

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «25» мая 2017 года
Протокол No 22

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ: БОЛЕЗНЬ КРОНА

КАЛИАСКАРОВА К.С., НЕРЕСОВ А.В., КАЙБУЛЛАЕВА Д.А., РАИСОВА А.М., МАКАЛКИНА Л.Г.

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
K50	Болезнь Крона
K50.0	Болезнь Крона (регионарный энтерит)
K50.1	Болезнь Крона толстой кишки
K50.8	Другие разновидности болезни Крона
K50.9	Болезнь Крона неуточненная

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

5-АСК	5-аминосалициловая кислота
EL (Evidence level)	уровень доказательности
ЕССО	European Crohn's and Colitis Association
БК	болезнь Крона
ВЗК	воспалительные заболевания кишечника
ВКП	внекишечные проявления
ВПЧ	вирус папилломы человека
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГКС/КС	глюкокортикостероиды/кортикостероиды
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИГХ	иммуногистохимический анализ
ИС	иммуносупрессанты
ИФА	иммунофлюоресцентный анализ
ИЭАЯК	индекс эндоскопической активности ЯК

КРР	колоректальный рак
ЛС	лекарственное средство
НЯ	нежелательное явление
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОИ	оппортунистические инфекции
ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ПОР	послеоперационный рецидив
ПСА	простата-специфический антиген
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РСС	ректосигмоскопия
СРБ	С-реактивный белок
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФНО	фактор некроза опухоли.
ФНО- α	фактор некроза опухоли- α
ФПП	функциональные пробы печени
ЯК	язвенный колит
МРТ	магнито резонансная томография
КТ	компьютерная томография
ВОП	врач общей практики
СРК	синдром раздраженного кишечника
СДАИ	Crohn's Disease Activity Index, индекс Беста
ANCA	антинейтрофильные цитоплазматические антитела
ASCA	антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i>

1.4. Пользователи протокола: врачи-терапевты, гастроэнтерологи, врачи общей практики, хирурги.

1.5. Категория пациентов: взрослые.

1.6. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль, или высококачественное (++) когортное, или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки, или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов
GPP	Наилучшая клиническая практика

1.7. Определение [1-4]:

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.

Локализованная болезнь Крона - вовлеченность <30 см кишечника. Обычно илеоцекальная локализация (30 см подвздошной кишки + правые отделы толстой кишки), но могут быть изолированное поражение толстой кишки или только проксимальные отделы тонкой кишки.

Протяженная болезнь Крона - поражение более 100 см кишечника любой локализации (суммарная длина сегментов).

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 перехлеста признаков язвенного колита и болезни Крона. Наличие такового служит прогностическим фактором риска хирургического вмешательства.

Ремиссия при болезни Крона соответствует CDAI <150.

Ответ на терапию: улучшение клинических и эндоскопических показателей CDAI ≥100 баллов при болезни Крона

Обострение характеризуется нарастанием симптоматики (ректальное кровотечение, учащение стула) у пациента с ВЗК, находившегося в ремиссии (спонтанной или медикаментозной). При болезни Крона CDAI >150 или увеличение более чем на 70 баллов.

1.8. Классификация:

Таблица 1 – Клиническая классификация

A) Стратификация пациентов по возрасту:	
A1 <16 лет;	
A2 17 - 40 лет;	
A3 >40 лет.	
B) По локализации (Монреальская классификация ВЗК) [1, 6]:	
B1 воспалительное течение	L1 терминальный илеит
B2 стриктурирующее течение	L2 колит
B3 фистулизирующее течение	L3 илеоколит
p перианальная болезнь	L4 верхние отделы ЖКТ
	L4+ нижние и дистальные отделы ЖКТ
C) По степени активности: Следует иметь в виду, что понятие «активность» в русскоязычной терминологии соответствует понятию «тяжесть заболевания».	
В большинстве стран и клинических исследований для оценки клинической активности (тяжести) БК используется индекс активности БК (Crohn's Disease Activity Index (CDAI), индекс Беста), таблица 1.	

D) К осложнениям БК относят:

- наружные свищи (кишечно-кожные);
- внутренние свищи (межкишечные, кишечно-пузырные, ректо-вагинальные);
- инфильтрат брюшной полости, межкишечные или интраабдоминальные абсцессы;

- стриктуры ЖКТ (с нарушением кишечной проходимости и без таковой);
- анальные трещины;
- парапроктит (при аноректальном поражении);
- кишечное кровотечение (редко).

Таблица 2 – 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		
Фаза заболевания	Количество баллов	Клинические проявления
Ремиссия	<150	
Активная болезнь	>150	
Низкая активность	150-220	Лечение амбулаторное, потеря веса <10%, нет признаков обструкции, лихорадки, дегидратации. СРБ в пределах нормы
Умеренная активность	220-450	Диспепсия, потеря веса >10%, нет обструкции, резистентность к терапии, СРБ повышен
Высокая активность	> 450	ИМТ <18 кг/м ² , признаки непроходимости или абсцесса. Симптомы рецидивируют, несмотря на интенсивную терапию

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Диагностические критерии:

Жалобы: Симптомы БК гетерогенны, но наиболее частыми являются абдоминальная боль, потеря веса, хроническая диарея. Боль в животе и похудение ретроспективно встречаются у 60-80% больных до уточнения диагноза.

Наличие крови в стуле является характерным симптомом воспаления толстой кишки (40-50% при Крон-колите). При других локализациях болезни Крона крови в стуле может не быть. Так, для илеита будут характерны абдоминальная боль, потеря веса, а затем - хроническая диарея (от 60 до 80% больных с БК). Клиника острого терминального илеита часто схожа с острым аппендицитом.

Системные симптомы, такие как потеря веса, лихорадка, диспепсические явления, характерны для болезни Крона (у 15% пациентов) [EL5].

Перианальные фистулы встречаются у 4-10% больных с БК.

Анамнез и факторы риска. Полный анамнез направлен на детализацию дебюта заболевания, продолжительности диареи, рецидивирующего характера описанных жалоб. Необходимо уточнить связь возникновения симптомов с недавними путешествиями, пищевой непереносимостью, приемом антибактериальных или нестероидных противовоспалительных препаратов, перенесенной кишечной инфекцией, аппендэктомией, наследственностью по ВЗК и колоректальному раку (КРР).

Факторами риска являются: наличие ВЗК у близких родственников; активное табакокурение, инфекционные гастроэнтериты в анамнезе (протективный фактор для ЯК и фактор риска для БК), аппендэктомия и мезентериальный

лимфаденит в анамнезе (протективный фактор для ЯК). Неселективные нестероидные противовоспалительные препараты увеличивают риск развития болезни Крона.

Физикальное обследование:

- осмотр кожных покровов: сухость кожи, ломкость ногтей, сниженный тургор за счет мальабсорбции (нарушение всасываемости микроэлементов), наличие признаков узловатой эритемы;

- измерение температуры (повышение до 38-39°C, признак высокой активности заболевания и/или осложнений);

- подсчет ЧСС (тахикардия, как признак активности заболевания, сопутствующей анемии или осложнений);

- осмотр ротовой полости (на предмет наличия или отсутствия язв-афт);

- напряжение мышц брюшной стенки, пальпируемый инфильтрат брюшной полости;

- обязательный осмотр перианальной области и половых органов;

- пальцевое исследование прямой кишки;

- измерение индекса массы тела (ИМТ): чаще всего снижение массы тела;

- осмотр глаз (признаки увеита или конъюнктивита).

Лабораторные исследования [1-6,8,9]:

Основные:

- ОАК с обязательным подсчетом тромбоцитов и лейкоформулой;

- ОАМ;

- в биохимическом анализе крови: исследование

электролитов, показателя острофазового воспаления – количественного СРБ, а также определение функциональных проб печени (АЛТ, АСТ) и почек (креатинин, мочеви́на), обмена железа (ферритин, сывороточное железо, ОЖСС) и витамина Д, общего белка и альбумина, маркера холестаза и остеопороза: щелочная фосфатаза;

- копрограмма;
- определение ВИЧ (дифференциальная диагностика диарейного синдрома).

Биологическими маркерами воспаления являются протеины – продукты распада нейтрофилов – лизоцим, лактоферрин и наиболее чувствительный – фекальный кальпротектин [EL5]. В качестве скринингового метода, укоряющего уточнение диагноза ВЗК, а также для мониторинга терапии может быть рекомендован экспресс-тест на фекальный кальпротектин, являющийся альтернативой ИФА методике [1]. Уровень фекального кальпротектина значительно выше при толстокишечном воспалении [6].

Дополнительные:

- По показаниям изучается иммунологический статус (клеточный, гуморальный, ЦИКи) [EL5];
- Инфекционная диарея, а также рефрактерный колит (резистентный к проводимой терапии), исключаются серологическими и культуральными тестами на инфекции, включая *C. difficile* (токсины А и В) [EL2];
- Для дифференциального диагноза язвенного колита и болезни Крона может быть использовано серологическое тестирование ANCA, ASCA;
- Диагностика оппортунистических инфекций перед стартом биологической терапии (см. раздел 6 «Оппортунистические инфекции»).

Инструментальные обследования:

Частой локализацией БК является подвздошная кишка (терминальный отдел доступен для эндоскопического осмо-

тра во время илеоколоноскопии) или более проксимальные отделы тонкой кишки (10% больных). Кроме того, у 15% больных диагностируются пенетрирующие осложнения (фистулы, флегмоны или абсцессы). Эндоскопическое или радиологическое (МРТ или КТ) обследование – методики, направленные на уточнение локализации и протяженности заболевания и планирования наиболее оптимальной терапии. Обзор методов визуализации при болезни Крона представлен в таблице 6.

Основные:

- **Эндоскопические методы исследования [7, 8]:**

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

Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (ЭГДС) и нижних отделов (илеоколоноскопия) 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.

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.

Илеоколоноскопия – метод диагностики БК первой линии, позволяющий выявить терминальный илеит, особенно мелкие дефекты слизистой [EL1]. По информативности сопоставим с лучевыми диагностическими процедурами, такими как МРТ и КТ (таблица 6).

Наиболее часто используемой является Простая эндоскопическая шкала болезни Крона или Simple endoscopic score (SES-CD). Выявление критериев (таблица 3) и подсчет баллов (таблица 4) проводятся в 5 сегментах кишечника.

Таблица 3 – Простая эндоскопическая шкала болезни Крона (SES-CD)

Критерии	0	1	2	3
Размер язв (см)	–	Афты (0,1-0,5)	Язвы (0,5-2,0)	Большие язвы
Протяженность язвенных поражений	–	<10%	10-30%	>30%
Воспаление	Невоспаленные сегменты	<50%	50-75%	>75%
Стенозирование	Нет	Единичное, проходимо	Множественное, проходимо	Нет проходимости

Таблица 4 – Оценка простой эндоскопической шкалы болезни Крона

	Подвздошная кишка	Восходящая ободочная	Поперечная ободочная	Нисходящая ободочная	Прямая кишка	Итого
Размер язв	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	+
Протяженность язвенных поражений	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	+
Воспаление	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	+
Стенозирование	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	+
						=Σ
n – сумма всех пораженных сегментов SES-CD = Σ – 1,4 x n						

Активность воспалительного процесса по SES-CD оценивается следующим образом: 0–2 балла - ремиссия; минимальная активность - 3–6 баллов; умеренная активность 7–15 баллов; высокая активность >16 баллов.

• **Магнитно-резонансная энтерография** – данный метод наряду с эндоскопическим обследованием относится к первичной диагностике болезни Крона, а также полезен для дифференцировки воспалительных и фиброзных стриктур, мониторинга эффективности терапии. Характеризуется высокой чувствительностью для определения абсцессов, внутренних свищей и перианальных осложнений. МРТ не сопряжена с воздействием ионизирующего излучения, что весьма важно, учитывая возраст пациентов и необходимость многократной визуализации. При проведении методики МР-энтерографии применяются пероральные контрастные препараты [10, 11].

Дополнительные:

• **Видеокапсульная эндоскопия** – метод, позволяющий уточнить локализацию тонкокишечного повреждения при БК [EL2]. Перед проведением ВКЭ рекомендуется выполнять рентгенологические исследования (пассаж бария по кишечнику, КТ-энтерография) или МР-энтерографию для оценки наличия стриктур тонкой кишки. К преимуществам метода также относят неинвазивность, атравматичность, проведение исследования без анестезиологического обеспечения, простоту подготовки и отсутствие вредных воздействий на организм.

Для оценки активности БК при помощи капсульной эндоскопии используется балльная система оценки CECDAI (Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index) или Lewis Score (таблица 5).

1) Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index – CECDAI: Этот индекс оценивает три параметра: воспаление (А), протяженность поражения (В) и наличие стриктур (С). Оценка проводится как для проксимального и дистального сегментов тонкой кишки. Окончательный балл рассчитывается путем сложения двух сегментные баллов:

$CECDAI = \text{проксимально } ([A1 \times B1] + C1) + \text{дистальной } ([A2 \times B2] + C2).$

А. Оценка воспаления

0 = нет

1 = умеренный отек / гиперемия / эрозирование

2 = тяжелый отек / гиперемия / эрозирование

3 = кровотечение, экссудат, афты, эрозия, небольшая язва (менее 0,5 см)

4 = средняя язва (0,5-2 см), псевдополип

5 = большая язва (более 2 см)

В. Протяженность поражения

0 = нет

1 = локальное поражение (один сегмент)

2 = пятнистое поражение (2-3 сегмента)

3 = диффузное поражение (более 3-х сегментов)

С. Оценка стриктуры

0 = нет

1 = одно (проходима)

2 = множественное (проходима)

3 = обструкция (не проходима)

2) Lewis Score представлена в таблице 5.

– до 135 баллов – нормальная слизистая оболочка или клинически незначительные воспалительные изменения;

– 135–790 баллов – воспаление легкой степени;

– более 790 баллов – умеренное и тяжелое воспаление.

• **Гистологическое обследование.** Для болезни Крона характерны следующие морфологические критерии:

– язвенные дефекты глубокие щелевидные язвы, проникающие в подслизистую основу или мышечный слой;

– локальность нарушения архитектоники слизистой оболочки - неравномерность расположения крипт;

– воспалительный инфильтрат трансмуральный - распространяется от слизистой оболочки на подслизистую основу, мышечную и серозную оболочку; плазмноклеточный градиент, базальный плазмцитоз;

– снижение количества бокаловидных клеток со снижением муцина;

– наличие гранулемы, их локализация, размер, слияние гранул, клеточный состав.

• **Лучевые методы (МР и КТ)** – энтерография, ультрасонография в дополнение к эндоскопической диагностике проводятся с целью уточнения локализации повреждения тонкой кишки и малого таза, исключения осложнений – стенозов или фистул при БК [EL1]. КТ и МРТ в настоящее время являются стандартом обследования в диагностике болезни Крона. Оба метода позволяют уточнить активность и протяженность поражения, толщину кишечной стенки и усиление интравенозного накопления контраста. МР или КТ исследование тонкого кишечника требует дополнительного введения контраста.

• **Ультразвуковое исследование:** ультрасонография – неинвазивный тест, с хорошей переносимостью, не оказывающий ионизирующего облучения на пациента. Наиболее удобными для визуализации являются илеоцекальный, сигмоидный отделы, а также восходящий и нисходящий отделы ободочной кишки (чувствительность метода 75–94%, специфичность - 67–100%).

Таблица 5 – Шкала оценки активности и протяженности поражения тонкой кишки при болезни Крона (Lewis Score)

Параметры	Баллы	Протяженность поражения/баллы	Характеристика/баллы
Внешний вид ворсинок (оценивается худшая треть)	Норма – 0 Отечные – 1	Короткий сегмент – 8 Длинный сегмент – 12 Вся треть – 20	Одиночный – 1 В отдельных местах –14 Диффузный –17
Язвы (оценивается худшая треть)	Нет – 0 Одиночная – 3 Несколько – 5 Множество – 10	Короткий сегмент – 8 Длинный сегмент – 12 Вся треть – 20	Менее четверти – 9 От четверти до половины кишечника – 12 Более половины - 18
Стеноз (в любом отделе)	Нет – 0 Одиночный – 14 Множество – 20	Изъявленный – 24 Не изъявленный – 2	Проходим – 7 Не проходим – 10

• **Магнитно-резонансная томография** – МРТ малого таза для исключения перианальных поражений, патологии малого таза.

• **Фистулография** (при наличии наружных свищей).

• **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 [12, 13].

• ЭКГ с целью диагностики возможных нарушений ритма (гипокалиемия, гипомagnesемия и т.д.);

• Рентген органов грудной клетки/КТ органов грудной клетки (исключение специфического процесса);

• УЗ-исследование ОБП

• Рентген денситометрия (исключение остеопороза).

Показания для консультации специалистов:

• консультация хирурга – при подозрении на острую токсическую дилатацию толстой кишки, при отсутствии

положительной динамики от консервативной терапии;

- консультация инфекциониста – для дифференциальной диагностики с инфекционными заболеваниями (диарейный синдром);

- проктолог, онколог, фтизиатр, ревматолог, дерматолог, нефролог, гематолог, лор, невропатолог, окулист, акушер-гинеколог, стоматолог и другие узкие специалисты – по показаниям.

2.1. Диагностический алгоритм. Не существует единого золотого стандарта диагностики болезни Крона. Диагноз выставляется на данных клинического обследования, а также лабораторных, эндоскопических, гистологических и радиологических исследований. Генетические и серологические тесты не рекомендуются выполнять рутинно [EL5].

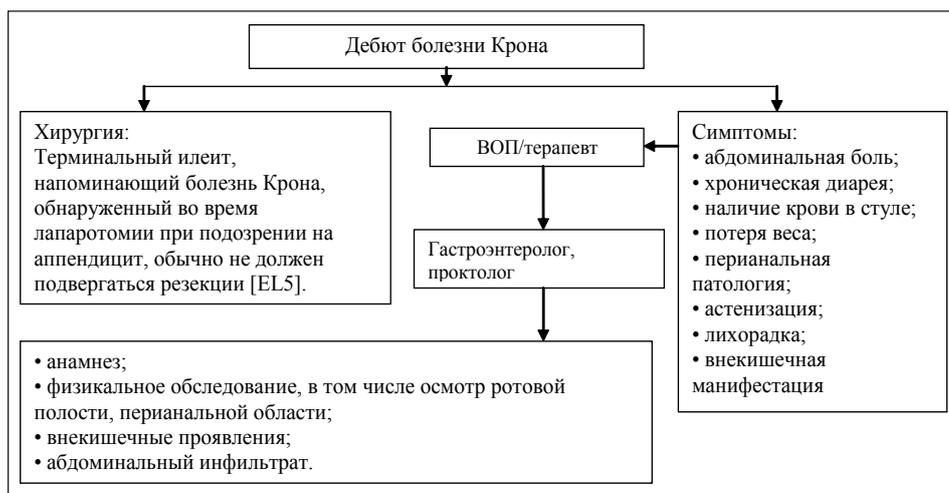


Рисунок 1 – Алгоритм диагностики болезни Крона

Таблица 6 – Диагностика локализации воспаления при болезни Крона [14]

Локализация БК	Верхняя эндоскопия	Илеоколоноскопия	МР-энтерография	МРТ малого таза	КТ энтерография
Верхние отделы ЖКТ	+	–	+	–	+
Тонкая кишка	–	–	+	–	+
Толстая/прямая кишка	–	+	+	–	+
Перианальная область	–	–	+	+	+

Таблица 7 – Преимущества и недостатки инструментальных методов диагностики для оценки повреждения тонкой кишки

	ПБТК	ВКЭ	БЭ	МРЭ
Оценка всей тонкой кишки	Выполнимо	Выполнимо. Невозможно в случае стеноза	Наличие специалиста. Затруднено при стенозе	Осмотр тонкого и толстого отделов
Выявление стенозов и внекишечных поражений	Стенозы Фистулы	Противопоказано	В случае стеноза возможно применение дилатации	Стенозы Фистулы Абсцессы
Радиационное облучение	Общее	Нет	Возможно	Нет
Чувствительность/специфичность	Высокоинформативный метод, зависит от квалификации специалиста	Чувствительность: высокая	В некоторых случаях возможны технические сложности	Удовлетворительность исследования зависит от качества подготовки

ПБТК - Рентгенография пассажа бария по тонкой кишке (small bowel follow-through), ВКЭ - видеокапсульная эндоскопия, БЭ – баллонная эндоскопия, МРЭ – магнитно-резонансная энтерография

2.2. Дифференциальный диагноз язвенного колита и болезни Крона представлен в таблице 8, с другими патологиями – таблица 9, 10 [1, 5, 29].

Таблица 8 – Дифференциальный диагноз болезни Крона и язвенного колита

Симптомы	Язвенный колит	Болезнь Крона
Эпидемиология		
Пол (М:Ж)	1:1	2:1
Никотин	Превентивный фактор	Приводит к обострению
Клинические проявления		
Наличие слизи и крови в стуле	Часто	Редко
Вовлечение тонкой кишки	Нет (исключение – ретроградный «рефлюкс»-илеит)	Да
Вовлечение прямой кишки	Всегда	Иногда
Вовлечение верхних отделов ЖКТ	Нет	Да
Внекишечные проявления	Часто	Часто
Перианальные фистулы	Нет	Часто
Свищи	Крайне редко	Часто
Пальпируемое образование в брюшной полости	Редко	Часто (вовлечение илеоцекальной зоны)
Рецидив после хирургического лечения	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%)
Тип воспаления	Концентрический	Эксцентрический
Баугиниева заслонка	Как правило, в норме	Как правило, стенозирована
Псевдополипоз	Часто	Редко
Стриктуры	Редко	Часто
Гистопатология		
Трансмуральное воспаление слизистой	Нет	Да
Крипитты и крипт-абсцессы	Да	Да
Гранулемы	Нет	Редко
Фиссуры	Редко	Часто

Таблица 9 – Дифференциальный диагноз ВЗК с другой патологией кишечника

Заболевание	Клиническая характеристика
Инфекционный колит	Эпидемиологические факторы, внезапное начало. Наличие патогенной микрофлоры в стуле
СРК	Римские критерии IV
Ишемический колит	Встречается в старшей возрастной группе, сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, острое начало, часто болевой синдром
Псевдомембранозный колит	Частое использование антибиотиков, ингибиторов протонной помпы, выделение токсинов Clostridium difficile в стуле

Таблица 10 – Дифференциальная диагностика туберкулеза и болезни Крона

Туберкулез	Болезнь Крона
Клинические признаки	
Активный процесс или инфекция в анамнезе, наличие контакта с больными Редко развиваются фистулы, абсцессы в брюшной полости или перианальные поражения Изменения при рентгенографии грудной клетки (не всегда)	Фистулы и абсцессы кишечной стенки, перианальная патология, кровавый стул, перфорации кишечника, рецидивы после резекции кишки
Эндоскопические признаки	
Поверхностные редкие поперечные язвы без преимущественной сегментарной локализации Псевдополипы Слепая кишка повреждается чаще, чем подвздошная Зияние илеоцекального клапана	Продольное изъязвление Симптомы "булыжной мостовой" Афтозные язвы Подвздошная кишка повреждается чаще, чем слепая Илеоцекальный клапан стенозирован или изъязвлен
Гистологические признаки	
Большие, сливающиеся гранулемы в подслизистом слое Казеозные некрозы и подслизистые стенозы, казеозные изменения в стенке кишки и мезентериальных лимфоузлах Выявление кислотоустойчивых бацилл Цепочки эпителиоидных гистиоцитов, выстилающих язвы	Неказеозные гранулемы/некрозы могут быть найдены ок. 50% случаев
Специфические тесты	
Анализ на ДНК туберкулеза Бактериологическое выделение бактерий Туберкулиновая кожная проба, тест на сывороточные антитела Определение уровня интерферона- γ	Серологический тест на ASCA
Лучевые признаки	
Асимметричное утолщение стенки кишки Асцит Феномен "жировой упаковки" не характерен	Симметричное утолщение стенки кишки Часто выявляется феномен "жировой упаковки"

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Тактика лечения БК на амбулаторном (таблица 14) и стационарном (таблица 15) уровнях зависит от протяженности, течения и активности воспалительного процесса [1-3, 5, 6, 15]:

Целью лечения являются достижение и поддержание ремиссии, предупреждение развития стриктур, фистул и других осложнений, а также улучшение качества жизни.

- достижение и поддержание без стероидной ремиссии;
- достижение и сохранение заживления слизистой обо-

лочка кишечника (в том числе по данным гистологического исследования);

- профилактика осложнений, регрессия системных проявлений;
- улучшение качества жизни.

При выборе стратегии терапии используют клинические и эндоскопические критерии плохого прогноза (факторы риска) при болезни Крона [16] [EL2] - (таблица 11).

Таблица 11 – Предикторы плохого прогноза при болезни Крона

Факторы риска	
<ul style="list-style-type: none"> • осложненная перианальная болезнь • резекция толстой кишки • не менее 2 резекций сегментов тонкой кишки • постоянная стома в течение 5 лет от момента уточнения диагноза 	<ul style="list-style-type: none"> • курение (увеличивает необходимость в стероидах, ИС, хирургии); • протяженная тонкокишечная патология; • дебют в возрасте <40 лет; • необходимость в стероидах в дебюте; • перианальная/ректальная патология; • стриктуры; • потеря веса более 5 кг в дебюте; • глубокие и протяженные язвы толстой кишки; • стероидозависимость

3.1. Немедикаментозное лечение. Лечение воспалительных заболеваний кишечника при умеренном и выраженном обострении должно проводиться только в условиях стационара с последующим этапом восстановительного лечения (реабилитации) в амбулаторных условиях и при диспансерно-динамическом наблюдении терапевта/ВОП или гастроэнтеролога поликлиники.

• **Психологическая поддержка.** Хронические стрессы и депрессивный настрой больного не только провоцируют обострение ВЗК, но и увеличивают активность воспалительного процесса, а также ухудшают качество жизни. Наличие психологических нарушений способствует низкому качеству жизни и увеличивает число посещений врача, независимо от тяжести состояния. Поэтому как в период рецидива заболевания, так и в период ремиссии пациенту обязательно должна оказываться психологическая поддержка как со стороны медицинского персонала, так и со стороны домочадцев. Иногда требуется помощь специалистов (психологов, психотерапевтов), прием специальных психотропных лекарственных препаратов.

• **Диета [1, 2, 6, 17].** Исследованиями подтверждено влияние диеты на риск развития ВЗК (таблица 12). Считается, что «западная диета», приводящая к качественному изменению состава микробиоты человека и нарушению гомеостаза, способствует повреждению слизистого слоя кишечника, увеличению колонизации патогенной флоры и повышенной проницаемости слизистой оболочки.

Мальабсорбция более характерна для болезни Крона. У пациентов с ВЗК необходимо проверять микронутриентный статус и своевременно возмещать соответствующий дефицит.

В связи с повышением потребности в белке при обострении процесса, употребление белка должно быть увеличено (до 1,2 – 1,5 г/кг/сутки).

Особое внимание должно быть уделено восполнению дефицита питательных веществ (кальций, витамин D, других жирорастворимых витаминов, цинка, железа и (после илеоцекальной резекции особенно), витамина В₁₂).

Пациентам с обезвоживанием показано дополнительное введение жидкости и электролитов. Коррекция анемического синдрома обсуждается в разделе «Внекишечные проявления» [1, 2, 29].

У пациентов с резекцией подвздошной кишки или выраженной активностью терминального илеита уменьшается всасывание конъюгированных желчных кислот, что приводит к появлению тяжелой осмотической диареи и дисбиозу. В лечении хологенной диареи используют секвестрант холестирамин.

Парентеральное питание показано пациентам с синдромом короткой кишки или в случае дисфункции ЖКТ при отсутствии возможности энтерального питания.

3.2. Медикаментозное лечение в зависимости от локализации и активности воспалительного процесса представлено в таблице 13 [1, 2, 5, 6, 18-22]:

Таблица 12 – Риск развития ВЗК и питание

Особенности питания	Риск развития ВЗК
Повышенное употребление жиров, ПНЖК, омега-6 жирных кислот и мяса	Высокий риск развития ЯК и БК
Повышенное употребление клетчатки и фруктов (ежедневное употребление более 22,1 г/сут)	Уменьшение риска развития БК на 73-80%
Употребление углеводов	Не доказан
Витамин Д	Значительно снижает риск развития ЯК; в небольшой мере – БК
Цинк (в продуктах питания в большей степени, в сравнении с цинком из пищевых добавок и препаратов)	Уменьшает риск развития БК
Повышенное употребление сахара и безалкогольных напитков при недостаточном употреблении овощей	Высокий риск развития ЯК

Таблица 13 – Алгоритм терапии болезни Крона в зависимости от локализации и активности

Локализация	Активность	Препарат, схема
Болезнь Крона на пищевода или гастродуоденальной зоны	Минимальная – умеренная	Системные стероиды, тиопурины или метотрексат. Для уменьшения диспепсических явлений – ингибиторы протонной помпы
	Высокая активность	Биологическая терапия
Терминальный илеит или илеоколит	Минимальная – умеренная	Будесонид 9 мг/сут терапию продолжают в течение 6 недель, со снижением дозы на 3 мг каждые 2-3 недели
	Высокая активность	Системные стероиды перорально в течение 2 недель* + Цитостатики (азатиоприн 2-2,5 мг/кг или 6-меркаптопурин 1-1,5 мг/кг) до 2 лет для поддержания ремиссии

Локализация	Активность	Препарат, схема
Колит	Минимальная – умеренная	Сульфасалазин 3-6 г/сут, месалазин 4-4,8 г/сут
		При левосторонней и дистальной локализации топические формы месалазина (клизмы, суппозитории)
	Умеренная - высокая	Преднизолон 40-60 мг/сут или гидрокортизон 300-400 мг/сут внутривенно продолжить 8 недель
		Метотрексат 25 мг внутримышечно еженедельно в течение 4 мес, далее для поддержания ремиссии 15 мг/нед
		1. Биологическая терапия - анти-ФНО: инфликсимаб 5 мг/кг 0, 2 и 6 нед внутривенно - адалимумаб 160 мг - 80 мг п/к на 0, 2 нед подкожно 2. Антиадгезивные препараты - ведолизумаб 300 мг в/в на 0, 2, 6 нед внутривенно 3. Анти ИЛ 12,23 – устекинумаб** согласно инструкции
Рефрактерная болезнь Крона		Биологическая терапия (анти-ФНО, антиадгезивные препараты, анти-ИЛ 12, 23)
Стриктурирующая форма БК		При стриктуре, сопровождающейся выраженным воспалением (воспалительная стриктура), показано назначение системных стероидов
		При единичной короткой стриктуре, доступной для эндоскопической терапии, может быть предпринята тактика эндоскопической баллонной дилатации
		Фиброзные стриктуры (по данным лучевой диагностики, при отсутствии критериев воспаления - высоких острофазовых показателей) не рекомендуется лечить консервативно, в том числе, анти-ФНОα препаратами
Фистулизирующая форма БК		Метронидазол 750–1,500 мг/сут или цiproфлоксацин 1,000 мг/сут
Поддерживающая терапия БК		Месалазин имеет наиболее оптимальный профиль безопасности, однако его эффективность в поддержании ремиссии при болезни Крона незначительна
		При достижении ремиссии, индуцированной стероидами (системными или будесонидом), поддерживающая терапия проводится азатиоприном 2 мг/кг (или 6-МП 1,5 мг/кг) не менее 2 лет
		Противорецидивная терапия метотрексатом проводится еженедельно в дозе 15 мг внутримышечно
		Ремиссия, достигнутая биологическими препаратами анти-ФНО: инфликсимаб 5 мг/кг в/в каждые 8 нед. или адалимумаб 40 мг п/к каждые 2 нед. антиадгезивный препарат ведолизумаб 300 мг в/в каждые 8 нед анти ИЛ-12, 23- устекинумаб** 90 мг каждые 8 нед подкожно

*Тактика снижения дозы ГКС: 2,5-5,0 мг в неделю до 20 мг и последующей отменой. При достижении дозы 20 мг /сут показано назначение азатиоприна 2-2,5 мг/кг или 6-меркаптопурина 1,5 мг/кг для поддержания ремиссии.

** применять после внесения соответствующих показаний в инструкцию по применению в РК.

NB! Препараты азатиоприн, 6-меркаптопурин применять после регистрации на территории РК.

Таблица 14 – Перечень лекарственных средств, используемых на амбулаторном уровне

МНН	Показания	Вероятность применения	УД	Код АТХ
Сульфасалазин, месалазин (таблетки, гранулы, суппозитории, клизмы)	Язвенный колит в фазе обострения и ремиссии; болезнь Крона, илеоколит	80%	A (62)	A07EC01 A07EC02
Преднизолон, метилпреднизолон (таблетки), гидрокортизон, будесонид (таблетки)	Язвенный колит, болезнь Крона в обострении	60%	A (62)	S01BA04 H02AB04 H02AB09 R01AD05

Продолжение таблицы 14

МНН	Показания	Вероятность применения	УД	Код АТХ
Азатиоприн, 6-меркаптопурин (таблетки)	Язвенный колит, болезнь Крона - поддержание ремиссии	40%	A (62)	L04AX01 L01BB02
Метотрексат (раствор для инъекций)	Язвенный колит, болезнь Крона в обострении, поддержание ремиссии	30%	A (62)	L01BA01
Адалимумаб		20%	A (62)	L04AB04
Препараты железа (раствор для инъекций, таб.)	Железодефицитная анемия	70%	A (63)	B03AE10
Метронидазол, ципрофлоксацин (таблетки)	Лечение инфекций	40-50%	A (64)	A01AB17 S01AX13
Микроэлементы и витамины, витамин Д	Заместительная терапия	70-90%	C	A11AA04 A12AA
Антидепрессанты и психотропные	Депрессия, невроз	30-50%	A	N06A
Лиофилизированные дрожжи сахаромикетов буларди	Диарея любой этиологии	30-50%	D	A07FA02

NB! Препараты азатиоприн, 6-меркаптопурин применять после регистрации на территории РК.

Таблица 15 – Перечень лекарственных средств, используемых на амбулаторном уровне

МНН	Показания	Вероятность применения	УД	Код АТХ
Сульфасалазин, месалазин (таблетки, гранулы, суппозитории, клизмы)	Язвенный колит в фазе обострения и ремиссии; болезнь Крона, илеоколит	80%	A (62)	A07EC01 A07EC02
Преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, будесонид ММХ (таблетки, раствор для инъекций)	Язвенный колит, болезнь Крона в обострении	60%	A (62)	S01BA04 H02AB04 H02AB09 R01AD05
Азатиоприн, 6-меркаптопурин (таблетки)	Язвенный колит, болезнь Крона - поддержание ремиссии	40%	A (62)	L04AX01 L01BB02
Метотрексат (раствор для инъекций)	Язвенный колит, болезнь Крона в обострении, поддержание ремиссии	20%	A (62)	L04AX03
Инфликсимаб (порошок лиофилизированный, флаконы)		35%	A (62)	L04AB02
Инфликсимаб СТ P13 (биосимиляр) (порошок лиофилизированный, флаконы)		35%	A (62)	L04AB02
Адалимумаб		20%	A (62)	L04AB04
Препараты железа (раствор для инъекций, таб.)	Железодефицитная анемия, согласно утвержденным КП	70%	A (63)	B03AE10
Метронидазол, ципрофлоксацин, (раствор для приготовления инфузий, таблетки)	Лечение инфекций	40-50%	A (64)	A01AB17 S01AX13
Микроэлементы, в том числе препараты калия, магния и витамины, витамин Д	Заместительная терапия	70-90%	A	A11AA04 A12AA
Ведолизумаб (порошок для приготовления инфузий)	БК в обострении, случае неответа на терапию анти-ФНО	25%	A (66)	L04AA33
Устекинумаб** (раствор для подкожного введения)	Болезнь Крона в обострении и поддержание ремиссии	10%	A (72)	L04AC05
Препараты крови, в том числе растворы альбумина, солевые растворы	Заместительная терапия при потере жидкости различного генеза, гипопротейнемия, анемия	20-40%	A (65)	B05AA01 B05BA10

МНН	Показания	Вероятность применения	УД	Код АТХ
Фондопоринукс Аценокумарол*, варфарин Дабигатран Ривароксабан Апиксабан	Лечение и профилактика тромбоемболических осложнений	30-40%	A (67-71)	B01AB01 B01AA03 B01AE07 B01AF01 B01AF02
Антидепрессанты и психотропные	Депрессия, невроз, согласно КП	30-50%	A	N06A
НПВП: этерококсиб		Лечение артропатий, артралгий	A	M01AH05
Целекоксиб	Лечение артропатий, артралгий	30%	A	M01AH01

* препарат применять после регистрации на территории РК.

** применять после внесения соответствующих показаний в инструкцию по применению в РК.

NB! Препараты азатиоприн, 6-меркаптопурин применять после регистрации на территории РК.

• **5-Аминосалициловая кислота** (или месалазин): сульфасалазин, салофальк, пентаса, месакол. Убедительных доказательств применения препаратов 5-АСК в качестве терапии первой линии при болезни Крона не получено [1, 6, 15]. Результаты клинических исследований показали эффективность терапии pH-зависимых форм месалазина в терапии терминального илеита, колита минимальной и умеренной активности в дозе не менее 4,8 г/сут [20].

• **Гормональная терапия:**

Системные кортикостероиды (преднизон, преднизолон) используются, если симптомы не купируются месалазином [EL2ab]. При наличии системных проявлений кортикостероиды также являются препаратами выбора.

Ответ на внутривенные стероиды должен оцениваться на третий день [EL2b]. Более 50% пациентов, которым были назначены кортикостероиды, в последующем становятся или «стероидозависимыми» (стероидозависимость – невозможность уменьшить дозу кортикостероидов ниже дозы, эквивалентной 10 мг преднизолона в сутки в течение 3 мес. от начала лечения, либо обострение заболевания в течение 3 мес. после прекращения терапии стероидами), или «стероидорезистентными» (стероидорезистентность – сохранение активности заболевания при приеме преднизолона в дозе 0,75 мг/кг/сут на протяжении 4 нед), особенно курильщики и пациенты с поражением толстой кишки.

Топические стероиды. Будесонид 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. Доза будесонида составляет 9 мг/сутки в течение 6 недель, со снижением дозы на 3 мг каждые 2-3 недели.

Иммуномодуляторы. Тиопурины. Азатиоприн или 6-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 под-

держания ремиссии [EL3a]. Для получения оптимального эффекта лечение тиопуринами может занять более 4 мес (после достижения целевой дозы).

NB! Препараты азатиоприн, 6-меркаптопурин применять после регистрации на территории РК.

• **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 [1]. Поддержание ремиссии проводится метотрексатом в дозе 15 мг/нед.

• **Биологическая терапия** [23-29]. Факторы, влияющие на решение о применении биологической терапии:

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

Внимание следует уделять тяжелым инфекциям, которые могут развиваться на фоне иммуносупрессивной терапии, включая анти-ФНО терапию [EL 3], см раздел «Оппортунистические инфекции»

• **Анти-ФНО препараты** (инфликсимаб, адалимумаб) применяются для индукции и поддержания ремиссии при умеренной и высокой активности БК. Препараты показаны для терапии:

- БК средней и тяжелой степени у пациентов, не отвечающих на последовательную терапию кортикостероидами и цитостатиками и метотрексатом;
- фистулизирующая форма БК, включая перианальные свищи;
- стероидозависимое течение;
- некоторые внекишечные проявления.

Инфликсимаб представляет собой химерные IgG моноклональные антитела к ФНОα, обладающие мощным противовоспалительным действием, которое, возможно, связано с апоптозом воспалительных клеток. Комбинация инфликсимаба с тиопуринами значительно эффективнее у пациентов, ранее не получавших тиопурины [EL I].

Адалимумаб – это полностью гуманизированные реком-

бинантные моноклональные антитела против ФНО α . Адалimumаб селективно связывается с ФНО α и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНО α .

Биосимиляры:

Для каждого биосимиляра должны быть предоставлены исследования по эквивалентности с оригинальным лекарственным препаратом по фармакодинамике, фармакокинетике, иммуногенности и клинической эффективности в одобренных показаниях [30]. В настоящее время в РК зарегистрирован биосимиляр инфликсимаба СТ P13, имеющий молекулярную структуру, аналогичную референтному продукту. Оба препарата (оригинальный и биосимиляр) имеют схожие физические и химические свойства, биологическую активность, фармакокинетику, а также схожую безопасность по данным исследований, как на животных, так и на волонтерах [25-27,31].

• Антиадгезивные препараты

Ведолизумаб - гуманизированное моноклональное антитело, связывающееся исключительно с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином, который преимущественно экспрессируется на мигрирующих в кишечник Т-хелперных лимфоцитах. Препарат показан к применению при умеренной или высокой активности болезни Крона у пациентов с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии или ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α). Благоприятный профиль безопасности, минимальная системная иммуносупрессия (для пациентов с высоким риском развития оппортунистических инфекций, включая пожилых пациентов (≥ 65 лет)) [1, 6, 31].

У пациентов, получающих биологические препараты, оценка ответа (клинического и эндоскопического) проводится на 8-12 неделе. Тактика терапии при отсутствии эффективности (первичной или вторичной утрате ответа) рассматривается в разделе "Мониторинг эффективности терапии".

• Анти-ИЛ 12, 23

Устекинумаб** представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k со специфичностью к субъединице p40 интерлейкинов (ИЛ) человека ИЛ-12 и ИЛ-23. Препарат блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12R- $\beta 1$, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Применяется в терапии болезни Крона умеренной и тяжелой степени у пациентов, с неадекватным ответом, отсутствием эффективности, наличием противопоказаний или непереносимостью стандартной терапии и/или ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО- α) [6,28] (NB! ** применять после внесения соответствующих показаний в инструкцию по применению в РК).

Тактика ведения при утрате ответа на анти-ФНО терапию. При подтверждении первичного не-ответа на анти-ФНО терапию, рекомендуется переключение (switching) на ведолизумаб или устекинумаб ввиду другого механизма действия этого препарата (NB! **применять после внесения соответствующих показаний в инструкцию по применению в РК).

Вторичная утрата ответа во время поддерживающей терапии может быть результатом недостаточной концентрации препарата в крови (терапевтическая концентрация 3-7 мкг/мл) или формирования антител к препарату. Около 3% пациентов вырабатывают антитела к препарату в течение 1 года терапии. Однако, к 3-летнему периоду поддерживающей терапии АТ к инфликсимабу обнаруживаются уже у 15% больных. Терапевтический мониторинг ЛС в случае субоптимальной концентрации препарата позволяет оптимизировать терапию (увеличение дозы инфликсимаба до 10 мг/кг или сокращение интервала между введениями: до 4-6 недель для инфликсимаба и до 1 недели для адалimumаба; увеличение дозы голимумаба до 100 мг каждые 4 недели. При обнаружении АТ к препарату, предпринимается тактика переключения на другой препарат анти-ФНО, антиадгезивный препарат ведолизумаб или анти ИЛ-12,23 устекинумаб (NB! **применять после внесения соответствующих показаний в инструкцию по применению в РК).

С целью повышения эффективности терапии и предупреждения развития вторичной утраты ответа, выработки антител к препарату (anti-drug antibodies, ADA) рекомендуется комбинировать инфликсимаб и адалimumаб с тиопуринами или метотрексатом.

Переключения между оригинальным препаратом и биосимиляром нежелательны, так как на данный момент отсутствуют достаточные данные исследований по безопасности и эффективности перекрестного переключения (между двумя биосимилярами), обратного переключения (между оригинальным препаратом и биосимиляром), а также множественных и повторных переключений.

Антибактериальная терапия

Антибактериальные препараты рекомендуются при угрозе развития или наличии септических осложнений, а также для лечения фистулизирующей формы БК [33, 34].

Метронидазол при БК в дозе 20 мг/кг/сут значительно снижает активность воспалительного процесса, эффективность его выше при толстокишечной локализации БК. 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 плацебоконтролируемых исследований не приводятся.

Рифаксимин. В открытом неконтролируемом исследовании показано, что прием рифаксимины в дозе 600-800 мг в сутки на протяжении 12-16 нед. уменьшает выраженность симптомов БК у пациентов с низкой активностью заболевания.

Другие виды лечения

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

Пробиотики. Наиболее изученными при ВЗК являются E.coli Nissle 1917, VSL#3, Lactobacillus rhamnosus GC, Bifidobacterium и Saccharomyces boulardii [EL 1b]. Действие пребиотиков и пробиотиков при ВЗК обусловлено влиянием

на кишечную микрофлору, коррекцией метаболических нарушений [35]. Посредством выработки коротко-цепочечных жирных кислот они снижают внутрипросветный pH, ингибируя таким образом рост патогенной флоры. Масляная кислота (бутират), помимо прямого противовоспалительного эффекта, играет важную роль в метаболизме колоноцитов и восстановлении поврежденного эпителия

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

- достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (клинико-эндоскопической) не менее 1 года;

- профилактика осложнений, оперативных вмешательств.

3.4. Профилактика. Меры первичной профилактики ВЗК не разработаны.

Профилактика обострений:

- поддерживающая терапия (месалазин, иммуносупрессанты, биологическая терапия);
- с осторожностью принимать НПВС;
- психологическая поддержка, избегать стрессов.

3.5. Мониторинг безопасности терапии представлен в таблице 16.

Таблица 16 – Мониторинг безопасности и контроля нежелательных явлений ЛС

Группа МНН	Побочные явления	Мониторинг
Препараты 5-АСК		
Месалазин	Интерстициальная нефротоксичность (в течение 1 года)	Креатинин крови каждые 3-6 мес.
Сульфасалазин	НЯ связаны с сульфапиридиновой группой: тошнота, диспепсия, головная боль, панкреатит, гепатит, миелосупрессия, гемолитическая анемия, интерстициальный нефрит	Обязательно назначение фолата 2 мг/день
ГКС		
	Ранние эффекты вследствие использования надфизиологических доз (косметические эффекты (угри, лунообразное лицо, отек, стрии), нарушение сна и перемена настроения, диспепсия или непереносимость глюкозы)	
	Эффекты, связанные с длительным применением (обычно >12 недель): задняя субкапсулярная катаракта, остеопороз, остеонекроз головки бедренной кости, миопатия и восприимчивость к инфекции	Избегать назначения более 3 мес
Тиопурины		
Азатиоприн, 6-меркаптопурин	1. Идиосинкразия: лихорадка, тошнота, диарея, сыпь, абдоминальная боль, панкреатит, аллергические реакции чаще всего в течение первых 2-3 недель терапии 2. Миелосупрессия: лейкопения и/или тромбоцитопения 3. У пациентов <35 лет, принимающих тиопурины ≥2 лет, высокий риск Т-клеточной гепатолиенальной лимфомы	1. Амилаза или липаза крови каждые 2 недели (2 мес) 2. ОАК, ФПП каждые 1–2 недели (2 мес), затем каждые 3 месяца; титрование дозы с 50 мг и повышение на 25 мг каждые 2-4 недели 3. Защита от УФ-излучения и регулярные дерматологические осмотры
Антиметаболиты фолиевой кислоты		
Метотрексат	1. Краткосрочные: гастроинтестинальные - тошнота, рвота, диарея, стоматит 2. Долгосрочные: миело- гепатотоксичность, пневмониты	1. Назначение фолиевой кислоты на 2-3 день после МТХ 2. Исходно рентгенографию органов грудной клетки, в дальнейшем регулярно ОАК и ФПП

Продолжение таблицы 16

Группа МНН	Побочные явления	Мониторинг
Биологические препараты		
Анти-ФНО: инфликсимаб, адалимумаб	1. Увеличение риска инфекций 2. Локальные или системные реакции: острые реакции в течение 2 часов/минут введения препарата, отсроченные инфузионные реакции (боли в суставах, лихорадка, слабость). Иммуногенность: формирование антител и волчаночно-подобного синдрома 3. У пациентов старше 65 лет повышается риск тяжелых инфекций и лимфопролиферативных заболеваний (в комбинации с анти-ФНО) 4. Риск малигнизации	1. До начала терапии - исключение инфекции: - дренирование абсцессов -исключение туберкулеза, гепатита В, ВИЧ (лечение до начала биологической терапии)* - пациентам, получавшим живые вакцины, назначение биологической терапии, не ранее чем через 3 мес 2. Комбинация анти-ФНО не с азатиоприном 3. Комбинация анти-ФНО с метотрексатом 4. Контроль ПСА (М), ПАП тест, осмотр маммолога и гинеколога, тест на ВПЧ
Ингибитор α4β7-интегринов		
Ведолизумаб	1. Риск серьезных или оппортунистических инфекций, в целом, невысокий; головные боли, назофарингит, тошнота. артралгия, инфекции верхних дыхательных путей, слабость 2. Иммуногенность невысокая: редко формирование антител к препарату	- комбинация с ИС
Анти ИЛ-12,23		
Устекинумаб**	1. Увеличивает риск инфекций и реактивации латентных инфекций 2. Риск малигнизации 3. Реакции гиперчувствительности - редко 4. Часто диспепсические явления, может быть артралгия или миалгия, болезненность в месте инъекции	1. Перед инициацией исключить инфекции 2. У пациентов >60 лет мониторинг 3. Применение Устекинумаба** не ранее, чем через 15 недель после введения живых вакцин
Антибактериальные		
Метронидазол	1. Гастроинтестинальные симптомы: тошнота, рвота, стоматит При длительном приеме может быть лейкопения или периферическая неропатия Дисульфирам-подобные реакции при приеме алкоголя	1. Отменить прием метронидазола при периферической нейропатии
Ципрофлоксацин	2. Тендинит (особенно Ахиллово сухожилие), центральная или периферическая нейропатия, удлинение интервала QT. Необходимо применять с осторожностью при почечной или печеночной недостаточности, особенно при комбинации с препаратами, метаболизирующимися CYP1A2.	2. Отменить при появлении боли в Ахилловом сухожилии

** применять после внесения соответствующих показаний в инструкцию по применению в РК.

NB! Препараты азатиоприн, 6-меркаптопурин применять после регистрации на территории РК.

4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

Около 80% пациентов на том или ином этапе лечения болезни Крона подвергаются хирургическому вмешательству. До 90% случаев болезни Крона при илеоцекальном поражении требуют хирургического лечения, в то время как рецидивирующее воспаление требуют повторной колэктомии у каждого второго пациента [37-56]. Важно понимать ценность хирургического лечения, взвешивать риск опера-

тивного вмешательства, таким образом, чтобы наилучшая терапия была предложена пациенту в оптимальное время. Есть достаточные клинические данные, что обширная резекция на современном этапе хирургического лечения БК уже не актуальна, более того опасна для пациента.

К факторам риска хирургического лечения при БК относят:

- курение;
- фистулизирующую или стенозирующую форму заболевания;

- ранняя необходимость в стероидах;
- воспаление подвздошной или тощей кишки;
- молодой возраст в дебюте.

4.1. Показания к хирургическому лечению БК:

4.1.1. Требующие экстренного оперативного вмешательства:

- кишечное кровотечение;
- перфорация тонкой, толстой кишки;
- токсическая дилатация ободочной кишки.

4.1.2. Требующие оперативного вмешательства в плановом порядке:

– тяжелые формы БК при неэффективности консервативной терапии: при отсутствии эффекта от применения системных стероидов (EL1), анти-ФНО терапии (EL1); хирургическое лечение может быть рассмотрено и обсуждено на ранних стадиях, как опция у пациентов, у которых нет ответа на последующее применение анти-ФНО терапии. Период хирургического вмешательства зависит от тяжести симптомов, степени воспаления. Мнение пациента и протяженность поражения, также должны быть учтены в решении данного вопроса;

– рецидив (обострение заболевания) или локальное заболевание: хирургическое лечение должно быть рассмотрено как вариант лечения всегда (EL4);

– стенозы и стриктуры, проявляющиеся симптомами обструкции;

При поражении пищевода или гастродуоденальное поражение – хирургическое лечение при наличии симптоматических стриктур (EL4);

– кишечно-кожные или внутрибрюшные свищи, сообщающиеся с другими внутренними органами;

– необходимость дренирования внутрибрюшных или ретроперитонеальных абсцессов.

При наличии активного процесса в тонком кишечнике, который сопровождается абдоминальным абсцессом стоит отдать предпочтение сначала тактике с применением антибиотиков, в комбинации с чрескожным или хирургическим дренажем, с последующей отсроченной резекцией (EL5);

– задержка физического развития (при поражении верхних отделов ЖКТ).

4.2. Выбор хирургического лечения в зависимости от локализации и течения БК

4.2.1. Хирургическое лечение БК тонкого кишечника и илеоцекальной зоны. По разным данным подобную локализацию имеют около 1/3 всех пациентов с БК, хирургическое лечение требуется в 50% случаев. При выявлении стриктуры после неэффективности первого курса консервативной терапии хирургическое лечение в виде резекции пораженного участка кишки является предпочтительной опцией (EL 4).

При наличии активной БК с формированием абсцесса брюшной полости необходимо назначение антибиотиков, с последующим дренированием и, при необходимости, последующей отсроченной резекцией пораженного участка (EL 3).

Проведение стриктуропластики является безопасной альтернативой резекции пораженного участка кишки. Выполнение данного вмешательства возможно при длине

стриктуры не более 10 см (EL 3). Противопоказаниями к проведению стриктуропластики является наличие инфильтрата, флегмоны, абсцесса, злокачественных образований в стенке кишки или активное кровотечение и выраженное воспаление пораженного участка.

При необходимости колэктомии при БК лапароскопия является предпочтительным методом (EL 2). Данная рекомендация не распространяется на более сложные случаи, например, при повторном оперативном вмешательстве, наличии абсцессов и инфильтратов, где с учетом сложного течения БК предпочтительнее открытая лапаротомия [48,49,65].

В случае операций по резекции кишки предпочтение отдается методике наложения аппаратного анастомоза по типу «бок-в-бок», что уменьшает вероятность несостоятельности и последующего развития стриктуры (EL 1) [50].

4.2.2. Хирургическое лечение БК толстой кишки.

В случае необходимости хирургического вмешательства при локализованном поражении толстого кишечника (поражение менее 1/3 кишки), предпочтительнее резекция только пораженной части с формированием анастомоза в пределах здоровых тканей (EL3). Резекция большего отрезка кишки возможна только в случае видимого поражения двух разных сегментов толстого кишечника (EL3).

При диффузном поражении и дистальном колите при БК возможно применение более агрессивной методики субтотальной колэктомии вплоть до колопроктэктомии, что может снизить риск и отсрочить рецидива заболевания.

При отсутствии тяжелых клинических проявлений у пациентов с тотальным поражением толстой кишки, при минимальной активности воспалительных изменений в прямой кишке, адекватной функции анального сфинктера и отсутствии перианальных поражений, операцией выбора является колэктомия с формированием илеоректального анастомоза [54]. Формирование ИАРА у пациентов с БК толстой кишки является противоречивым в связи с высокой частотой осложнений и частным возникновением показаний к удалению резервуара. Данный вид оперативного вмешательства может быть осуществлен только у мотивированных пациентов, при отсутствии поражения тонкого кишечника, перианальных поражений, при полном согласии пациента на повышенный риск осложнений или неблагоприятного исхода.

При непротяженных стриктурах толстой кишки применение техники эндоскопической дилатации является предпочтительным, но должно проводиться в специализированных учреждениях с наличием хирургического отделения (EL 3).

Лапароскопический метод является безопасной альтернативой открытой лапаротомии, особенно рекомендуется при резекции подвздошно-ободочного участка кишки [55].

4.2.3. Хирургическое лечение фистульной формы БК

Перианальное поражение. При наличии сложных перианальных поражений хирургическое лечение включает в себя: удаление свища при помощи фистулотомии или дренирование свища с наложением дренажей-сетонов. При неэффективности необходимо рассмотреть вопрос о выполнении проктэктомии с отводящей стомой в качестве терапии спасения (EL 5).

Другие формы фистульной БК. Хирургическое лечение рекомендуется при кишечно-кишечных свищах, при наличии абсцесса и стриктур, сопровождающихся симптомами маль-

абсорбции и профузной диареи (EL 5). Ректовагинальные свищи в большинстве случаев требуют хирургического вмешательства. Лишь при наличии низкого свища между прямой кишкой и преддверием влагалища возможно проведение консервативного лечения (EL 5). В случае обострения с активным воспалением прямой кишки медикаментозная противовоспалительная терапия до хирургического вмешательства увеличивает эффективность хирургического лечения. Терапию необходимо продолжить и послеоперационный период для профилактики послеоперационного рецидива (EL 5).

4.3. Медикаментозная терапия в период хирургического лечения [51-57]. Данные по применению биологической (анти-ФНО) терапии при БК противоречивы (EL 3). В некоторых исследованиях указывается на повышенный риск развития послеоперационных осложнений [56-61]. Прием преднизолона в дозе, превышающей 20 мг в течение более 6 недель, увеличивает риск хирургических осложнений (EL 2). Более того, ГКС должны быть отменены до хирургического вмешательства, если есть возможность (EL 5). Препараты из группы тиапуринов могут применяться как в до-, так и послеоперационный период (EL 3).

4.4. Послеоперационный рецидив (ПОР)

4.4.1. Факторы риска послеоперационного рецидива [57, 58]:

- курение
- хирургическое вмешательство на тонкой кишке в анамнезе
- отсутствие послеоперационного консервативного лечения
- пенетрирующие осложнения
- перианальная локализация
- наличие гранулем в резецированном материале.

Раннее назначение препаратов из класса тиапуринов и анти-ФНО снижает риск оперативного лечения при БК (EL2).

4.4.2. Диагностика послеоперационного рецидива. При БК оперативное лечение не дает полного излечения, от 28 до 45% случаев БК рецидивирует в течение 5 лет.

«Золотым стандартом» диагностики послеоперационного рецидива БК остается илеоколоноскопия (EL2). Данный метод также рекомендуется проводить в первые 6-12 мес после операции, для решения дальнейшей тактики лечения пациента (EL2). В таблице 17 приведена эндоскопическая шкала оценки рецидива по Rutgeerts [59]. Кальпротектин, УЗИ органов брюшной полости, МРТ энтерография, капсульная эндоскопия тонкого кишечника являются альтернативными методами диагностики ПОР (EL3).

Таблица 17 – Шкала оценки эндоскопического рецидива по Rutgeerts

Эндоскопический балл	Определение
i0	Нет повреждений
i1	≤5 афтозных язв
i2	>5 афтозных язв с нормальной слизистой между повреждениями, или более обширные повреждения, или вовлечение илео-толстокишечного анастомоза
i3	Диффузный афтозный илеит с диффузным воспалением слизистой
i4	Диффузное воспаление с множественными язвами

4.4.3. Медикаментозная профилактика [61-65]. Пациентам, перенесшим резекцию кишечника с наличием, как минимум, одного фактора риска ПОР, рекомендуется длительное профилактическое лечение (EL 2).

– Препараты выбора: тиапурины (EL 2) или анти-ФНО (EL 2).

– При изолированной резекции подвздошной кишки: высокие дозы месалазина (EL 2), антибиотикотерапия (метронидазол 20 мг/кг/сут в течение 3 мес, ципрофлоксацин) (EL 1).

– Прекращение курения, как одного из предрасполагающих факторов ПОР, является одним из важных аспектов профилактики послеоперационного рецидива.

5. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

5.1. Показания для плановой госпитализации: первичная верификация диагноза (проведение лабораторно-инструментальной диагностики, в том числе и дифференциальная диагностика) в случае невозможности или наличия определенных трудностей в верификации на амбулаторном этапе; высокая активность заболевания; модификация / пересмотр базисной терапии, в том числе генно-инженерная

терапия и терапия цитостатиками; наличие осложнений (в зависимости от осложнений: профиль стационара: терапевтический/хирургический).

5.2. Показания для экстренной госпитализации: высокая активность заболевания, осложнения, связанные с основным заболеванием и проводимой терапией, необходимость экстренного хирургического вмешательства.

6. ВНЕКИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ [1, 8, 29, 72]

6.1. Внекишечные проявления (ВКП). Аутоиммунные проявления, связанные с активностью воспалительного про-

цесса, появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения. Ауто-

иммунные проявления, не связанные с активностью процесса, имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы основного заболевания (обострение или ремиссия) и часто определяют негативный прогноз болезни (таблицы 18, 19).

Таблица 18 – Внекишечные проявления, классификация

Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания	Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания	Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями
Артропатии (артралгии, артриты), поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия), поражение слизистых (афтозный стоматит), поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит)	Анкилозирующий спондилит (сacroилеит) Первичный склерозирующий холангит Остеопороз, остеомалация Псориаз	Холелитиаз, стеатоз печени, стеатогепатит Тромбоз периферических вен, тромбоз эмболия легочной артерии, Амилоидоз

Таблица 19 – Тактика ведения внекишечных проявлений

Внекишечные проявления	Классификация, примечания	Лечение
Артропатии и артриты	- Периферическая артропатия 1 типа - Периферическая артропатия 2 типа	Совместно с ревматологами! - краткосрочные НПВП (ингибитор ЦОГ-2: эторикоксиб и целекоксиб более безопасные, с более низким риском проявления активности основного заболевания
	Осевая артропатия	- Интенсивная физиотерапия - 5-АСК, метотрексат – ограниченная эффективность - Анти-ФНО терапия (особенно при непереносимости или резистентности НПВП)
Метаболические заболевания костной системы	Остеопороз	- Денситометрия: Т-критерий <-2.5 - ЛФК, прекращение курения - Диетотерапия (кальций 1 г/день) - Препараты кальция 500-1000 мг/сутки и витамина Д 800-1000 МЕ/сут (до уровня Т-критерия ниже - 1.5) - Бифосфонаты, терипаратид или деносуаба
Заболевания глаз	Эписклерит Увеит Кератит	Офтальмолог, местные или системные НПВП, местные кортикостероиды, иммунодепрессанты и анти-ФНО агенты
Поражение ЛОР-органов (уши, полость рта, нос)		Стоматолог, лор, местные анестетики (ксилокаин), стероидные мази или топические стероиды
Поражение кожи	- Узловатая эритема (4,2-7,5%), БК>ЯК, Ж>М; - Гангренозная пиодермия (0,6-2,1%), ЯК>БК; - Sweet синдром (острый лихорадочный нейтрофильный дерматоз) Ж>М	Системные стероиды, иммуносупрессанты, антицитокинные агенты (инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб**, ведолизумаб)
Неврологические расстройства	ЦНС: Тромбоз венозного синуса, демиелинизирующие заболевания, инсульт; Периферические нейропатии	Проводятся с только под наблюдением профильного специалиста: невропатолога

Продолжение таблицы 19

Внекишечные проявления	Классификация, примечания	Лечение
Респираторные проявления ВЗК		Ингаляционные кортикостероиды (будесонид и беклометазон), системные ГКС, анти-ФНО препараты
Урогенитальные поражения	Почечная недостаточность (2-15%); - нефролитиаз (оксалатный, уратный) (4-23%); - Тубулоинтерстициальный нефрит; - IgA нефропатия - идиопатическая возвратная макрогематурия; - Амилоидоз: мужской пол с перианальным поражением; - Поражение половых органов при БК	Лечение согласно клиническим протоколам нозологии
Коагулопатии	венозные тромбозы: тромбоз глубоких вен и ТЭЛА	Низкие дозы НФГ или фондапаринукс, антагонисты витамина К [варфарин] и новый антагонист не-витамина К: пероральные антикоагулянты: дабигатран, ривароксабан, апиксабан
Поражение органов ЖКТ	ПСХ	УДХК
	НАЖБП до 39-55%	Лечение согласно клиническим протоколам нозологии
	Лекарственно-индуцированное поражение печени до 10-15%	Отмена гепатотоксических препаратов
	Тромбоз воротной вены	Лечение согласно клиническим протоколам нозологии
	Острый панкреатит	Лечение согласно клиническим протоколам нозологии
	Хронический панкреатит	Панкреатин
Анемия	ЖДА	Препараты железа: парентеральные
	В ₁₂ , фолиево-дефицитная	Лечение согласно клиническим протоколам нозологии
	Гемолитическая	Лечение согласно клиническим протоколам нозологии
	Лекарственно индуцированная	

*препарат применять после регистрации на территории РК

**применять после внесения соответствующих показаний в инструкцию по применению в РК.

Анемия и ее коррекция. При диагностике анемии необходимо исследование общего анализа крови с определением распределения эритроцитов по ширине (red cell distribution width, RDW), среднего объема эритроцитов (mean corpuscular volume, MCV), количества ретикулоцитов, ферритина, сатурации трансферрина и уровня СРБ. Считается, что сатурация трансферрина низкая при железодефицитной анемии (ЖДА) и воспалении.

Диагностическими критериями для анемии хронического заболевания являются уровень ферритина >100 мкг/л и сатурация трансферрина < 20%. Уровень ферритина от 30 до

100 мкг/л свидетельствует о комбинации истинной ЖДА и анемии хронического заболевания [EL2]. К более редким формам анемии относят В₁₂-дефицитную, фолиеводефицитную, гемолитическую и лекарственно-индуцированную анемию. Согласно определению ВОЗ, анемия диагностируется при снижении гемоглобина крови менее 12 г/дл (120 г/л) у женщин и менее 13 г/дл (130 г/л) у мужчин [5, 17].

Пероральные препараты железа могут быть назначены в неактивную фазу ВЗК, при анемии легкой степени тяжести.

В лечении ЖДА у пациентов с ВЗК предпочтительнее

назначать внутривенные препараты железа в связи с лучшей переносимостью и более быстрым ответом. На фоне активного воспалительного процесса пациентам с непереносимостью перорального железа, уровне Нв < 10 г/дл, а также в случае необходимости использования эритропоэтина, препараты железа назначаются внутривенно [EL 1]. Клиническими исследованиями показана эффективность железосахарозных комплексов и железа карбоксимальтозата.

Таблица 20 – Схема коррекции анемического синдрома

Гемоглобин, г/дл	Вес тела <70 кг	Вес тела ≥70 кг
10-12 (женщины)	1000 мг	1500 мг
10-13 (мужчины)	1500 мг	2000 мг
7-10	1500 мг	2000 мг

Учитывая высокий риск рецидива анемии, препарат железа вводится внутривенно до уровня ферритина 100 мкг/л.

Мониторинг эффективности проводится каждые 3 месяца в течение 1 года (гемоглобин, ферритин, трансферрин и СРБ) [EL 4].

В случае анемии, не связанной с дефицитом железа,

обязательно исключение коморбидных состояний - инфекции, малигнизаций, побочных эффектов лекарственных средств [EL5].

6.2. Оппортунистические инфекции [36]:

Определение и факторы риска. В соответствии с определением CDC (Center for Disease Control), оппортунистические инфекции (ОИ) - это прогрессирующие инфекции, вызванные микроорганизмами, которые обладают ограниченной патогенной способностью при нормальных условиях.

Пациенты в состоянии иммуносупрессии:

- лейкомия, лимфома, генерализация онкопатологии, пациенты, получающие стероиды (2 мг/кг веса или >20 мг/день преднизолона) в течение 2 недель
- ВИЧ-инфекция
- почечная недостаточность
- лечение иммуносупрессивными препаратами (стероиды, тиопурины, метотрексат, биологические препараты) [EL1], особенно при комбинации нескольких препаратов [EL3], развития мальабсорбции [EL5]. Возраст также является фактором риска ОИ [EL3].

В таблице 21 представлены наиболее часто встречающиеся ОИ и тактика их ведения.

Таблица 21 – Оппортунистические инфекции и тактика их ведения

Инфекция	Диагностика	Тактика ведения
ВИЧ (HIV)	Серологический скрининг	Серопозитивность не противопоказание к ИС
ВГС (HCV)	- HCV-Ab - при (+) HCV-Ab рекомендуется ПЦР (HCV-РНК)	ИС не ухудшает течения моноинфекции ВГС
ВГВ (HBV-инфекция)	- HBsAg, anti-HBAb, anti-HBcAb - при (+) HBsAg рекомендуется ПЦР (HBV-ДНК) - anti-HBAb - HBsAg-позитивность - реактивация оккультного ВГВ редко на ИС [E L2]	- вакцинация [E L5] - до, во время и последние 12 мес после ИС-терапии антивирусные агенты (нуклеозиды/аналоги нуклеотидов) - контроль виремии (HBV-ДНК) каждые 2-3 мес [E L5]
Микобактерия туберкулеза	- реактивация латентного туберкулеза на anti-TNF терапии [EL2]: анамнез, рентген грудной клетки, туберкулиновые кожные тесты и интерферон-гамма тесты - специфическое лечение латентного туберкулеза	- в момент уточнения диагноза - перед anti-TNF терапией - anti-TNF терапия не ранее чем через 3 мес после окончания антибактериальной терапии туберкулеза
C. difficile	Определение токсинов А и В	- остановить прием др. антибиотиков - лечение минимальной и умеренной C. difficile инфекции: метронидазол и пероральный ванкомицин - в тяжелых случаях - ванкомицин
Цитомегаловирус	- В случае острого стероидорезистентного колита следует определить CMV IgM, нарастание титра IgG или IgG-авидность. - В случае серопозитивности рекомендуется ПЦР биопсийного материала и крови [EL3]	ганцикловир 5,0-7,5 мг/кг/12 часов в течение 2-3 недель: парентерально, на 3-5 день перевод на пероральный прием

Продолжение таблицы 21

Инфекция	Диагностика	Тактика ведения
Вирус простого герпеса (ВПГ)	- в случае рецидивирования орофациальной или генитальной инфекции - при подозрении на ВПГ-ассоциированный колит при рефрактерном течении: ИГХ или ПЦР биопсийного материала	- пероральная противовирусная терапия - остановить ИС терапию, системная противовирусная терапия
Эпштейна-Барра вирус (ЭБВ)	- скрининг на ЭБВ рекомендуется провести перед инициацией ИС терапии [EL5]: IgM and IgG на ЭБВ капсидный антиген (VCA) - тяжелая ЭБВ инфекция на фоне ИС терапии	- у серонегативных ЭБВ пациентов anti-TNF монотерапия предпочтительнее комбинации с ИС - противовирусная терапия, остановить ИС терапию [EL5]

Минимальные показания к вакцинопрофилактике [73]:

- рекомбинантная вакцина против HBV;
- поливалентная инактивированная пневмококковая вакцина;

- трехвалентная инактивированная вакцина против вируса гриппа.

Для женщин до 26 лет при отсутствии вируса на момент скрининга рекомендуется вакцинация от вируса папилломы человека.

7. БЕРЕМЕННОСТЬ И ВЗК [1, 60, 61]

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 abortов 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 эндоскопического обследования, 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.

Таблица 22 – 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** голимумаб** ведолизумаб ** устекинумаб** будесонид метронидазол*** ципрофлоксацин***	метотрексат талидомид 6-тиогуанин (нет исследований)

*противопоказаны препараты, содержащие дибутилфтолат

**при сохранении ремиссии остановить терапию после 24-26 недели гестации

***избегать назначения в 1 триместре

NB! Препараты азатиоприн, 6-меркаптопурин применять после регистрации на территории РК, препарат устекинумаб применять после внесения соответствующих показаний в инструкцию по применению в РК

Лечение ВЗК в период беременности. Большинство лекарственных средств проникает через плацентарный барьер и может оказывать воздействие на развивающийся плод. В целом, медикаментозная терапия представляет меньший риск развития неблагоприятных эффектов, чем активное заболевание. В таблице 22 представлена классификация препаратов по их безопасности при беременности. По при-

менению биологических препаратов у беременных женщин и в период лактации имеется доказательная база только у оригинальных препаратов [68].

Грудное вскармливание: практически все препараты, применяемые для лечения воспалительных заболеваний кишечника, секретируются в молоко. Основным критерием является безопасность для ребенка (таблица 23).

Таблица 23 – Безопасность препаратов, используемых при ВЗК, во время лактации

Безопасные	Вероятно безопасные	Неизвестная безопасность	Противопоказанные
5-АСК Топические 5-АСК Сульфасалазин Кортикостероиды	инфликсимаб адалimumаб ведолизумаб устекинумаб** азатиоприн 6-меркаптопурин	метронидазол ципрофлоксацин будесонид	метотрексат талидомид циклоспорин

NB! Препараты азатиоприн, 6-меркаптопурин применять после регистрации на территории РК.

**применять после внесения соответствующих показаний в инструкцию по применению в РК

8. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

8.1. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна – доктор медицинских наук, профессор, Главный внештатный гастроэнтеролог, гепатолог МЗ РК, руководитель Республиканского координационного центра гепатологии и гастроэнтерологии КФ «University Medical Center», г. Астана.

2) Кайбуллаева Джамиля Ахтановна – кандидат медицинских наук, и.о. доцента кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии, РКП Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы.

3) Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии РКП Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы.

4) Раисова Айгуль Муратовна – кандидат медицинских наук, заведующая 1 терапевтическим отделением РГП Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы.

5) Макалкина Лариса Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии интернатуры АО «Медицинский Университет Астана», Астана.

8.2 Рецензенты:

1) Дорофеев Андрей Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина.

2) Абдуллаев Марат Шадыбаевич – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Городской клинической больницы № 7, главный колопроктолог РК, г. Алматы.

8.3 Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

8.4. Список использованной литературы

1 Gomollón F, Dignass F, Annese V. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;3–25. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw168.

2 Mowat C, Cole A, Windsor AI, on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60:571–607. doi:10.1136/gut.2010.224154.

3 Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G. et al. French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. *Digestive and Liver Disease*. 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.03.029>

4 Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017:135–49

5 Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации Колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона, 2016. <http://pharm-spb.ru>

6 Ooi CJ, Makharia G, Hilmi I, et al. Asia-Pacific consensus statements on Crohn's disease. Part 2: Management. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;31:56–68

7 Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(12):982-1018

8 Baumgart DC. The Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Deutsches Ärzteblatt International Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(8):123-33

9 Fumiaki Ueno, Toshiyuki Matsui, Takayuki Matsumoto. Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. *J Gas-*

troenterol. 2013;48:31–72. DOI 10.1007/s00535-012-0673-1.

10 Mantarro A, Scalise P, Guidi E, Neri E. Magnetic resonance enterography in Crohn's disease: How we do it and common imaging findings. *World Journal of Radiology.* 2017;9(2):46-54

11 Moy MP, Sauk J, Gee MS. The Role of MR Enterography in Assessing Crohn's Disease Activity and Treatment Response. *Gastroenterology Research and Practice.* 2016;2016:8168695

12 Cakmakci E, Erturk SM, Cakmakci S, et al. Comparison of the results of computerized tomographic and diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques in inflammatory bowel diseases. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery.* 2013;3(6):327-33

13 Zhang T, Fan R, Wang Z, et al. Differential diagnosis between Crohn's disease and intestinal tuberculosis using integrated parameters including clinical manifestations, T-SPOT, endoscopy and CT enterography. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2015;8(10):17578-89

14 Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2011;17(6):1415-22. doi:10.1002/ibd.21506

15 Abreu MT, Achkar JP. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:2-25. doi: 10.1038/ajg.2011.58.

16 Yarur AJ, Strobel SG, Deshpande AR, Abreu MT. Predictors of Aggressive Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology.* 2011;7(10):652-9

17 Forbes A, Escher J, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition.* 2017;36:321-47

18 Louis E, Mary J, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of Remission Among Patients With Crohn's Disease on Antimetabolite Therapy After Infliximab Therapy Is Stopped. *Gastroenterology.* 2012;142:63–70

19 Park J, Yang SK, Ye BD, et al. Second Korean guidelines for the management of Crohn's disease. *Intest Res.* 2017;15(1):38–67. doi: 10.5217/ir.2017.15.1.38

20 Suzuki Y, Iida M, Ito H, Tachikawa N, Hibi T. Investigation of a High-Dose pH-Dependent-Release Mesalazine on the Induction of Remission in Active Crohn's Disease. *Drugs in R&D.* 2016;16(1):35-43. doi:10.1007/s40268-015-0113-9.

21 De Souza GS, Vidigal FM, Chebli LA, et al. Effect of azathioprine or mesalazine therapy on incidence of re-hospitalization in sub-occlusive ileocecal Crohn's disease patients. *Medical Science Monitor.* 2013;19:716-22. doi: 10.12659/MSM.889196

22 Vidigal FM, de Souza GS, Chebli LA, et al. Azathioprine is More Effective than Mesalazine at Preventing Recurrent Bowel Obstruction in Patients with Ileocecal Crohn's Disease. *Medical Science Monitor.* 2014;20:2165-70. doi:10.12659/MSM.890975.

23 Ben-Horin S, Mao R, Chen M. Optimizing biologic treatment in IBD: objective measures, but when, how and how often? *BMC Gastroenterology.* 2015;15:178

24 Herfarth HH, Long MD, Isaacs KL. Use of Biologics in Pouchitis – A Systematic Review. *Journal of clinical gastroenterology.* 2015;49(8):647-54

25 Rencz F, Péntek M, Bortlik M, et al. Biological ther-

apy in inflammatory bowel diseases: Access in Central and Eastern Europe. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2015;21(6):1728-37. doi:10.3748/wjg.v21.i6.1728.

26 Khraishi M, Stead D, Lukas M, et al. Biosimilars: A Multidisciplinary Perspective. *Clinical Therapeutics.* 2016;38(5)

27 European Medicines Agency and the European Commission. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals; 2017

28 Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *The New England Journal of Medicine.* 2016

29 Bernstein C, Eliakim A, Fedail S, et al. Inflammatory Bowel Disease. WGO. 2015. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-english-2015.pdf>

30 Silvio Danese, ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease - An Update. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/pages/guidelines>

31 Jacobs I, Petersel D, Isakov L. Biosimilars for the Treatment of Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review of Published Evidence. *BioDrugs.* 2016;30:525–70

32 Armuzzi A, et al. Expert consensus paper on the use of Vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe Inflammatory Bowel Disease. *Digestive and Liver Disease.* 2016;48:360–70

33 Gupta V, Rodrigues R, Nguyen D, et al. Adjuvant Use of Antibiotics to Corticosteroids in Inflammatory Bowel Disease Exacerbations requiring Hospitalization: A Retrospective Cohort Study and Meta-analysis. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2016;43(1):52-60

34 Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology.* 2016;22(3):1078-87

35 Orel R, Trop T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(33):11505-24

36 Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2014;8:443–68

37 Yamamoto T, Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2014;20(1):78-90

38 Cullen G, O'Toole A, Keegan D, Sheahon K, Hyland JM, O'Donoghue DP. Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2007;13(11):1369-73

39 Ogilvie JW, Ricciardi R. Complications of Perineal Surgery. *Clinics in colon and rectal surgery.* 2009;22(1)

40 Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with crohns-disease - relationship between the clinical-pattern and prognosis. *Gastroenterology.* 1985;88(6):1818-25

41 Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Annals of Surgery.* 2000;231(1):38-45

42 Bemelman WA, Allez M. The surgical intervention: earlier or never? *Best practice & research Clinical gastroenterology.* 2014;28(3):497-503

- 43 Heuman R, Boeryd B, Bolin T, Sjudahl R. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of crohns-disease. *British Journal of Surgery*. 1983;70(9):519-21
- 44 Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Marceau C, Rouach Y, Lavergne-Slove A, et al. Factors that predict conversion in 69 consecutive patients undergoing laparoscopic ileocecal resection for Crohn's disease: A prospective study. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2005;48(12):2302-8
- 45 Goyer P, Alves A, Bretagnol F, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Impact of Complex Crohn's Disease on the Outcome of Laparoscopic Ileocecal Resection: A Comparative Clinical Study in 124 Patients. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2009;52(2):205-10
- 46 Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(10):1674-87
- 47 Stocchi L, Milsom JW, Fazio VW. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: follow up of a prospective randomized trial. *Surgery*. 2008;144:622-7
- 48 Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, Athanasiou T, Heriot AG, Orchard TR, et al. A comparison of segmental vs. subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2006;8:82-90
- 49 Fichera A, McCormack R, Rubin VA, Hurst RD, Michelassi F. Long-term outcome of surgically treated Crohn's colitis: A prospective study. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2005;48(5):963-9
- 50 Vorobiev GI, Bolikhov KV, Romanov RI, Vardanyan AV. Laparoscopic ileostomy as the stage of surgical treatment complicated Crohn's disease of the colon. *Proktologia*. 2008;9:145
- 51 Young-Fadok TM, HallLong K, McConnell EJ, et al. Advantages of laparoscopic resection for ileocolic Crohn's disease. Improved outcomes and reduced costs. *Surg Endosc*. 2001;15:450-4
- 52 Serradori T, Germain A, Scherrer ML, Ayav C, Perez M, Romain B, et al. The effect of immune therapy on surgical site infection following Crohn's Disease resection. *British Journal of Surgery*. 2013;100(8):1089-93
- 53 Syed A, Cross RK, Flasar MH. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Is Associated With Infections after Abdominal Surgery in Crohn's Disease Patients. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(4):583-93
- 54 Billioud V, Ford AC, Del Tedesco E, Colombel JF, Roblin X, Peyrin-Biroulet L. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis. *Journal of Crohns & Colitis*. 2013;7(11):853-67
- 55 El-Hussuna A, Theede K, Olaison G. Increased risk of post-operative complications in patients with Crohn's disease treated with anti-tumour necrosis factor alpha agents - a systematic review. *Danish medical journal*. 2014;61(12):4975
- 56 Rizzo G, Armuzzi A, Pugliese D, Verbo A, Papa A, Mattana C, et al. Anti-TNF-alpha therapies do not increase early postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease. An Italian single-center experience. *International Journal of Colorectal Disease*. 2011;26(11):1435-44
- 57 Rosenfeld G, Qian H, Bressler B. The risks of post-operative complications following pre-operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohns & Colitis*. 2013;7(11):868-77
- 58 Sharma A, Chinn BT. Preoperative Optimization of Crohn Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2013;26:75-9
- 59 Spinelli A, et al. Postoperative Crohn's disease recurrence. *World J Gastroenterol*. 2011;17(27):3213-9
- 60 van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015:107-24
- 61 Pinder M, Lummis K, Selinger CP. Managing inflammatory bowel disease in pregnancy: current perspectives. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2016;9:325-35
- 62 Paulson E, Carter. Biologic Therapy and Surgery for Crohn Disease. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2013;26:2
- 63 Spinelli A, Sacchi M, Bazzi P, et al. Laparoscopic Surgery for Recurrent Crohn's Disease. *Hindawi Publishing Corporation Gastroenterology Research and Practice*. 2012;2012:Article ID 381017:6
- 64 Ведолизумаб для лечения умеренной или активной болезни Крона после предварительной терапии [ТА352], 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta352> 2) bnf 2016
- 65 Захарченко А.А., Штоппель А.Э., Кузнецов М.Н. и др. Хирургическая реабилитация больных язвенным колитом, монография. – М., 2010. – 104 с.
- 66 Cury DB, Alan C. Moss. Treatment of Crohn's disease in pregnant women: Drug and multidisciplinary approaches. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8790-5
- 67 Schule S, Rossel JB, Frey D. Prediction of low bone mineral density in patients with inflammatory bowel diseases. *United European Gastroenterology Journal*. 2016;4(5):669-76
- 68 Chaudrey K, Salvaggio M, Ahmed A. Updates in vaccination: recommendations for adult inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2015;21(11):3184-96