

Утвержден
протоколом заседания Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения МЗ РК
№ 23 от «12» декабря 2013 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ* (НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ). БОЛЕЗНЬ КРОНА

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** *Язвенный колит (в настоящее время более верным термином считается «язвенный колит»). Болезнь Крона

2. **Код протокола:**

3. **Коды по МКБ X:**

K50.0 Болезнь Крона тонкой кишки
K50 Болезнь Крона (регионарный энтерит)
K50.1 Болезнь Крона толстой кишки
K50.8 Другие разновидности болезни
K50.9 Болезнь Крона неуточненная Крона
K51 Язвенный колит
K51.0 Язвенный (хронический) энтероколит
K51.1 Язвенный (хронический) илеоколит
K51.2 Язвенный (хронический) проктит
K51.3 Язвенный (хронический) ректосигмоидит
K51.9 Язвенный колит неуточненный

4. **Дата разработки протокола:** 2013 год

Протокол разработан в соответствии с консенсусом ЕССО, рекомендациями Британского общества гастроэнтерологов [1, 2, 3]. Классификация рекомендаций, использованная в данном протоколе, представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Классификация рекомендаций

Уровень доказательности	Примечание	Классификация
Высокая	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	А
Умеренная	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	В
Низкая	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	С

Рекомендации	Примечание	Классификация
Высокой силы	Основаны на результатах исследований, проведенных в соответствии с требованиями доказательной медицины	1
Слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения. Соответственно, рекомендации выглядят как менее четкие и определенные	2

5. Сокращения, используемые в протоколе:

5-АСК – 5 аminosалициловая кислота

EL (Evidence level) – уровень доказательности

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ЕССО – European Crohn's and Colitis Association

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЯК (НЯК) – язвенный колит (устаревший термин «Неспецифический язвенный колит»)

ОАК - Общий анализ крови

ОАМ - Общий анализ мочи

РСС – ректосигмоскопия

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухоли.

6. Категория пациентов: взрослые больные с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона).

7. Пользователи протокола: врачи терапевты и гастроэнтерологи стационарного и амбулаторного звена, врачи общей практики поликлиники.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение.

Язвенный колит – хроническое заболевание, приводящее к протяженному воспалению слизистой оболочки толстой кишки без гранулем при биопсии, поражающее прямую кишку и, в различной степени толстую кишку, характеризующуюся ремитирующим течением с периодами обострений. Также характерным являются системные и внекишечные проявления.

Болезнь Крона - мультисистемное заболевание со специфической клинической картиной, характеризующееся фокальным, асимметричным, трансмуральным гранулематозным воспалением, которое поражает, прежде всего, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ); но может проявляться также системными и внекишечными осложнениями.

Неклассифицированное ВЗК – термин, используемый для мониторинга случаев затрудненного дифференциального диагноза между язвенным колитом и болезнью Крона или других колитов, с учетом данных анамнеза,

эндоскопического и гистопатологического исследования нескольких биоптатов, а также радиологического обследования.

Недифференцированный колит – термин, используемый морфологами для описания переклеста признаков язвенного колита и болезни Крона в образцах после колэктомии. Наличие такового служит прогностическим фактором риска хирургического вмешательства.

Стероидозависимость – невозможность уменьшить дозу кортикостероидов ниже дозы, эквивалентной 10 мг преднизолона в сутки в течение 3 месяцев от начала лечения, либо обострение заболевания в течение 3 месяцев после прекращения терапии стероидами.

Стероидорезистентность – сохранение активности заболевания при приеме преднизолона в дозе 0,75 мг/кг/сут на протяжении 4 недель.

10. Клиническая классификация:

1. Стратификация пациентов по возрасту:

A1 < 16 лет;

A2 17 - 40 лет;

A3 > 40 лет.

Классификация в зависимости от возраста, в котором развилось заболевание, имеет прогностическое значение. У молодых пациентов с ЯК, как правило, более агрессивное течение и чаще применяются иммуномодуляторы. В то время как у пациентов, у которых ЯК диагностирован позже в жизни (A3), болезнь протекает мягче, с меньшей необходимостью в хирургии [1].

2. По локализации (Монреальская классификация ВЗК) [4]:

Язвенный колит

E1 проктит

E2 левосторонний колит

E3 тотальный колит (панколит)

Болезнь Крона

L1 терминальный илеит

L2 толстая кишка

L3 илеоколит

L4 верхние отделы ЖКТ

L4+ нижние и дистальные отделы ЖКТ

V1 без стриктур, пенетрации

V2 без стриктур

V3 внутренняя пенетрация

V3r перианальная пенетрация

3. По степени активности. Следует иметь в виду, что понятие «активность» в русскоязычной терминологии соответствует понятию «тяжесть заболевания» [5].

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ. В соответствии с Консенсусом ЕССО и Монреальской классификацией, течение язвенного колита делится на ремиссию и активную фазу заболевания (таблица 2). Ремиссия определяется как полное отсутствие клинических симптомов (т.е. частоты стула ≤ 3 /день без кровотечения) и

нормальная слизистая оболочка при эндоскопии с отсутствием острого воспалительного инфильтрата по данным гистологии.

Для определения тяжести (выраженности активности) язвенного колита используется модифицированная классификация Truelove и Witts. Критерии, приведенные в таблице 3 легко применять в амбулаторных условиях, они позволяют определять показания для госпитализации и интенсивного лечения, а также мониторировать результат.

Таблица 2 – Монреальская классификация активности язвенного колита

	Ремиссия	Активный ЯК		
	S0	S1	S2	S3
Частота стула/день	Нет симптомов	≤4	>4	≥6 и
Примесь крови в стуле		Может присутствовать	Присутствует	Присутствует
Пульс, уд/мин		Норма	Признаки системной интоксикации	>90 или
Температура° С				> 37,5 или
Гемоглобин, г/л				<105 или
СОЭ, мм/час				>30

Эти критерии рекомендованы для идентификации тяжелого колита Американской Коллегией Гастроэнтерологов (The American College of Gastroenterology (ACG) [5], Ассоциацией Колопроктологии Великобритании и Ирландии (Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI) [6], а также ECCO [1].

Таблица 3 - Активность язвенного колита (модифицированная классификация Truelove и Witts)

	Слабая активность	Умеренная активность	Выраженная активность
Частота крованистого стула /день	<4	4 и более	>6
Пульс	<90 уд/мин	≤90 уд/мин	>90 уд/мин
Температура	<37,5°С	≤37,8 °С	>37,8 °С
Гемоглобин	>11,5г/дл	≥10,5 г/дл	<10,5 г/дл
СОЭ	<20 мм/час	≤30 мм/час	>30 мм/час
СРБ	Норма	≤30 мг/л	>30 мг/л

При проведении клинических исследований для определения активности ЯК чаще используется индекс Мейо (Mayo Clinic disease activity index) [7] – таблица 4.

Таблица 4 – индекс Мейо

Индекс Мейо	0	1	2	3
Частота стула	Норма	1-2/день>нормы	3-4/день>нормы	≥5/день
Ректальное кровотечение	Нет	Примесь	Присутствует	В значительном количестве

Слизистая	Норма	Эритема, обеднение сосудистого рисунка, ранимость	Выраженная эритема, отсутствие сосудистого рисунка, эрозии	Спонтанные кровотечения, язвы
Общая врачебная оценка	Нет симптомов колита, пациент чувствует себя хорошо, по данным РСС – 0 баллов	Незначительные симптомы колита (0 или 1 балл), функциональная оценка 0 или 1, РСС - 0 или 1 балл)	Признаки умеренной активности (симптомы колита, кровотечения, функциональная оценка и эндоскопически – 1 или 2 балла)	Тяжелая степень с высокой вероятностью назначения стероидов и госпитализации. Частота стула, ректальное кровотечение, самочувствие пациента и по данным РСС – 2 или 3 балла

БОЛЕЗНЬ КРОНА. В большинстве стран и клинических исследований для оценки клинической активности (тяжести) БК используется индекс активности БК (Crohn's Disease Activity Index (CDAI), индекс Беста).

При расчете учитываются только клинические (но не эндоскопические) критерии. Максимальное количество баллов - 600 (таблица 5). CDAI<150 баллов расценивается как ремиссия БК, индекс >150 баллов – как активная болезнь с разделением на низкую (150-200 баллов), умеренную (200-450) и высокую активность (более 450 баллов) [8].

Таблица 5 – Индекс активности БК по Бесту (CDAI)

№	Параметр	Множитель
1	Частота неоформленного (жидкого или кашицеобразного) стула за последнюю неделю	x 2
2	Боли в животе (по интенсивности), сумма баллов за неделю	x 5
3	Общее самочувствие, сумма баллов за неделю	x 7
4	Количество перечисленных осложнений (артрит или артралгии; ирит или увеит; узловая эритема, гангренозная пиодермия или афтозный стоматит; анальная трещина, свищи или абсцесс; другие свищи; лихорадка >37.8 C (100 F) за последнюю неделю	x 20
5	Симптоматическое лечение диареи (например, лоперамидом). 0 - нет, 1 - да	x 30
6	Резистентность передней брюшной стенки. 0 – нет, 2- неясная, 5- четко выраженная	x 10
7	Гематокрит (Hct). Женщины: 42 минус Hct, мужчины: 47 минус Hct	x 6
8	1 минус (масса тела/нормальная масса тела)	x 100
Итоговое значение CDAI		

В настоящее время для оценки активности язвенного колита и болезни Крона наметилась тенденция использовать уровень СРБ>10 мг/л в дополнение к клиническим критериям активности. К примеру, уровень СРБ 45 мг/л на 3 день после поступления в стационар при частоте стула 3-8 раз в день - это прогностический признак высокого риска колэктомии [1].

4. По наличию осложнений:

- Острая токсическая дилатация толстой кишки (мегаколон);
- кишечное кровотечение, постгеморрагическая анемия;
- кишечная непроходимость;
- перфорация;
- перитонит;
- рубцовые стриктуры;
- малигнизация;
- парапроктит;
- ДВС-синдром;
- тромбоз вен таза и нижних конечностей.

5. По наличию внекишечных проявлений:

- Со стороны верхнего отдела желудочно-кишечного тракта: афтозный / язвенный стоматит, глоссит, гингивит, эзофагит;
- Со стороны кожи, подкожно-жировой клетчатки: узловатая эритема, гангренозная пиодермия, язвы нижних конечностей, анальный зуд, дерматит, абсцессы, флегмона;
- Со стороны органа зрения: ирит, эписклерит, кератит, конъюнктивит, блефарит, увеит;
- Со стороны суставов: полиартрит, анкилозирующий спондилит, артралгии;
- Со стороны печени и желчевыводящих путей: первичный склерозирующий холангит, холангиокарцинома, перихолангит, жировой гепатоз, хронический гепатит;
- Со стороны почек: пиелонефрит, нефролитиаз;
- Со стороны крови: аутоиммунная гемолитическая анемия, железо- и В12-дефицитная анемия;
- Другие.

При наличии сопутствующего язвенному колиту первичного склерозирующего холангита (ПСХ) повышается риск развития колоректального рака [1].

11. Показания для госпитализации:

Плановая госпитализация:

- впервые установленный диагноз ЯК или БК;
- выраженная степень обострения и распространенности колита (среднетяжелое и тяжелое течение), лабораторные признаки активности процесса;
- наличие кишечных осложнений и/или системных проявлений.

Экстренная госпитализация при язвенном колите:

- токсическая дилатация толстой кишки;
- перфорация;
- массивное кишечное кровотечение;
- отсутствие улучшения при тяжелом течении заболевания на фоне адекватной терапии (включая внутривенное введение стероидов) в течение 7 суток.

Экстренная госпитализация при болезни Крона:

- тяжелые формы при отсутствии эффекта от консервативной терапии;
- кишечная непроходимость вследствие стриктур;
- свищи, абсцессы, перфорация.

12. Перечень основных диагностических мероприятий:

1. общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов;
2. определение СРБ, электролитов;
3. показатели функции печени – аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза;
4. обмен железа;
5. концентрация сывороточного белка и альбумина;
6. илеоколоноскопия или ректосигмоскопия с множественной биопсией (не менее 2 кусочков из 5 участков, включая дистальный отдел подвздошной кишки и прямую кишку);
7. эзофагогастродуоденоскопия с биопсией;
8. измерение массы тела;
9. общий анализ мочи;
10. исследование кала – копрологическое исследование;

Следует учитывать опасность эндоскопических и рентгенологических манипуляций у больных в острой фазе заболевания из-за вероятности перфорации кишечника.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

1. рANCA (перинуклеарные антинейтрофильные антитела), ASCA (антитела к *Saccharomyces cerevisiae*);
2. рентгенологическое исследование толстой кишки с двойным контрастированием и ирригоскопия;
3. обзорная рентгенография в условиях естественной контрастности (при подозрении на токсическую дилатацию толстого кишечника);
4. видеокапсульная видеоэндоскопия;
5. ультрасонография;
6. МР энтерография;
7. МР и КТ-колонография;
8. исследование крови на ВИЧ;
9. коагулограмма;
10. ЭКГ;
11. группа крови, резус-фактор
12. исследование кала:
 - фекальный кальпротектин;
 - микробиологическое исследование на наличие токсина *Clostridium difficile* (для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала), шигеллы, сальмонеллы, иерсинии, дизентерийной амебы, гельминтов, паразитов;
13. исследование на цитомегаловирус, вирус герпеса и Эбштейн-Барр показано в случае тяжелого или резистентного течения заболевания; реактивация этого

вируса часто наблюдается у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию;

- у лиц, которые путешествовали за границей, возможно проведение дополнительных тестов.

13. Диагностические критерии:

1) жалобы: частый, водянистый стул, наличие крови и/или слизи в стуле, ночные дефекации, чувство неполного опорожнения кишечника, боли и урчание в животе, снижение массы тела, боли в суставах, изменения на коже (гангренозная пиодермия, узловатая эритема), свищи, лихорадка, тахикардия, повышенная утомляемость, отеки.

Анамнез: продолжительность диареи более 4 недель, рецидивирующий характер описанных жалоб, наличие ВЗК у близких родственников; активное табакокурение (протективный фактор для ЯК и фактор риска для БК), аппендэктомия в анамнезе (протективный фактор для ЯК). Неселективные нестероидные противовоспалительные препараты увеличивают риск обострения язвенного колита. При сборе анамнеза заболевания необходимо уточнить связь возникновения симптомов с недавними путешествиями, приемом антибактериальных или нестероидных противовоспалительных препаратов, перенесенной кишечной инфекцией, сменой полового партнера, аппендэктомией.

2) физикальное обследование: диарея, боли в правой подвздошной области и напряжение передней брюшной стенки, опухолевидное образование в брюшной полости, перианальные осложнения, лихорадка, тахикардия, бледность кожных покровов, периферические отеки, внекишечные проявления, внутренние свищи, потеря массы тела

3) лабораторные исследования.

Маркеры острой фазы: ускорение СОЭ, лейкоцитоз, повышение СРБ, гипопротеинемия, гипоальбуминемия, увеличение альфа 2-глобулинов.

Анемия, тромбоцитоз; дисэлектrolитные нарушения, витамин Д.

Серологические маркеры: perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) позитивны у 65% больных ЯК, anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) позитивные при БК.

Фекальные маркеры кишечного воспаления (кальпротектин, лактоферрин, лизоцим или эластаза).

ПЦР на *C. difficile* и Цитомегаловирусную инфекцию.

Микробиологическое исследование кала на наличие инфекций.

Серология при подозрении на наличие иерсиниоза, сальмонеллеза и др.

4) инструментальные исследования:

1. *Эндоскопические методы исследования.* Эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов ЖКТ проводится для подтверждения диагноза ВЗК, оценки локализации и распространенности патологического процесса и получения образцов ткани для морфологического анализа с целью дифференциальной диагностики между ЯК и БК, выявления дисплазии или злокачественного образования.

При ЯК выявляется непрерывное (сплошное) воспаление слизистой толстой кишки, почти всегда начинающееся в прямой кишке, примерно в 50% случаев распространяющееся проксимально. Терминальный отдел подвздошной кишки вовлекается редко (рефлюкс-илеит).

Наличие поперечных язв, афт, ограниченных участков гиперемии и отека в виде «географической карты», свищи с локализацией на любом участке желудочно-кишечного тракта характерно для БК.

Видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) является высокоинформативным методом обследования тонкой кишки, в том числе, при болезни Крона. До проведения ВКЭ рекомендуется выполнять эндоскопическое обследование верхних и нижних отделов ЖКТ. Видеокапсульная эндоскопия является неинвазивной и считается безопасной процедурой, так как эндоскопические капсулы, как правило, выводятся из организма с калом в течение 24-48 ч [9]. Однако, если задержка капсулы происходит (как правило, при наличии стриктур тонкой кишки при болезни Крона), это может потребовать хирургического вмешательства

2. *Рентгенологические методы.* В процессе исследования оцениваются ширина просвета кишки, выраженность гаустрации, контуры кишечной стенки, а также изменения слизистой оболочки. Для ВЗК характерно наличие ригидности кишечной стенки и ее бахромчатые очертания, стриктуры, абсцессы, опухолеподобные конгломераты, свищевые ходы, неравномерное сужение просвета кишечника вплоть до симптома «шнурка».

3. *Гистологическое:* нарушение архитектоники крипт, крипт-абсцессы, трансмуральное воспаление слизистой, отек и инфильтрация лимфоидными и плазматическими клетками подслизистого слоя, гиперплазия лимфоидных фолликулов и пейеровых бляшек, гранулемы. При прогрессировании заболевания нагноение, изъязвление лимфоидных фолликулов, распространение инфильтрации на все слои кишечной стенки, гиалиновое перерождение гранулем.

4. *Ультразвуковое исследование:* классическим УЗ-признаком воспалительных изменений стенки кишечника, выявляемых при поперечном сечении, служит обнаружение конфигурации в виде кольца – так называемый симптом мишени. Этот феномен коррелирует с выраженностью изменений кишечной стенки. В продольном сечении наблюдается ее протяженное анэхогенное утолщение. Отмечается также сужение просвета пораженного участка кишки, ослабление или исчезновение его перистальтики. Метод УЗ-диагностики не несет лучевую нагрузку, не требует введения контрастного вещества, следовательно, безопасен у беременных, незаменим для исследования камней почек и желчного пузыря, наличие которых может быть осложнением БК, достаточно чувствителен для выявления абсцессов, особенно у худощавых пациентов.

5. *Магнитно-резонансная энтерография.* Данный метод может быть полезен для дифференцировки воспалительных и фиброзных стриктур. Характеризуется высокой чувствительностью для определения абсцессов, внутренних свищей и перианальных осложнений. МР-холангиопанкреатография – первоочередной метод исследования для диагностики склерозирующего холангита. МР

исследование не сопряжено с воздействием ионизирующего излучения, что весьма важно, учитывая возраст пациентов и необходимость многократной визуализации.

6. *Компьютерная томография* традиционно считается «золотым стандартом» выявления внекишечных проявлений заболевания, таких как абсцессы, флегмоны, увеличение лимфатических узлов. КТ дает возможность не только оценить толщину стенки пораженных участков кишечника, но и распознать осложнения (перфорацию, свищи). Информативность результатов КТ в значительной мере зависит от степени контрастирования просвета кишечника, поэтому исследование требует специальных методик для его проведения, наиболее достоверным является метод КТ-колонографии.

5) показания для консультации специалистов: окулист (для исключения поражения органа зрения), ревматолог (при вовлеченности в аутоиммунный процесс суставов и позвоночного столба), хирург (при подозрении на острую токсическую дилатацию толстой кишки, осложнений болезни Крона, а также при отсутствии положительной динамики от консервативной терапии), онколог (при появлении признаков дисплазии, рака), дерматолог.

6) дифференциальные признаки, характерные для болезни Крона и язвенного колита представлены в таблице 6.

Таблица 6 – дифференциальный диагноз ВЗК

Симптомы	Язвенный колит	Болезнь Крона
Эпидемиология		
Пол (М:Ж)	1:1	2:1
Никотин	Превентивный фактор	Может вызвать обострение
Клинические проявления		
Наличие слизи и крови в стуле	Часто	Редко
Вовлечение тонкой кишки	Нет (кроме ретроградного «рефлюкс» илеита)	Да
Вовлечение прямой кишки	Всегда	Иногда
Верхние отделы ЖКТ	Нет	Да
Внекишечные проявления	Часто	Часто
Перианальные фистулы	Нет	Часто
Свищи	Крайне редко	Часто
Пальпируемое образование в брюшной полости	Часто	Часто (вовлечение илеоцекальной зоны)
Рецидив после операции	Редко	Часто
Биохимические признаки		
Серологические маркеры	pANCA	ASCA
Эндоскопическая картина		
Афты	Нет	Часто
Непрерывное (сплошное) поражение	Типично	Редко
Поражение терминального отдела подвздошной кишки	Нет	Часто (40-60%)
Характер поражения слизистой оболочки	Концентрический	Эксцентрический

Баугиниева заслонка	Как правило, в норме	Как правило, стенозирована
Псевдополипоз	Часто	Редко
Стриктуры	Редко	Часто
Гистопатология		
Трансмуральное воспаление слизистой	Нет	Да
Криптиты и крипт-абсцессы	Да	Да
Гранулемы	Нет	Редко
Фиссуры	Редко	Часто

14.Цели лечения:

- достижение и поддержание без стероидной ремиссии;
- достижение и сохранение заживления слизистой оболочки кишечника (в том числе по данным гистологического исследования);
- профилактика осложнений, регрессия системных проявлений;
- улучшение качества жизни.

Тактика лечения.

Лечение воспалительных заболеваний кишечника при обострении процесса должно проводиться только в условиях стационара с последующим этапом восстановительного лечения (реабилитации) в амбулаторных условиях и при диспансерно-динамическом наблюдении терапевта поликлиники или гастроэнтеролога с курсами противорецидивного лечения.

Терапевтический подход зависит от локализации заболевания, тяжести его течения, наличия осложнений, а также ответа на предыдущую терапию. Однако следует отметить, что локализация поражения учитывается только при назначении таргетных препаратов, таких, например, как сульфасалазин, месалазин и покрытый кишечнорастворимой оболочкой будесонид. Считается, что все остальные препараты (кортикостероиды, меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат, инфликсимаб (используют только оригинальный инфликсимаб, т.к. зарегистрированный биоаналог инфликсимаба не имеет показаний для использования у пациентов с ВЗК), адалимумаб, голимумаб) для лечения ВЗК действуют на протяжении всего ЖКТ.

Клинический ответ необходимо оценивать в течение нескольких недель, а контроль нежелательных явлений проводить в ходе всего периода терапии. При обострениях заболевания лечение должно продолжаться до достижения клинической ремиссии или установления его неэффективности. В целом улучшение обычно наступает в течение 2–4 нед, в то время как ремиссия через 12–16 нед. После достижения ремиссии пациентам должна быть подобрана поддерживающая терапия. При сохранении симптомов требуется альтернативное лечение.

14.1 Немедикаментозное лечение. Диета № 4 (б, в). Особое внимание должно быть уделено восполнению дефицита питательных веществ (кальций, витамин D, других жирорастворимых витаминов, цинка, железа и (после илеоцекальной резекции особенно) витамина B12) [9].

Пациентам с обезвоживанием показано дополнительное введение жидкости и электролитов. При анемии и активном кровотечении – переливание крови [5,7].

Энтеральное питание. Для обоснования возможной терапевтической эффективности диетического питания приводятся следующие доводы: снижается функциональная нагрузка на пораженные дистальные отделы кишечника, поскольку при применении диет процессы всасывания происходят уже в проксимальных отделах ЖКТ; устранение антигенов из просвета кишечника оказывает благоприятное влияние на течение болезни; оба названных механизма, возможно, приводят к уменьшению проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки. Однако у пациентов с умеренно выраженным обострением БК энтеральное питание менее эффективно, чем назначение кортикостероидов (EL A), но позволяет избежать нежелательных явлений, характерных для этой группы препаратов [3, 6].

14.2 Медикаментозное лечение:

1) 5-Аминосалициловая кислота: месалазин или сульфасалазин. Лечение ЯК легкой и средней степени тяжести следует начинать пероральными 5-АСК в дозе >3 г/день [EL1a], которые должны сочетаться с топическим месалазином [EL1b]. Применение 5-АСК один раз в сутки так же эффективно, как и в виде разделенных доз [EL1b]. Основная роль 5-АСК в лечении ЯК состоит в поддержании ремиссии, минимальная эффективная доза пероральных 5-АСК составляет 1,2 г/день [EL1a]. Для ректального лечения 3 г/в неделю в разделенных дозах является достаточным с целью поддержания ремиссии. Доза может быть адаптирована индивидуально в зависимости от эффективности и в некоторых случаях используются более высокие дозы 5-АСК [EL5]. Хотя по эффективности сульфасалазин (обязательно сочетанное назначение с фолиевой кислотой) не уступает месалазину, в связи с его токсичностью, предпочтительными являются другие 5-АСК [EL1a] [1, 10].

Убедительных доказательств применения препаратов 5-АСК при болезни Крона не получено [6].

2) Гормональная терапия

Системные кортикостероиды (*преднизон, преднизолон, метилпреднизолон*) используются, если симптомы активного колита не купируются месалазином [EL1b] и являются эффективными в достижении ремиссии как при ЯК [EL2b], так и при БК [EL2ab]. При наличии системных проявлений кортикостероиды также являются препаратами выбора. В клинической практике обычно используются следующие схемы:

✓ Начальная доза 40 мг преднизолона в сутки, в дальнейшем сокращается на 5 мг/сут с интервалом в неделю.

✓ При умеренной выраженности активности 20 мг/сут в течение 4 недель, затем уменьшают до 5 мг/день в неделю.

При высокой активности следует начинать терапию с внутривенных стероидов, клинический ответ при этом должен оцениваться на третий день [EL2b].

Более 50% пациентов [6], которым были назначены кортикостероиды, в последующем становятся или «стероидозависимыми» или

«стероидорезистентными», особенно курильщики и пациенты с поражением толстой кишки.

В случае развития стероид-рефрактерного колита, с пациентом следует обсудить варианты лечения, включая колэктомию. Вторая линия терапии проводится либо циклоспорином [EL1b], либо инфликсимабом [EL1b], применение такролимуса [EL4] также может быть целесообразным. Обычно азатиоприн используется при умеренных обострениях ЯК или БК, анти-ФНО терапия - при БК, и циклоспорин (или инфликсимаб, если циклоспорин противопоказан) в случае обострения тяжелого язвенного колита) [EL4] [1,4,10].

Терапию пересматривают в следующих ситуациях [10]:

- ✓ в случае серьезного рецидива или при часто рецидивирующем течении болезни;
- ✓ при необходимости двух или более курсов кортикостероидов за 12-месячный период;
- ✓ в случае рецидивирования ВЗК при попытке уменьшения дозы стероидов < 15 мг;
- ✓ при развитии рецидива в течение 6 недель после прекращения стероидотерапии.

Топические стероиды. Будесонид (9 мг/сутки) рекомендован в качестве первой линии терапии у пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести БК (низкой активностью процесса), локализация поражения у которых ограничена подвздошной и/или восходящей ободочной кишкой [5].

3) Иммуномодуляторы

Для предупреждения гормональной резистентности или зависимости к лечению добавляются цитостатики (метотрексат, азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин А). У больных с хронически активным течением заболевания дополнительное применение цитостатиков может помочь снизить дозу ГКС в среднем на 60%.

Другим показанием к назначению цитостатиков служит наличие свищей, которые на фоне применения этих препаратов могут закрыться в 40% случаев. Эффект лечения обычно проявляется уже в первые 2-4 месяца, однако, в ряде случаев может наступить и через 6 месяцев.

Главным недостатком этой группы препаратов являются побочные эффекты, которые возникают достаточно часто и включают в себя лихорадку, панкреатит, угнетение кроветворения в костном мозге, желудочно-кишечные расстройства, риск развития инфекций, токсические поражения печени и почек.

Тиопурины. Азатиоприн или меркаптопурин назначаются для поддержания ремиссии, достигнутой при применении стероидов. Доказанным считается положительный эффект от добавления азатиоприна и 6-меркаптопурина к лечению кортикостероидами [EL2b]. Тиопурины не рекомендуются для индукции ремиссии при активной болезни Крона [EL2b], но эффективны для поддержания ремиссии [EL3a]. Для получения оптимального эффекта лечение тиопуринами может занять более 4 мес (после достижения целевой дозы). Проведение развернутого анализа крови и исследование уровня трансаминаз

сначала каждые 1–2 недели, затем как минимум каждые 3 месяца показано для своевременного выявления подавления функции костного мозга и оценки состояния функции печени

Метотрексат. Парентеральное введение метотрексата 25 мг подкожно или внутримышечно 1 раз в неделю эффективно для достижения ремиссии и снижения дозы стероидов у стероидорезистентных или стероидозависимых пациентов с БК. Меньшие дозы неэффективны [2]. До назначения лечения всем больным целесообразно проводить рентгенографию органов грудной клетки исходно, в дальнейшем регулярно выполнять клинический анализ крови и анализ функции печени [2, 3, 6]. Метотрексат в дозе 15 мг/нед не показал высокой эффективности в индукции ремиссии при ЯК [EL4] [5,10].

Ингибиторы кальцинейрина. Циклоспорин. Внутривенное введение циклоспорина (2 мг/кг/день) является терапией спасения у пациентов с рефрактерным язвенным колитом с высоким риском колэктомии. Далее при пероральном приеме необходим контроль уровня препарата в крови (целевой уровень 100-200 нг/мл) на 0, 1 и 2 неделе, а затем – ежемесячно. Перед началом терапии определяют уровень холестерина и магния крови. Препарат редко используется более 3-6 месяцев в связи с высокой токсичностью. Циклоспорин не имеет терапевтической ценности при болезни Крона.

Такролимус – другой ингибитор кальцинейрина эффективен в терапии стероидрефрактерных, тиопурин-наивных форм ЯК. Доза препарата составляет 0,025 мг/кг дважды в день, до достижения 10-15 нг/мл. Ответ в достижении ремиссии и профилактике колэктомии аналогичен пероральному и внутривенному циклоспоринолу [9]. Во Втором Европейском Консенсусе по диагностике и лечению БК ингибиторам кальциневрина (циклоспорин А, такролимус) отводится ограниченная роль при лечении рассматриваемого заболевания.

4) Биологическая терапия. Отличительной особенностью биологических препаратов является избирательное (точечное, целевое) влияние на основные причины развития ВЗК — провоспалительные (поддерживающие воспаление) цитокины. Если препараты, традиционно применяемые для лечения ВЗК - 5-АСК и ГКС - обеспечивают контроль течения заболевания, воздействуя на многие мишени иммуновоспалительного процесса, то "биологические препараты" впервые обеспечили высокий эффект, обусловленный избирательным действием на причину заболевания (блокада провоспалительного цитокина ФНО-а).

Основную группу препаратов биологического действия составляют моноклональные антитела к ФНО-а (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цетролизумаб Pegol). Один из первых представителей этой группы – инфликсимаб, является эффективным в индукции ремиссии у пациентов с умеренной и выраженной активностью ЯК [EL1a] и БК [EL1b], а также при фистулизирующей форме БК [1,2,10]. Для лечения тяжелых форм болезни Крона рекомендован также адалимумаб.

Факторы, влияющие на решение о применении биологической терапии [11]:

- достижение быстрой безстероидной ремиссии;

- полное заживление слизистой оболочки;
- снижение частоты госпитализаций и хирургических вмешательств;
- улучшение качества жизни пациентов.

Инфликсимаб. В терапии ВЗК используют только оригинальный инфликсимаб, т.к. согласно инструкции, зарегистрированной на территории РК биоаналог (биосимиляр) инфликсимаба не имеет показаний для использования у пациентов с ВЗК из-за отсутствия данных эффективности и безопасности.

Режим дозирования инфликсимаба для индукции ремиссии: 5 мг/кг на 0, 2 и 6 неделе. Далее при положительном ответе с целью поддержания ремиссии в той же дозе каждые 8 недель. При утрате ответа возможно увеличение дозы до 10 мг/кг.

Инфликсимаб обычно хорошо переносится, однако его введение может сопровождаться инфузионными реакциями немедленного или замедленного типа (сывороточноподобный синдром). Острые инфузионные реакции (головная боль, головокружение, тошнота, покраснение в месте инъекции, озноб, боль в грудной клетке, кашель, одышка, зуд) обычно развиваются в течение 1–2 ч после введения. При развитии подобных реакций необходимо замедление или прекращение инфузии и введение ацетаминофена (парацетамола) в дозе 1000 мг внутрь и дифенгидрамина (димедрола) 50 мг внутрь или внутривенно. Иногда практикуется предварительное введение парацетамола, кортикостероидов и/или димедрола, хотя такой подход может быть не оправдан у пациентов, у которых ранее не было инфузионных реакций. Инфузионные реакции замедленного типа развиваются в течение 3–14 дней после введения инфликсимаба, при этом наблюдается появление сывороточноподобного синдрома (миалгия, артралгия, лихорадка, сыпь, дисфагия, крапивница, головная боль). Эти симптомы обычно прекращаются самостоятельно или после краткосрочного введения кортикостероидов. Первичный риск реакций немедленного и замедленного типа при применении инфликсимаба неизвестен.

К другим нежелательными реакциям относится появление антител к инфликсимабу – АТІ (ранее назывались антихимерными антителами) и антител к двуспиральной ДНК, однако развитие развернутого заболевания (т. е. лекарственной волчанки) маловероятно; ни у одного пациента не было зарегистрировано поражения почек или центральной нервной системы. Появление АТІ коррелирует с повышенным риском инфузионных реакций и укорочением периода терапевтического ответа [11]. Применение инфликсимаба по указанной выше схеме (0, 2, 6-я недели) с последующей поддерживающей терапией, как и сопутствующая иммуносупрессивная терапия или премедикация кортикостероидами, снижают риск формирования АТІ и инфузионных реакций.

Адалимумаб. Препарат адалимумаб, в котором антитела к ФНО–альфа на 100% представлены человеческим иммуноглобулином, одобрен для подкожного введения при умеренно выраженном и тяжелом обострении заболевания. Препарат эффективен как у пациентов, которые ранее не получали биологические препараты, так и у тех, у кого клинический ответ к инфликсимабу был утерян либо к нему выявлена непереносимость [1,2]. По данным клинических исследований, применение адалимумаба более эффективно у больных без

предшествующего опыта лечения инфликсимабом. Оптимальная начальная доза составляет 160 мг с последующим введением 80 мг через 2 нед. Поддерживающие инфузии подкожно (40 мг каждые 2 недели) у пациентов, у которых первое введение препарата было эффективным, увеличивают длительность ремиссии, у некоторых больных для поддержания ремиссии возможно повышение дозы до 40 мг 1 раз в неделю.

Голimumаб, раствор для инъекций 50 мг/0.5 мл применяется в терапии язвенного колита средней и тяжелой степени у пациентов, не отвечающих на терапию оральными аminosалицилатами, оральными кортикостероидами, азатиоприном, б-меркаптопурином (для индукции и поддержания клинического ответа и улучшения эндоскопических признаков), а также при переключении на другой биологический препарат. Голimumаб в начальной дозировке 200 мг вводится подкожно, после чего через 2 недели следуют 100 мг, затем необходимо получать по 50 мг каждую 4-ю неделю [12].

Кроме того, при лечении ВЗК реально или потенциально возможно использование моноклональных антител к другим цитокинам и некоторым сигнальным молекулам (интегринам, адгезинам, NFκ-B, активированным субпопуляциям лимфоцитов), растворимых рецепторов фактора некроза опухоли (этанерсепт), человеческих моноклональных антител класса IgG1k (устекинумаб).

Пересмотр тактики при проведении биологической терапии. У пациентов, получающих антицитокиновые препараты, пересмотр дальнейшей тактики производится каждые 12 месяцев. При утрате ответа на анти-ФНО терапию необходимо пересмотреть активность заболевания, исключить осложнения и обсудить хирургические варианты с пациентом [EL5, RG D]. Для активной болезни предпринимаются меры по сокращению интервала между инфузиями, увеличению дозы или стратегия переключения на другой агент [EL5 RG D]. Переключение является эффективной стратегией [EL1b], ограничивающей, однако, будущие терапевтические возможности. При отсутствии ответа, особенно при тяжелом течении, переключение на альтернативный анти-ФНО агент является целесообразным. У некоторых пациентов возможен ответ только на третий анти-ФНО агент [EL3 RG C], при этом, также должны быть рассмотрены и обсуждены хирургические варианты. Первичное отсутствие ответа на терапию может быть определено в течение 12 недель, с последующим подбором альтернативного биологического препарата [EL3, P. C].

5) Антибактериальные препараты рекомендуются только при угрозе развития или наличии септических осложнений. Существенной эффективности в индукции ремиссии при ЯК и БК антибактериальная терапия не показала [6, 10].

Метронидазол при БК в дозе 10–20 мг/кг/сут может применяться в случае неэффективности сульфасалазина (уровень доказательности C). Однако в литературе не приводятся данные относительно эффективности препарата при длительном применении, в то время как при его назначении более чем на 6 мес увеличивается риск развития периферической нейропатии.

Ципрофлоксацин. Предположительно ципрофлоксацин в лечении незначительно выраженных обострений заболевания по эффективности сравним с месалазином и стероидами, но результаты плацебо-контролируемых исследований не приводятся.

Рифаксимин. В открытом неконтролируемом исследовании показано, что прием рифаксими́на в дозе 200 мг 3 раза в сутки на протяжении 16 нед уменьшает выраженность симптомов БК у пациентов с низкой активностью заболевания.

14.3 Другие виды лечения

1) Пребиотики – неперевариваемые углеводы, такие, как фруктоолигосахариды - олигосахариды, метаболизирующиеся под влиянием кишечной микрофлоры до короткоцепочечных жирных кислот (оказывающих протективное действие на слизистую) [EL 4].

2) Пробиотики. Наиболее изученными при ВЗК являются E coli Nissle 1917, Lactobacillus rhamnosus GC, Bifidobacterium и Saccharomyces boulardii [EL 1b].

14.4 Хирургическое вмешательство. Тесное сотрудничество хирургов с гастроэнтерологами является важной составляющей в выборе оптимальной тактики лечения и осуществлении должного ухода за пациентами.

Хирургическое вмешательство в конечном итоге требуется примерно 25-40% больных язвенным колитом. При развитии острых осложнений ЯК приоритетным является выполнение операции колэктомии с формированием илеостомы, что позволяет в дальнейшем выполнить реконструктивно-восстановительную операцию. Ввиду тяжести состояния больных операцию колпроктэктомии, даже при наличии абсолютных показаний к удалению прямой кишки, следует считать не приемлемой из-за большой её травматичности. Одним из осложнений колэктомии, значительно ухудшающим качество жизни, является воспаление илеоанального кармана (паучит).

Около 80% пациентов на том или ином этапе лечения болезни Крона подвергаются хирургическому вмешательству. Хирургическое лечение болезни Крона необходимо при рефрактерном течении, а также при развитии осложнений - свищи (29% случаев), стриктуры (27%), абсцессы и кишечная непроходимость. При болезни Крона оперативное вмешательство не дает полного излечения, в случае развития осложнений, как правило, выполняется резекция пораженного участка кишечника с формированием илеостомы.

Экстренными показаниями к оперативному лечению ЯК (колэктомии) являются: токсическая дилатация, перфорация, массивное кровотечение, отсутствие улучшения при тяжелом течении заболевания на фоне адекватной терапии (включая внутривенное введение стероидов) в течение 7 суток.

Плановые показания включают: тяжелое течение ЯК при отсутствии эффекта от консервативной терапии с прогрессированием заболевания, частыми рецидивами, значительно ухудшающими качество жизни, дисплазия высокой степени или карцинома.

Основными показаниями к оперативному лечению БК являются: тяжелые формы при отсутствии эффекта от консервативной терапии, стеноз,

проявляющийся симптомами обструкции; кишечно-кожные или внутрибрюшные свищи, сообщающиеся с другими внутренними органами; необходимость дренирования внутрибрюшных или ретроперитонеальных абсцессов; острое или хроническое кровотечение; перфорация

14.5 Профилактические мероприятия: на амбулаторном этапе проводят лечение обострений ЯК и БК с легким течением заболевания, а также поддерживающую и противорецидивную терапию у больных, выписанных из стационара.

14.6 Дальнейшее ведение: динамическое наблюдение по достижении ремиссии заключается в проведении эндоскопического исследования не реже одного раза в 2 года на протяжении как минимум 8 лет

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- достижение без-стероидной ремиссии;
- поддержание ремиссии;
- профилактика осложнений.

16. Беременность и ВЗК. Как правило, развитие язвенного колита и болезни Крона заболеваний приходится на детородный возраст пациентов, страдающих этими заболеваниями.

- Снижение фертильности у пациенток с ВЗК отмечается лишь в 7–12% случаев и может быть связано с нарушением менструальной функции на фоне высокой активности заболевания, а также в результате развития спаечного процесса в малом тазу после хирургических вмешательств при болезни Крона;

- влияние ВЗК на течение беременности определяется активностью на момент зачатия и в период беременности, среди осложнений беременности отмечаются: невынашивание (преждевременные роды, самопроизвольные выкидыши) и гипотрофия плода;

- частота развития обострений ВЗК не отличается от наблюдаемой у небеременных пациенток, обострения чаще развиваются в I триместре беременности, после аборт и после родов;

- выбор способа родоразрешения у женщин с ВЗК определяется акушерскими показаниями. Исключение составляют пациентки с перианальными формами БК, при наличии кишечной стомы и пауч-анастомоза, в этих случаях целесообразным является проведение кесарева сечения;

Диагностика ВЗК во время беременности. Возможности проведения диагностических мероприятий во время беременности ограничены. У беременной женщины уровень гемоглобина и альбумина уменьшается, СОЭ возрастает. Это нормальные физиологические изменения. В качестве маркера активности воспалительного процесса может использоваться определение уровня С-реактивного белка.

Рентгенологические исследования и МРТ во время беременности используют редко. Особенно в ранние сроки радиационного воздействия лучше избегать. Большинство пациентов проходит обследование с помощью сигмоидоскопии или колоноскопии. Случаев преждевременных родов, спровоцированных проведением колоноскопии, зафиксировано не было. Во II и III триместрах проведение сигмоидоскопии затруднено вследствие смещения толстой кишки беременной маткой и должно проводиться с крайней осторожностью, так как может стать причиной возникновения схваток.

Ультразвуковое исследование брюшной полости и кишечника является неинвазивным, безопасным для матери и плода и служит источником ценной информации об активности заболевания, протяженности поражений и развитии осложнений.

Лечение ВЗК в период беременности. Большинство лекарственных средств проникает через плацентарный барьер и может оказывать воздействие на развивающийся плод.

Таблица 7 - Безопасность препаратов, используемых для лечения ВЗК при беременности

Безопасны	Возможно безопасны	Противопоказаны
Пероральные 5-АСК Топические 5-АСК Сульфасалазин Кортикостероиды Азатиоприн 6-Меркаптопурин	Инфликсимаб Адалimumаб Цертолизумаб Циклоспорин Такролимус Будесонид Метронидазол Ципрофлоксацин	Метотрексат Талидомид 6-тиогуанин (нет исследований)

Тем не менее, необходимо подчеркнуть, что лечение ВЗК во время беременности представляет меньший риск развития неблагоприятных эффектов, чем активное заболевание. В таблице 7 представлена классификация препаратов по их безопасности при беременности.

Грудное вскармливание: практически все препараты, применяемые для лечения воспалительных заболеваний кишечника, секретируются в молоко. Основным критерием является безопасность для ребенка (таблица 8).

Таблица 8 – Безопасность препаратов, используемых при ВЗК, во время лактации

Безопасные	Вероятно безопасные	Неизвестная безопасность	Противопоказанные
5-АСК Топические 5-АСК Сульфасалазин Кортикостероиды	Инфликсимаб Адалimumаб Цертолизумаб Азатиоприн 6-меркаптопурин Такролимус	Метронидазол Ципрофлоксацин Будесонид	Метотрексат Талидомид Циклоспорин

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

17. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Кайбуллаева Д.А. – к.м.н, врач высшей категории, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней г.Алматы _____

2. Бектаева Р.Р. – д.м.н. профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФНПР и ДО МУА, г.Астана _____

18. Указание на отсутствие конфликта интересов: составитель протокола не имеет конфликта интереса с фармакологическими фирмами.

19.Рецензент: Исаков Б.С. – д.м.н., профессор кафедры интернатуры и резидентуры по терапии № 3КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова

20. Указание условий пересмотра протокола: данный протокол подлежит пересмотру через 4 года. В случае появления новых данных, основанных на доказательствах, протокол может быть пересмотрен ранее.

21. Список использованной литературы:

1. Dignass A., Eliakim R., Maaser C., et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of UC: Definitions and diagnosis //Journal of Crohn's and Colitis (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>.

2. Gert Van Assche, Dignass A, Panes J. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis, Current management//Journal of Crohn's and Colitis. – 2010. - №4. – P.28–62.

3. Mowat C., Cole A., Windsor Al., on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults// Gut 2011;60:571e607. doi:10.1136/gut.2010.224154.

4. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology// Can J Gastroenterol. – 2005. - № 19. - Suppl A: 5–36.

5. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee //Am J Gastroenterol. – 2004. - № 99. – P.1371–85.

6. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект)// РЖГТК он-лайн – www.gastro-j.ru.

7. Brown SR, Haboubi N, Hampton J, George B, Travis SP. The management of acute severe colitis: ACPGBI position statement.// Colorectal Dis. – 2008. -№ 10.- P.8–29.

8. Ford A., Moayyedi P., Hanauer S.B. Ulcerative colitis // BMJ 2013;346:f432 doi: 10.1136/bmj.f432.

9. Baumgart D.C. The Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis//Deutsches Ärzteblatt International Dtsch Arztebl Int 2009; 106(8): 123–33.

10. Fumiaki Ueno, Toshiyuki Matsui, Takayuki Matsumoto. Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan // J Gastroenterol (2013) 48:31–72 DOI 10.1007/s00535-012-0673-1.

11. Abreu M.T., Achkar, J.P. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease//Am J Gastroenterol 2011; 106:S2 – S25; doi: 10.1038/ajg.2011.58.

12. Reinisch W., Gert Van Assche, Befrits R. et al. Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: A gastroenterology expert group consensus//Journal of Crohn's and Colitis (2012) 6, 248–258.

13. M.Naganuma, N.Hosoe, H.Ogata. Inflammatory bowel diseases and novel endoscopic technologiis//Dig.End. – 2014. - № 26. – p20-28.

14. C.Janneke van der Woude, S.Kolacek, I.Dotan. European evidence-based consensus on reproduction in inflammatory bowel diseases//J. of Chron and Colitis. – 2010 - № 4. – p.493-510

IV. ПРИЛОЖЕНИЕ (ТАБЛИЦЫ КРАТНОСТИ И ВЕРОЯТНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОСНОВНЫХ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОЦЕДУРЫ/ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА):

1.Диагностические исследования

№	Основные диагностические исследования	Кратность применения	Вероятность применения (%)
1	Общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов	2-3	100
2	Определение СРБ	1-2	100
3	Определение электролитов	2-3	100
4	АСТ, АЛТ, γ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза	1-2	100
5	Обмен железа	1-2	100
6	Концентрация сывороточного белка и альбумина	1-2	100
7	Фиброколоноскопия или ректосигмоскопия с множественной биопсией (не менее 2 кусочков из 5 участков, включая дистальный отдел подвздошной кишки и прямую кишку)	1	100

8	Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией	1	100
9	Измерение массы тела	1-2	100
10	pANCA, ASCA	1	100
11	Общий анализ мочи	1	100
12	Копрограмма	1	100
13	Исследование фекального кальпротектина	1	80-100
14	Микробиологическое исследование на наличие токсина Clostridium difficile шигеллы, сальмонеллы, иерсинии, дизентерийной амебы, гельминтов, паразитов	1	100
№	Дополнительные диагностические исследования	Кратность применения	Вероятность применения (%)
1	Рентгенологическое исследование толстой кишки с двойным контрастированием и ирригоскопия	1	80-100
2	Обзорная рентгенография в условиях естественной контрастности (при подозрении на токсическую дилатацию толстого кишечника)	1	30
3	Видеокапсульная эндоскопия	1	50-80
4	Ультрасонография	1-2	50-80
5	МР энтерография;	1	80-100
6	МР и КТ-колонография;	1	50-80
7	Исследование крови на ВИЧ;	1	30-50
8	Коагулограмма	1	50
9	ЭКГ	1	100
10	Группа крови, резус-фактор	1	80
11	Исследование на цитомегаловирус	1	30-50
12	25-ОН витамин Д	1	100
13	Витамин В12	1	50

2. Изделия медицинского назначения и лекарственные средства:

№	Основные	Количество в сутки	Длительность применения	Вероятность применения (%)
1	Месалазин, сульфасалазин	>3г в период обострения	После индукции ремиссии длительная поддерживающая терапия	80-100

2	Преднизолон	Индукция ремиссии – 40-125 мг/сут, поддерживающая доза - 5-10 мг/сут	Не более 3 месяцев (до достижения ремиссии)	80-100
3	Будесонид	9-18 мг/сут	Длительно	50-80
4	Азатиоприн	2,0-2,5 мг/кг/сут	Длительно	50-80
5	Меркаптопурин	1,0-1,5 мг/кг/сут	Длительно	50-80
6	Метотрексат	25 мг подкожно или внутримышечно 1 раз в неделю	Длительно	30-50
7	Инфликсимаб	5-10 мг/кг на 0, 2, 6 неделях, затем – каждые 8 недель для поддержания ремиссии	Длительно	80-100
№	Дополнительные	Количество в сутки	Длительность применения	Вероятность применения (%)
1	Адалимумаб	40-80 мг подкожно 1 раз в 2 недели	Длительно	30-50
2	Цетролизумаба пегол	Первые три инъекции 200 мг каждые 2 недели, далее 400 мг 1 раз в месяц.	Длительно	10-20
3	Голимумаб	50 мг вводят подкожно ежемесячно в один и тот же день месяца	Длительно	10-20
4	Циклоспорин,	Первоначальная доза 2,0 мг/кг/сут внутривенно 7-10 суток, далее – пероральный прием под контролем концентрации препарата в крови (100–300	Внутривенно 7-10 суток, далее – поддерживающая терапия	5-10

		мг\мл)		
5	Препараты крови, в том числе растворы альбумина, инфезол,	С целью заместительной терапии в зависимости от клинических и биохимических показателей	7-10 дней	20-50
6	Смектит диоктаэдрический,	3-5 раз в сутки	10-14 дней	50-80
7	Серебро коллоидное	50-100 мл 2-3 раза в сутки	10-14 дней	50-80
8	Метронидазол ципрофлоксацин, рифаксимин,	10–20 мг/кг/сут 200 мг 3 раза в сутки	Не более 6 мес 16 недель	30-50
9	Солевые растворы	До 1-3 л/сутки	7-14 дней	30-50
10	Микроэлементы и витамины,	1-3 раза в сутки	1-3 мес	50-80
11	Антидепрессанты и психотропные	1-2 раза в сутки	1-3 мес	20-40
12	Лиофилизированные дрожжи сахаромицетов буларди.	1-2 капсулы два раза в день	7-10 дней	30-50%
13	Низкомолекулярные гепарины. Эноксапарин натрия	1 мг/кг п/к каждые 12 ч	10 – 14 дней	50-80%