных формах ЯК (легкой и умеренной степенях активности) наиболее обоснованно сочетать прием пероральных препаратов 5-АСК (доза месалазина 4–5 г) и местную терапию (микроклизмы 2–4 г/сут); в случае неэффективности добавляют кортикостероиды (преднизолон 1 мг/кг/сут) в сочетании с цитостатиками (азатиоприн 2 мг/кг/сут или 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг/сут). При высокой активности заболевания терапию начинают с внутривенного введения кортикостероидов (преднизолон 2 мг/кг/сут) с дальнейшим переходом на таблетированные формы назначенного препарата. При отсутствии эффекта показано проведение индукционной терапии инфликсимабом, циклоспорином А.

По рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации препараты назначаются ступенчато в зависимости от тяжести течения процесса и результатов предыдущего лечения. В случае повторной атаки заболевания необходимо рассмотреть возможные причины ее возникновения. В том числе у больных следует исключить присоединение клостридиальной инфекции.

В значительной части наблюдений причиной повторного обострения выступает низкая приверженность пациентов к лечению. Наглядно показано, что высокая настроенность на терапию — один из основных факторов, обеспечивающих

ее эффективность. Это подразумевает необходимость удобного приема лекарственных средств для пациентов. Новый препарат — саше «Пентаса» соответствует этому требованию. Важным достоинством является то, что его можно применять однократно в сутки как при левосторонних, так и при тотальных формах ЯК без потери эффекта [20, 21]. В сравнительных исследованиях у больных, принимающих препарат однократно в течение дня, отмечалась бóльшая приверженность к терапии, чем у принимающих его несколько раз в день [22, 23].

Клинический пример

В УКБ № 2 Первого МГМУ им И. М. Сеченова поступил больной Г., 32 лет, с жалобами на жидкий стул до 5–6 раз в сутки с примесью слизи, умеренную гематохезию, подъемы температуры тела до 37,2 °С, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что болен с ноября 2013 г. (появились жидкий стул до 4–5 раз в сутки, гематохезия и боли в нижних отделах живота, усиливающиеся перед дефекацией и уменьшающиеся после нее, стала повышаться температура до 37,5 °С). После исключения острого инфекционного заболевания проведена колоноскопия, по результатам которой установлен диагноз язвенного колита (дистальная форма). Назначены сульфасалазин в дозе 4 г/сут, суппозитории месалазина 0,5 г 2 раза в день. Больной отметил нормализацию состояния и в дальнейшем продолжал использовать свечи месалазина. Доза сульфасалазина была снижена до 2 г/сут. Однако с февраля 2014 г. пациент на фоне относительно благополучия забывал принимать таблетированные формы препарата и использовать свечи. В дальнейшем появилась гематохезия, нарастала кратность диареи. С указанными жалобами поступил в клинику.

При поступлении состояние удовлетворительное. Кожный покров бледно-розовой окраски. Больной повышенного питания. Рост 184 см, масса тела 90 кг. ИМТ 26,6 кг/м². Окружность плеча 27 см, кожная складка над трицепсом 14 мм, окружность мышц плеча 25 см. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС 72 удара в минуту. Живот мягкий, чувствительный в нижних отделах. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Список литературы

1. *Хорошилов И.Е., Панов П.Б.* Клиническая нутрициология / Под ред. А.В. Шаброва. СПб: Эл-Би-СПб, 2009:284.
1. *Khoroshilov I.Ye., Panov P.B.* Clinical nutritiology / ed. A.V. Shabrov. SPb: El-Bi-SPb, 2009:284 p.
2. *Соботка Л.* Материалы лекций для курсов Европейской

Общий анализ крови: Нв 134,6 г/дл, эр. $4,1 \times 10^{12}$ /л, л. $10,2 \times 10^9$ /л, н. 43,5%, лимф. 50,4%, мон. 4,8%, эоз. 0,8%, баз. 0,4%, тр. $275,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 26 мм/ч, цв. пок. 0,93.

Биохимический анализ крови: общий белок 65 г/л, альбумин 39 г/л, глюкоза 4,2 ммоль/л; креатинин 1,2 мг/дл; натрий 144 мэкв/л; калий 5,4 мэкв/л; железо 5,1 мкмоль; кальций 2,3 ммоль/л; АлАТ 27 ед/л, АсАТ 18 ед/л; амилаза 56,9 ед/л; билирубин общий 15,4; билирубин прямой 3,8; ГГТП 137,0 ед/л (норма 28–100). Диастаза мочи 316,7 ед/л. СРБ 1,2 мг/дл (норма 0–0,8). В общем анализе мочи без патологии.

В копрограмме: положительная бензидиновая проба. При ЭГДС: эрозивно-язвенных изменений не выявлено.

Результаты колоноскопии: отмечаются признаки эрозивного проктита, отсутствие сосудистого рисунка и отечность слизистой прямой кишки.

Таким образом, у пациента с избыточным питанием был установлен диагноз: язвенный колит, дистальная форма, активность по Truelove–Witts II. Рекомендованы прием саше «Пентаса» 4 г/сут однократно и суппозитории «Пентаса», которые содержат 1 г месалазина, дважды в течение суток. В соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации доза месалазина в виде суппозиторий должна быть не менее 1 г/сут. В дальнейшем после достижения клинико-эндоскопической ремиссии доза перорального месалазина была уменьшена до 2 г/сут, при этом пациент продолжал использовать и суппозитории «Пентаса» 3 раза в неделю. В настоящее время наблюдается клиническая ремиссия. Самочувствие остается удовлетворительным.

Заключение

У больных язвенным колитом при выборе тактики ведения следует принимать во внимание не только активность и локализацию воспалительного процесса. Среди прочего важно учитывать и особенности трофологического статуса, которые не входят непосредственно в распространенную оценку активности заболевания по шкале Truelove–Witts. Использование современных препаратов месалазина (саше «Пентаса») повышает настроенность пациентов на лечение и, следовательно, его эффективность.

ассоциации парентерального и энтерального питания. Петрозаводск: ИнтелТек, 2004.

2. *Sobotka L.* Lectures for training course of The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Petrozavodsk: IntelTech, 2004.
3. *Weerapan Khovichunkit, Min-Sun Kim, Riaz A. Memon, et al.* Effects of infection and inflammation on lipid

- and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004; 45:1169-90.
4. *Щербакoвa Г.Н., Рагимов А.А.* Энтеральное питание в многопрофильном стационаре: Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. 2-е изд., испр. и доп. М.: Практическая медицина, 2010:112.
 4. *Scherbakova G.N., Ragimov A.A.* Enteric feeding in versatile hospital: Manual for postgraduate training of doctors. 2 ed., corr. M.: Prakticheskaya meditsina, 2010:112 p.
 5. *Merli M., Riggio O., Dally L.* Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *Hepatology* 1996; 23(5):1041-6.
 6. *Mijač D.D., Janković G.L., Jorga J., Krstić M.N.* Nutritional status in patients with active inflammatory bowel disease: Prevalence of malnutrition and methods for routine nutritional assessment. *Eur J Intern Med* 2010; 21(4):315-9.
 7. *Brooke C.* Nutrition support in the compromised gut: Meeting the nutritional needs of the acute IBD patient. *Liver & Intestinal Transplant Unit, Austin Health. AuSPEN ASM*; Nov 2011.
 8. *Vadan R., Gheorghe L.S., Constantinescu A.* The prevalence of malnutrition and the evolution of nutritional status in patients with moderate to severe forms of Crohn's disease treated with Infliximab. *Clin Nutr* 2011; 30(1):86-91.
 9. *Hartman C., Eliakim R., Shamir R.* Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15(21):2570-8.
 10. *Boot A.M., Bouquetb J., Krenning E.P.* Body composition versus bone mineral density in ulcerative colitis patients. *Inflammatory bowel disease. Gut* 1998; 42:188-94 doi:10.1136/gut.42.2.188.
 11. *Skowrońska-Piekarska U., Matysiak K., Sowińska A.* The Impact of the nutritional state of patients on the results of the surgical treatment of ulcerative colitis. *Pol J Surg* 2013; 85(8), 424-32, ISSN (Print) 0032-373X, DOI:10.2478/pjs-2013-0065.
 12. *Greenbluma S., Turnbaugh P.J., Borenstein E.* Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease.
 13. *Allan Walker W.* Obesity, innate immunity and gut inflammation. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23(6):661-6.
 14. *Catalán V., Gómez-Ambrosi J., Rodríguez A., et al.* Increased levels of calprotectin in obesity are related to macrophage content: impact on inflammation and effect of weight loss. *Mol Med* 2011; 17(11-12):1157-67. Published online 2011 July 5. doi:10.2119/molmed.2011.00144. PMID: PMC3321803.
 15. *Peraldi P., Spiegelman B.* TNF-alpha and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem* 1998:169-71.
 16. *Mohamed-Ali V., Pinkney J.H., Coppack S.W.* Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:1145-58.
 17. *Peyrin-Biroulet L., Lémann M.* Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(8):870-9.
 18. *Tessa E.H., Römken M.D., Milou T., Kamp-schreur M.D., Joost P.H., Drenth M.D.* High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: Results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(11):2190-8.
 19. *Geoffrey C. Nguyen M.D., PhD, FRCPC, Gilaad G., Kaplan M.D.* A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1443-50; doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01780.
 20. *Bokemeyer B., Dignass A., Stijnen T., Veerman H.* Higher remission rates in patients with once-daily dosing compared to twice-daily dosing: an analysis of compliance in the once-daily vs twice-daily podium trial with mesalazine (pentasa®) sachets. ECCO Congress, Hamburg, February 5-7, 2009.
 21. *Dignass A.U., Bokemeyer B., Stijnen T., Klugman T.* Impact of once-daily versus twice-daily mesalazine (pentasa®) on relief of rectal bleeding and stool frequency: results from a multinational randomised controlled trial.
 22. *Poole C.D., Nielsen S.K., Currie C.J., Marteau P.* Quality of life (health-related utility) in adults with ulcerative colitis in remission versus mild/moderate and severe relapse: findings from the podium study.
 23. *Flourie B., Hagege H., Tucac G., Maetz D.* Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:767-75.