

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

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ: ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

КАЛИАСКАРОВА К.С., НЕРСЕСОВ А.В., КАЙБУЛЛАЕВА Д.А., РАЙСОВА А.М., МАКАЛКИНА Л.Г.

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
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

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно
А/Б	антибиотики
БК	болезнь Крона
ВЗК	воспалительные заболевания кишечника
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВГС	вирусный гепатит С
ВГВ	вирусный гепатит В
ВПЧ	вирус папилломы человека
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГКС/КС	глюкокортикостероиды/кортикостероиды
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЖДА	железодефицитная анемия
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
ПСА	простата-специфический антиген
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РСС	ректосигмоскопия
СРБ	С-реактивный белок
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ССС	сердечно-сосудистая система
УД	уровень доказательности
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФНО	фактор некроза опухоли
ФНО-α	фактор некроза опухоли-α
ФПП	функциональные пробы печени
ЯК	язвенный колит
5-АСК	5-аминосалициловая кислота
EL (Evidence level)	уровень доказательности
ECCO	European Crohn's and Colitis Association
ANCA	антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ASCA
ASCA	антитела к сахаромикетам
MAAdCAM-1	адрессин 1 типа - mucosal addressin CAM-1 (cellular adhesion molecule-1)
VCAM-1	vascular cellular adhesion molecule-1 - молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа

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

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 воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) дано в соответствии с консенсусом ECCO, рекомендациями Британского общества гастроэнтерологов [1-4].

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

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 перекреста признаков язвенного колита и болезни Крона. Наличие такого служит прогностическим фактором риска хирургического вмешательства.

Обострение (рецидив) характеризуется появлением симптоматики (ректальное кровотечение, учащение стула) у пациента, находившегося в ремиссии (спонтанной или медикаментозной).

Ремиссия – полное разрешение симптомов и эндоскопическое слизистое заживление (индекс Мейо 0 или 1), а также отсутствие воспалительного компонента по данным гистологии. В клинической практике ремиссия оценивается при частоте стула ≤ 3 в день, отсутствии патологических примесей. В соответствии с Канадскими Рекомендациями [5] в таблице 1 представлены определения и терминология ремиссии. Достижение полной ремиссии является целью терапии. В случае необходимости оценки ответа на терапию (в конце индукции) или при решении вопроса о смене тактики ведения (в случае утраты ответа на препарат), необходимо выполнять эндоскопическое обследование.

Таблица 1 – Терминология и определение ремиссии

Терминология	Определение
Полная ремиссия	Достижение симптоматической ремиссии и слизистого заживления
Эндоскопическое (слизистое) заживление	Нормальная слизистая, Normal mucosa, размытый сосудистый рисунок или хронические изменения (воспалительные полипы, рубцы) без ранимости слизистой
Симптоматическая (клиническая) ремиссия	Нормальная частота стула ≤ 3 раз в день, без примеси крови
Симптоматический (клинический ответ)	Уменьшение симптомов, оцениваемое как пациентом, так и специалистом, при отсутствии ремиссии. Применяется для ранней оценки эффективности терапии (индекс Мейо уменьшается более чем на 30%)

1.8. Клиническая классификация:

A. Стратификация пациентов по возрасту:

Стратификация пациентов по возрасту:

A1 <16 лет;

A2 17 - 40 лет;

A3 >40 лет.

B. По локализации:

C. По степени активности. Следует иметь в виду, что

понятие «активность» в русскоязычной терминологии соответствует понятию «тяжесть заболевания». В соответствии с Консенсусом ЕССО и Монреальской классификацией, течение язвенного колита делится на ремиссию и активную фазу заболевания (таблица 3).

Для определения тяжести (выраженности активности) ЯК используется модифицированная классификация Truelove и Witts. Критерии, приведенные в таблице 4 легко применять в амбулаторных условиях, они позволяют определять показания для госпитализации и интенсивного лечения, а также мониторировать результат.

При проведении клинических исследований для определения активности ЯК чаще используется индекс Мейо (Mayo Clinic disease activity index) [1] (таблица 5).

По характеру течения выделяют:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания);
2. Хроническое непрерывное течение (отсутствие более

Таблица 2 – Монреальская классификация ВЗК

E1 проктит	Поражение дистальнее ректо-сигмовидного перехода или в пределах 18 м от анального канала
E2 левосторонний колит	Поражение распространяется от сигмовидной кишки до левого изгиба толстой кишки
E3 тотальный колит (панколит)	Поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом)

Таблица 3 – Монреальская классификация активности ЯК

	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	Возможны признаки системной интоксикации	>90 или
Температура °С				> 37,5 или
Гемоглобин, г/л				<105 или
СОЭ, мм/час			>30	

Таблица 4 – Активность ЯК (модифицированная классификация Truelove и Witts)

	Слабая активность	Умеренная активность	Выраженная активность
Частота кровянистого 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	>11,5 г/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

Таблица 5 – Индекс Мейо

Индекс Мейо	0	1	2	3
Частота стула	Норма	1-2/день >нормы	3-4/день >нормы	≥5/день
Примесь крови в стуле	Нет	Примесь	Присутствует	В значительном количестве
Состояние слизистой	Норма	Эритема, обеднение сосудистого рисунка, контактная ранимость	Выраженная эритема, отсутствие сосудистого рисунка, эрозии, ранимость	Спонтанные кровотечения, язвы
Общая врачебная оценка	Норма	Общее состояние не страдает	Состояние средней степени тяжести	Тяжелое состояние

чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии).

3. Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии).

D. По наличию кишечных осложнений:

- острая токсическая дилатация толстой кишки (мегаколон);
- кишечное кровотечение, постгеморрагическая анемия;
- кишечная непроходимость;
- перфорация;
- перитонит;

- рубцовые стриктуры;
- малигнизация;
- парапроктит.

Факторами риска колэктомии являются тотальный колит, высокая активность, высокий уровень острофазовых показателей. Молодой возраст пациентов также ассоциирован с более высокой активностью обострений, прогрессирования заболевания, риском колэктомии. Необходимость в стероидной терапии является предиктором высокой активности воспаления или оперативного вмешательства. Тактика хирургического лечения в разделе "Хирургическое лечение".

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Диагностические критерии

Однозначных диагностических критериев ЯК не существует. Диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений [EL 2].

Алгоритм диагностики представлен на рисунке 1.

мом воспаления толстой кишки (более 90% пациентов при язвенном колите).

Системные симптомы, такие как потеря веса, лихорадка, диспепсические явления встречаются в случае тяжелой атаки (у 15% пациентов).

2.1.2. 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 (протективный фактор для ЯК и фактор риска для БК), аппендэктомия и мезентериальный лимфаденит в анамнезе (протективный фактор для ЯК). Неселективные нестероидные про-

тивовоспалительные препараты увеличивают риск обострения язвенного колита.

2.1.3. Физикальное обследование:

- осмотр кожных покровов: сухость кожи, ломкость ногтей, сниженный тургор за счет мальабсорбции (нарушение всасываемости микроэлементов), наличие признаков гангренозной пиодермии
- измерение температуры (повышение до 38-39°C, признак высокой активности заболевания и/или осложнений)

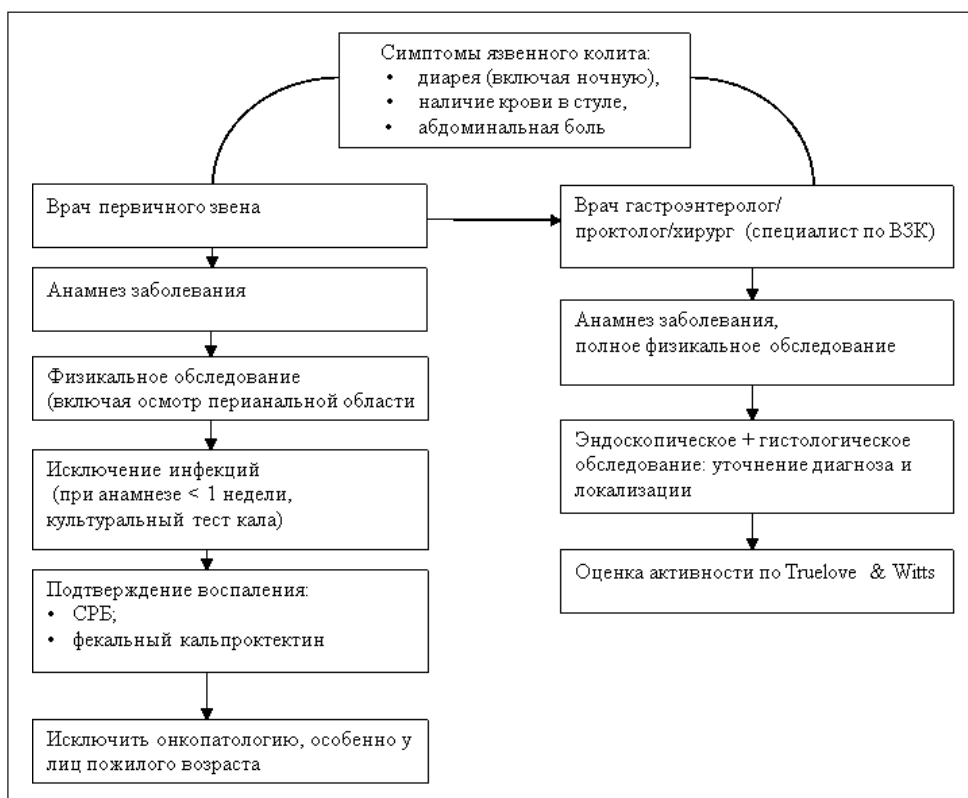


Рисунок 1 – Алгоритм диагностики язвенного колита

2.1.1. Жалобы: Наиболее типичной жалобой является хроническая диарея. К кишечным симптомам протяженного (левостороннего или тотального) колита относят частый стул, наличие крови и/или слизи в стуле, ночные дефекации, чувство неполного опорожнения кишечника, боли и урчание в животе. Пациенты с ректальной формой язвенного колита жалуются на ректальные кровотечения, тенезмы, метеоризм и выраженные запоры.

Наличие крови в стуле является характерным симпто-

- подсчет ЧСС (тахикардия, как признак активности заболевания, сопутствующей анемии или осложнений)
- осмотр ротовой полости (на предмет наличия или отсутствия язв-афт **более характерный признак БК**),
 - напряжение мышц брюшной стенки, пальпируемый инфильтрат брюшной полости,
 - обязательный осмотр перианальной области и половых органов, пальцевое исследование прямой кишки,
 - измерение индекса массы тела (ИМТ): динамика состояния, мониторинг эффективности терапии.
- осмотр глаз (признаки увеита или конъюнктивита).

2.1.4. Лабораторные исследования [1-6]:

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, мочевины), 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 *S. 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 (смотреть раздел 6 «Оппортунистические инфекции»)

2.1.5. Инструментальные обследования:

Основные:

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

- 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, начинающееся в прямой кишке. Терминальный отдел подвздошной кишки вовлекается в 50% тотального колита (рефлюкс-илеит).

При активном колите, как правило, следует избегать назначения слабительных средств и применения колоноскопии, в этом случае рекомендуется выполнение гибкой сигмоидоскопии без предварительной подготовки (EL5) [7].

Индекс эндоскопической активности ЯК (The ulcerative colitis endoscopic index of severity, UCEIS) представлен в таблице 6 (EL2).

Количество баллов ИЭАЯК от 0 до 1 соответствует ремиссии, 2-4 балла – минимальная активность, 5-6 баллов – умеренная активность и 7-8 баллов – выраженная активность [8].

Наличие стеноза при язвенном колите является показанием для множественной биопсии для исключения карциномы.

Таблица 6 – Индекс эндоскопической активности ЯК

Критерий	Описание	Количество баллов
Сосудистый рисунок	Норма	0
	Обеднение сосудистого рисунка	1
	Отсутствие сосудистого рисунка	2
Кровотечение	Нет	0
	Поверхностное/слизистое	1
	Просветное умеренное	2
Эрозии и язвы	Выраженное	3
	Нет	0
	Эрозии	1
	Поверхностные язвы	2
	Глубокие язвы	3

Таблица 7 – Эндоскопический индекс Мейо

0	1	2	3
Норма	Эритема, обеднение сосудистого рисунка, минимальная зернистость слизистой	Выраженная эритема, отсутствие сосудистого рисунка, контактная кровоточивость	Язвы и спонтанные кровотечения

• Гистологическое исследование: Биопсия слизистой оболочки толстой кишки выполняется в следующих случаях:

- при первичной постановке диагноза;
- при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза;
- при длительном анамнезе ЯК (более 7-10 лет) – хромоэндоскопия с прицельной биопсией или ступенчатая биопсия (из каждого отдела толстой кишки) для исключения дисплазии эпителия.

Для постановки диагноза ВЗК необходимо производить забор как минимум 2 образцов биопсийного материала из 6 сегментов: все отделы толстой кишки (включая прямую кишку) и биопсия подвздошной кишки. Наиболее ранним диагностическим критерием является наличие базального плазмодитоза [EL 3]. К более поздним признакам относят нарушение архитектоники крипт, крипт-абсцессы, трансмуральное воспаление или атрофию слизистой. Характерным признаком ЯК является уменьшение градиента воспаления от прямой кишки в проксимальном направлении [EL5]. К типичным морфологическим критериям ЯК относят [EL 2]:

- язвенные дефекты в пределах слизистой оболочки;
- изменения архитектоники слизистой оболочки, наличие атрофии слизистой оболочки при диффузном утолщении слизистой оболочки;

воспаление локализуется в слизистой оболочке с распространением на подслизистый слой; плазмодиточный градиент, базальный плазмодитоз;

наличие крипт-абсцессов и криптитов.

Результаты биопсии должны быть сопоставлены с клиническими, эндоскопическими данными, длительностью заболевания и проводимой терапией [EL 5].

• 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».

В случае высокой активности ЯК обзорное исследование органов брюшной полости проводится для исключения токсического мегаколона.

Дополнительные:

• Магнитно-резонансная томография: МР-холангио-панкреатография – первоочередной метод исследования для диагностики склерозирующего холангита, в 70-90% ассоциированного с язвенным колитом.

• Компьютерная томография: считается «золотым стандартом» выявления внекишечных проявлений заболевания, таких как абсцессы, флегмоны, увеличение лимфатических узлов. При наличии стеноза ободочной кишки и отсутствия возможности провести полное эндоскопическое обследование, может быть выполнена КТ-колонография [EL5].

• Ультразвуковое исследование: Ультрасонография – неинвазивный тест, с хорошей переносимостью, не оказывающий ионизирующего облучения на пациента. 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.

- ЭКГ с целью диагностики возможных нарушений ритма (гипокалиемия, гипомагниемия и т.д.);
- Рентген органов грудной клетки/КТ органов грудной клетки (исключение специфического процесса);
- УЗ исследование ОБП;
- Рентген денситометрия (исключение остеопороза).

2.2. Дифференциальный диагноз язвенного колита и болезни Крона представлен в таблице 8, с другими патологиями в таблице 9.

Таблица 8 – Дифференциальный диагноз ЯК и БК

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 (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

Продолжение таблицы 8

Симптомы	Язвенный колит	Болезнь Крона
Пальпируемое образование в брюшной полости	Часто	Часто (вовлечение илеоцекальной зоны)
Рецидив после хирургического лечения	Редко	Часто
Биохимические признаки		
Серологические маркеры	pANCA	ASCA
Эндоскопическая картина		
Афты	Нет	Часто
Непрерывное 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

Таблица 9 – Дифференциальный диагноз ВЗК с другой патологией кишечника

Заболевание	Клиническая характеристика
Инфекционный колит	Внезапное начало. Наличие патогенной микрофлоры в стуле. Боль может быть преобладающим симптомом
СРК	Римские критерии IV
Ишемический колит	Встречается в старшей возрастной группе, сопутствующая патология ССС, острое начало, часто болевой синдром
Псевдомембранозный колит	Частое использование а/б, выделение токсинов Clostridium difficile в стуле

2.2.1. Показания для консультации специалистов:

- консультация хирурга – при подозрении на острую токсическую дилатацию толстой кишки, при отсутствии положительной динамики от консервативной терапии);
- консультация инфекциониста – в случае наличия оппортунистической инфекции, дифференциальная диагностика

с инфекционными заболеваниями (диарейный синдром);

- консультация фтизиатра – исключение латентной инфекции перед индукцией α-ФНО терапии;
- консультация других узких специалистов – по показаниям
- акушер-гинеколог/гинеколог в случае беременности пациентки.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ

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 кишечнораство-

римой оболочкой будесонид. Считается, что все остальные препараты (кортикостероиды, меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат, биологические препараты) для лечения ВЗК действуют на протяжении всего ЖКТ.

(NB! Препарат азатиоприн, применять после регистрации на территории РК).

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 неэффективности данного вида терапии. В целом, улучшение обычно наступает в течение 2–4 недель, в то время как полная ремиссия через 12–16 недель от момента индукции. После достижения ремиссии пациентам должна быть подобрана поддерживающая терапия. При сохранении симптомов требуется альтернативное лечение.

3.1. Целью терапии является улучшение качества жизни путем купирования воспаления и поддержания стойкой ремиссии:

- 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.

3.2. 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.

Диета [2, 5, 12]. Многими исследованиями подтверждено влияние диеты на риск развития ВЗК (таблица 10). 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.

Таблица 10 – 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

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 анемии-

ческого синдрома обсуждается в разделе «Внекишечные проявления» [1, 2, 5].

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.

3.3. Медикаментозное лечение:

Терапия ЯК в зависимости от локализации и активности представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Терапия колита в зависимости от локализации и активности

Локализация	Минимальная/умеренная активность	Умеренная/выраженная активность
Проктит	<ul style="list-style-type: none"> • Терапия 1 линии: месалазин суппозитории 1 грамм в день [EL1]. • Местные формы месалазина более эффективны, чем местные формы стероидов [EL1]. • Комбинация местных форм месалазина с пероральным месалазином или местными формами стероидов более эффективна [EL2] 	<p>Терапия рефрактерного проктита:</p> <ul style="list-style-type: none"> • стероиды перорально при умеренной активности • ИС • и/или биологические препараты [EL4]

Локализация	Минимальная/умеренная активность	Умеренная/выраженная активность
Левосторонний колит	Терапия 1 линии: клизмы месалазин ≥ 1 г/день [EL1], комбинированные с пероральным месалазином $\geq 2,4$ день [EL1] Суточная доза месалазина, принятая за один прием также эффективна, как и разделенная [EL1]	1. Терапия проводится в стационаре [EL1] 2. При отсутствии ответа на месалазин: при умеренной активности - будесонид ММХ 9 мг/день [EL2] или стероиды перорально [EL1] или биологическая терапия anti-TNF [EL1] или ведолизумабом [EL2]
Тотальный колит	Клизмы 1 г/день [EL1] в комбинации с пероральным месалазином $\geq 2,4$ г/день [EL1]. Суточная доза может быть принята однократно или поделена [EL1]	1. Интенсивная терапия в стационаре [EL1]. Тяжелый колит лечится совместно гастроэнтерологом и хирургом/проктологом • при отсутствии ответа на месалазин и выраженной активности - системные стероиды в/в [EL1] • при стероидозависимости - иммуносупрессивная [EL2] и/или биологическая терапия anti-TNF [EL1] или ведолизумабом [EL2] - По показаниям: восполнение ОЦК, профилактика тромбоземболии НМГ, коррекция анемии и дисэлектrolитных нарушений [EL5]

Лекарственные препараты, используемые на амбулаторном уровне (таблица 13), стационарном уровне (таблица 14) оказания медицинской помощи.

1) Язвенный колит минимальной активности

Проктит. Ректальные формы 5-АСК в дозе 1 грамм в день эффективнее таблетированных форм для достижения клинической ремиссии

Левосторонний колит. Терапия 1-4 г местными (свечи или клизмы) или 2,0-2,4 г/сут таблетированными формами месалазина. По эффективности сульфасалазин не уступает

месалазину, но требуется назначение более высоких доз 4,0 г с параллельным приемом фолатов. Для уточнения клинического (симптоматического ответа) необходимо от 2 до 4 недель

Тотальный колит. Пероральный месалазин 2,0-2,4 г/сут или сульфасалазин не менее 4,0 г.

2) Язвенный колит умеренной активности (алгоритм ведения представлен на рисунке 3).

Проктит. При неэффективности местных форм месалазина рекомендуется назначение перорального месалазина 2,4-4,8

г/сут или ректальных форм ГКС (суппозитории с преднизолоном 20 мг 2 раза в сутки) с оценкой ответа через 2 недели. При отсутствии эффекта назначаются системные стероиды дозе эквивалентной 30-40 мг преднизолона в сутки или топические стероидов (будесонид ММХ в дозе 9 мг в сутки). При развитии гормонозависимости рекомендуется иммуносупрессивная терапия азатиоприном 2 мг/кг или 6-меркаптопурином 1,5 мг/кг; и/или биологические препараты [EL4].

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

Левосторонний или тотальный колит. Комбинированная терапия месалазином: пероральные (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 3-4,8 г/сут и местные формы (в клизмах 2-4 г/сут). Эффективность терапии оценивается на 2-4 неделе. При положительном ответе терапия продолжается до

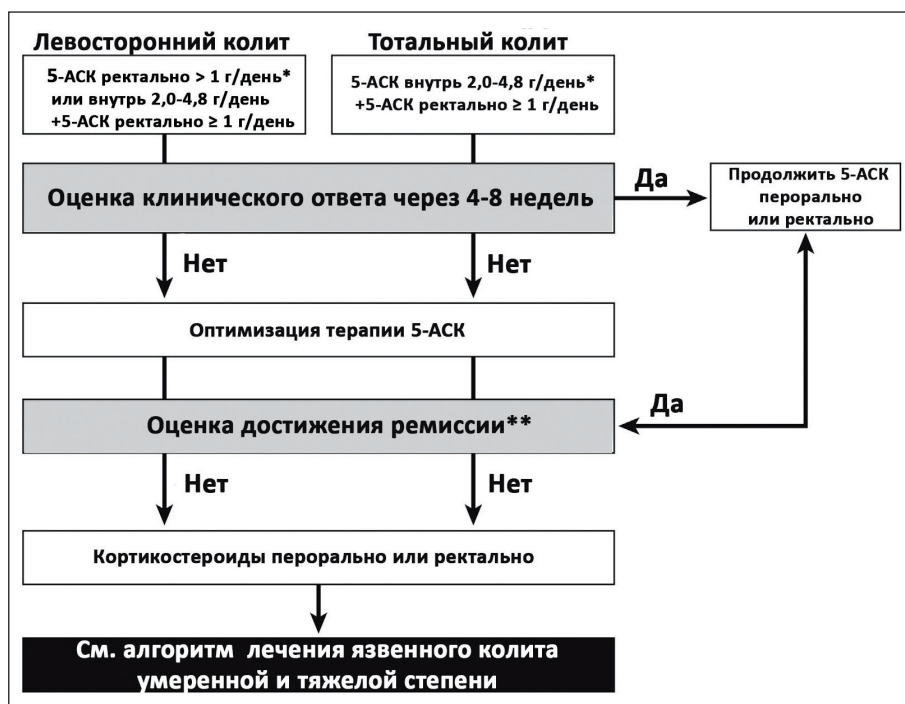


Рисунок 2 – Алгоритм ведения ЯК минимальной/умеренной степени

*как альтернативный вариант возможно применение будесонида ММХ

**оптимальное время для оценки полной ремиссии – период 4-12 месяцев после инициации терапии

6-8 недель. При отсутствии эффекта от 5-АСК показано пероральное назначение топических (будесонид ММХ в дозе 9 мг/сут в течение 8 недель) или системных ГКС (в дозе, эквивалентной 40 мг преднизолона в течение 2 недель). При отсутствии эффекта от ГКС возможно применение биологической терапии anti-TNF [EL1] или ведолизумабом [EL2].

3) Язвенный колит высокой активности (рисунок 3). Для исключения токсической дилатации или перфорации толстой кишки необходимо выполнить обзорную рентгенографию брюшной полости, эндоскопическое исследование следует выполнять без подготовки, поскольку она повышает риск развития токсической дилатации.

Терапия первой линии: кортикостероиды внутривенно: метилпреднизолон 60 мг раз в сутки или гидрокортизон 100 мг 4 раза в день. Оценка эффективности производится на 3-й день.

Существуют предикторы ответа на внутривенные стероиды, которые можно использовать в практике (таблица 12).

4) Стероидорезистентный колит:

При отсутствии ответа на внутривенные стероиды - терапия спасения циклоспорином в дозе 4 мг/кг внутривенно или инфликсимабом в дозе 5мг/кг. Дальнейшее отсутствие эффективности в течение 4-7 дней является показанием к колэктомии [1, 2, 5, 48-50].

При положительном ответе на в/в циклоспорин А через 7 дней следует перейти на пероральный прием препарата в дозе 2 мг/кг веса с дополнительным назначением цитостатика (на фоне терапевтической дозы стероидов).

Пациентам, ответившим на лечение инфликсимабом, рекомендуется продолжить терапию тем же препаратом каждые 8 недель для поддержания ремиссии (рекомендуется комбинация с цитостатиком). При субоптимальном ответе интенсифици-

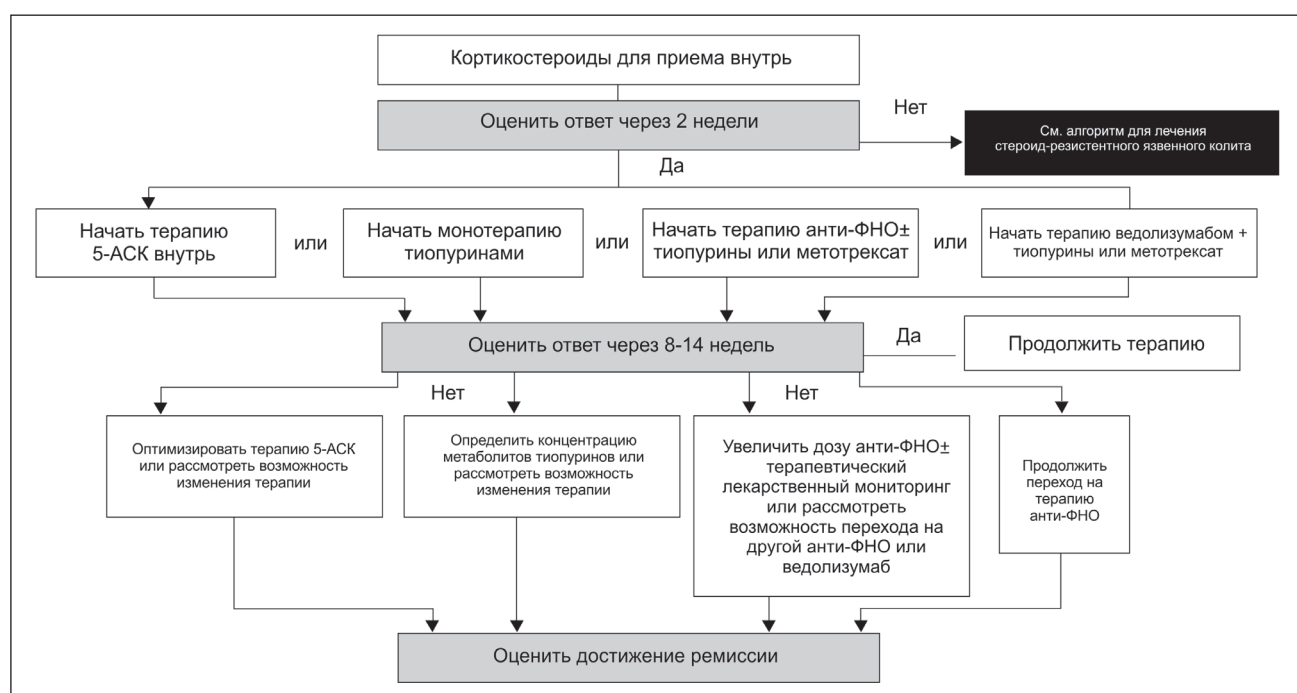


Рисунок 3 – Алгоритм ведения пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным ЯК [5]

Таблица 12 – Предикторы ответа на неэффективности стероидной терапии

Предикторы	Критерии	Риск колэктомии
Клинические	Частота стула >12/в день на 2 сутки в/в стероидов Частота стула >3-8/день + СРБ > 45 мг/л на 3 сутки (Оксфордские критерии)	55% 85%
Биохимические	СОЭ >75 мм/час или лихорадка >38°C	Риск ↑ в 8-9 раз
Радиологические	Расширение диаметра толстой кишки >5,5 см или островки по данным обзорной рентгенографии брюшной полости Глубокие язвенные дефекты, локализованные дистально (гибкая сигмоидоскопия) Индекс эндоскопической активности 7-8	75% 42/49 пациентов 13/14 пациентов
Комбинированные	Частота стула >3/сутки ±дилатация толстой кишки + гипоальбуминемия <30 г/л	85%

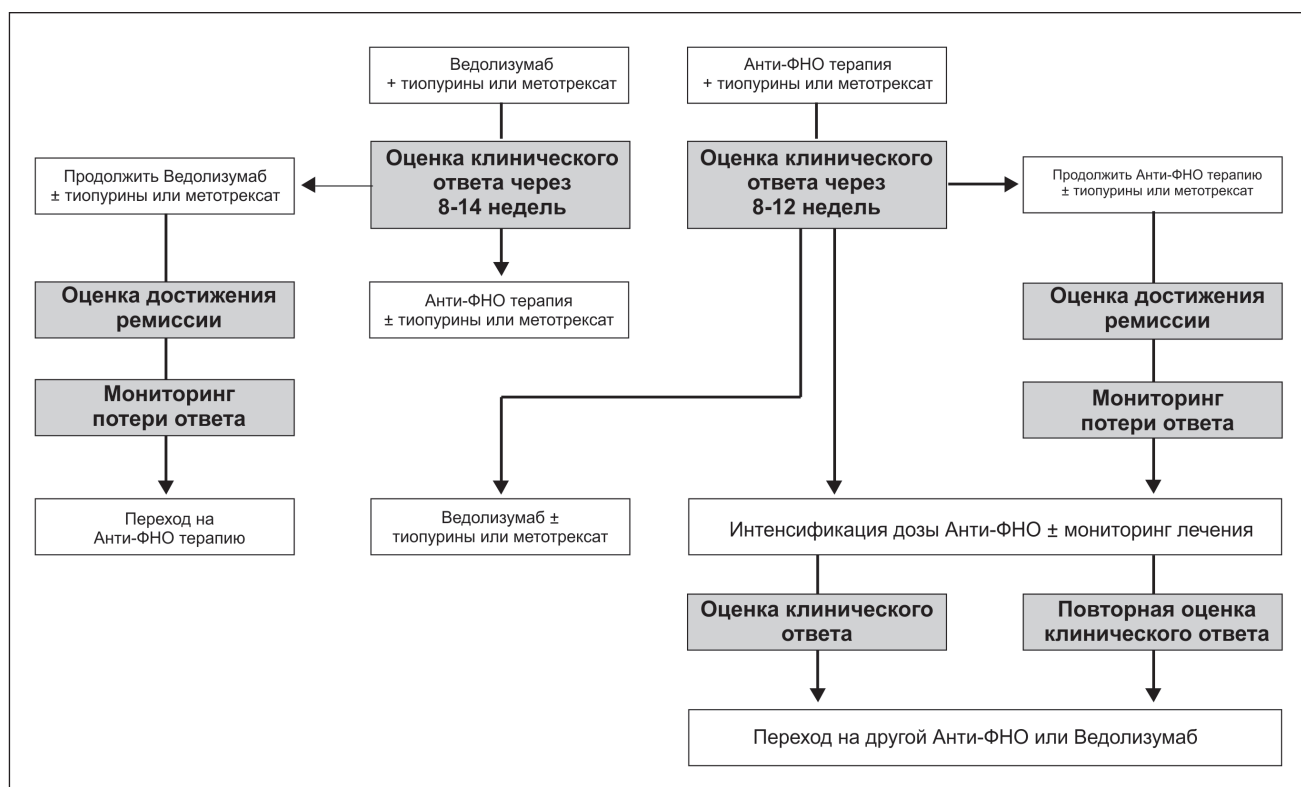


Рисунок 4 – Алгоритм ведения пациентов со стероидорезистентным колитом

руются дозы. В случае необходимости смены биологического препарата рекомендуется провести терапевтический мониторинг уровня препарата в крови и антител к нему (смотреть раздел «Тактика ведения при утрате ответа на анти-ФНО терапию»).

Рекомендуемые дополнительные меры при тяжелом колите:

- в/в введение жидкости и электролитов;
- заместительная терапия калием не менее 60 ммоль/день. Гипокалиемия или гипомagneзиемия провоцирует развитие токсического мегаколона;
- гибкая сигмоидоскопия для забора биопсии для подтверждения диагноза и исключения цитомегаловирусной инфекции, ассоциированной со стероидо-рефрактерным течением;
- культуральный тест на исключение токсинов ко-инфекции Clostridium difficile, часто присоединяющейся при тяжелом

колите и ассоциирующей с высокой смертностью. При подтвержденной инфекции - ванкомицин; иммуносупрессивная терапия должна быть остановлена;

- подкожное введение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для снижения риска тромбоэмболических осложнений;
- нутритивная поддержка при мальабсорбции; энтеральное питание предпочтительнее;
- отмена антихолинергических, антидиарейных и опиоидных препаратов, НПВС (увеличивают риск дилатации толстой кишки);
- назначение антибиотиков целесообразно при наличии инфекции, при анамнезе диареи путешественников и непосредственно перед хирургическим лечением;
- по показаниям переливание крови (до уровня гемоглобина более 8–10 г/дл.);
- ведение мультидисциплинарное.

Таблица 13 – Перечень основных и дополнительных 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 (71)	A07EC01 A07EC02
Преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, будесонид ММХ (таблетки)	Язвенный колит, болезнь Крона в обострении	60%	A (71)	S01BA04 H02AB04 H02AB09 R01AD05

МНН	Показания	Вероятность применения	УД	Код АТХ
Азатиоприн, 6-меркаптопурин (таблетки)	Язвенный колит, болезнь Крона - поддержание ремиссии	40%	A (71)	L04AX01 L01BB02
Метотрексат (раствор для инъекций)	Язвенный колит, болезнь Крона в обострении, поддержание ремиссии	20%	A (71)	L01BA01
Железа сульфат/железа декстран (таблетки)	Железодефицитная анемия	70%	A (72)	B03AE10
Метронидазол ципрофлоксацин, (таблетки)	Лечение инфекций	40-50%	A (73)	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 сахаромецетов буларди	Диарея любой этиологии	30-50%	D	A07FA02

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

Таблица 14 – Перечень основных и дополнительных лекарственных средств, используемых на стационарном 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 (71)	A07EC01 A07EC02
Преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, будесонид ММХ (таблетки, раствор для инъекций)	Язвенный колит, болезнь Крона в обострении	60%	A (71)	S01BA04 H02AB04 H02AB09 R01AD05
Азатиоприн, 6-меркаптопурин (таблетки)	Язвенный колит, болезнь Крона - поддержание ремиссии	40%	A (71)	L04AX01 L01BB02
Метотрексат (раствор для инъекций)	Язвенный колит, болезнь Крона в обострении, поддержание ремиссии	20%	A (71)	L01BA01
Инфликсимаб (порошок лиофилизированный, флаконы)	Язвенный колит, болезнь Крона в обострении, поддержание ремиссии	35%	A (71)	L04AB02
Инфликсимаб СТ P13 (биосимиляр) (порошок лиофилизированный, флаконы)	Язвенный колит, болезнь Крона в обострении, поддержание ремиссии	35%	A (71)	L04AB02
Адалimumаб	Язвенный колит, болезнь Крона в обострении, поддержание ремиссии	20%	A (71)	L04AB04
Голimumаб	Язвенный колит в обострении, поддержание ремиссии	20%	A (71)	L04AB06
Ведолизумаб (порошок для приготовления инфузий)	Язвенный колит, болезнь Крона в обострении, поддержание ремиссии	25%	A (75)	L04AA33
Препараты крови, в том числе растворы альбумина, солевые растворы	Заместительная терапия при потере жидкости различного генеза, гипопротейнемия, анемия	20-40%	A (74)	B05AA01 B05BA10

Продолжение таблицы 14

МНН	Показания	Вероятность применения	УД	Код АТХ
Железа сульфат/железа декстран (раствор для инъекций, таблетки)	Железодефицитная анемия	70%	A (72)	B03AE10
Метронидазол ципрофлоксацин, (раствор для приготовления инфузий, таблетки)	Лечение инфекций	40-50%	A (73)	A01AB17 S01AX13
Фондопаринукс Аценокумарол, варфарин Дабигатран Ривароксабан Апиксабан	Лечение и профилактика тромбозомболических осложнений	30-40%	A (76-81)	B01AB01 B01AA03 B01AE07 B01AF01 B01AF02
Микроэлементы и витамины, витамин Д	Заместительная терапия	70-90%	A	A11AA04 A12AA
Антидепрессанты и психотропные	Депрессия, невроз	30-50%	A	N06A

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

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Целью поддерживающей терапии является поддержание бесстероидной клинической [EL1] и эндоскопической [EL2] ремиссии.

• Выбор препаратов для поддерживающей терапии определяется:

- протяженностью поражения;
- длительностью заболевания (частота и активность обострений);
- неэффективностью или побочными эффектами предыдущей терапии;
- безопасностью поддерживающих препаратов;
- канцеропревенцией.

Пациентам, достигшим ремиссии на 5-АСК, рекомендуемая поддерживающая доза месалазина не менее 2 г/сутки. При достижении ремиссии, индуцированной ГКС, поддерживающая терапия проводится азатиоприном 2 мг/кг (или 6-МП 1,5 мг/кг) не менее 2 лет. Ремиссия, достигнутая препаратами биологической терапии (анти-ФНО или антиадгезивным препаратом ведолизумаб), поддерживается тем же лекарственным средством (NB! Препарат азатиоприн применять после регистрации на территории РК).

5-АСК (месалазин) эффективен в терапии (индукции и поддержания ремиссии) ЯК минимальной и умеренной активности. Клизмы или суппозитории месалазина применяются при дистальной форме заболевания. Комбинированная терапия с применением препаратов 5-АСК для приема внутрь и ректального применения может быть более эффективной при активной дистальной форме заболевания, а также при левостороннем или тотальном колите. Оценка эффективности производится через 4-8 недель от момента индукции.

Гормональная терапия. Оценка эффективности пероральными стероидами производится на 2-й неделе, на внутривенные стероиды - на третий день [EL 2].

Более 50% пациентов [1, 5, 13, 14], которым были на-

значены кортикостероиды, в последующем становятся или "стероидозависимыми" или "стероидорефрактерными".

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, либо необходимость в двух или более курсах кортикостероидов за 12-месячный период.

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

Топические стероиды. Будесонид ММХ - пероральный кортикостероид, благодаря форме распределяется по всей длине толстой кишки, что позволяет применять его при левостороннем и тотальном колите. В результате низкой системной биодоступности, связанной с эффектом первого прохождения через печень, формируются неактивные метаболиты (минимизация побочных эффектов данной группы препаратов). В связи с высоким профилем безопасности (отсутствие системных побочных эффектов других стероидов), будесонид ММХ является препаратом 1 линии гормонотерапии.

Иммуномодуляторы:

Тиопурины. Азатиоприн или меркаптопурин назначаются для поддержания ремиссии, достигнутой при применении стероидов, если эффективность месалазина недостаточна. Доказанным считается положительный эффект от добавления азатиоприна и 6-меркаптопурина к лечению кортикостероидами [EL2b]. Ответ на тиопурины для поддержания бесстероидной ремиссии должен быть оценен на 10-12 неделе [5,14]. 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 является альтернативой при непереносимости тиопуринов. Парентеральное введение метотрексата эффективно для достижения ремиссии и снижения дозы

стероидов у стероидорезистентных или стероидозависимых пациентов. Ответ оценивается на 8-16 неделе [2, 3, 6].

Ингибиторы кальциейрина. Циклоспорин. Внутреннее введение циклоспорина 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.

Биологическая терапия

Факторы, влияющие на решение о применении биологической терапии [5, 14]:

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

Особое внимание следует уделять тяжелым инфекциям, которые могут развиться на фоне иммуносупрессивной терапии, включая анти-ФНО терапию [EL 3], смотреть раздел «Оппортунистические инфекции».

а) Анти-ФНО препараты (инфликсимаб, адалимумаб и голimumаб) применяются для индукции и поддержания ремиссии при умеренной и высокой активности ЯК. Все доступные в настоящее время анти-ФНОα препараты обладают сходной эффективностью и профилем безопасности, поэтому выбор препарата определяется доступностью, способом введения, предпочтениями пациента и стоимостью препарата [EL 5]. Препараты показаны при средней и тяжелой формах язвенного колита у пациентов, которые не отреагировали на предыдущие этапы терапии, включающие терапию кортикостероидами, меркаптопурином или азатиоприном (или если данные средства противопоказаны пациентам) [2, 5, 12, 65, 66] (**NB!** Препараты азатиоприн, 6-меркаптопурин применять после регистрации на территории РК).

Инфликсимаб представляет собой химерные IgG моноклональные антитела к ФНОα, обладающие мощным противовоспалительным действием, которое, возможно, связано с апоптозом воспалительных клеток.

Адалимумаб – это полностью гуманизированные рекомбинантные моноклональные антитела против ФНОα. Адалимумаб селективно связывается с ФНОα и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНОα.

Голimumаб – полностью гуманизированные рекомбинантные моноклональные антитела против ФНОα.

Адалимумаб и голimumаб относятся к препаратам с подкожным путем введения, что делает возможным применение данной терапии в амбулаторной практике. Преимуществом этих препаратов является низкая иммуногенность, в результате которой ниже риск системных и местных реакций гиперчувствительности (связано с низкой продукцией антител к препарату, в сравнении с другими анти-ФНОα агентами) [16, 62].

Биосимиляры. Для каждого биосимиляра должны

быть предоставлены исследования по эквивалентности с оригинальным лекарственным препаратом по фармакодинамике, фармакокинетике, иммуногенности и клинической эффективности в одобренных показаниях [68, 72].

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, фармакокинетическую, а также схожую безопасность по данным исследований, как на животных, так и на волонтерах [2, 15,63].

Антиадгезивные препараты

Ведолизумаб - гуманизированное моноклональное антитело, связывающееся исключительно с α4β7-интегрином, который преимущественно экспрессируется на мигрирующих в кишечник Т-хелперных лимфоцитах. Препарат показан к применению при умеренной или высокой активности язвенного колита у пациентов с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии или ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНОα). Благоприятный профиль безопасности, минимальная системная иммуносупрессия (для пациентов с высоким риском развития оппортунистических инфекций, включая пожилых пациентов (≥65 лет)) [2, 5, 12, 15, 66].

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".

Пробиотики. Наиболее изученными при ВЗК являются E.coli Nissle 1917, VSL#3, Lactobacillus rhamnosus GC, Bifidobacterium и Saccharomyces boulardii [EL 1b]. Исследованиями показана более высокая эффективность комбинированной терапии месалазина или иммуносупрессантов с пробиотиками в поддержании ремиссии [EL3].

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.

Тактика ведения при утрате ответа на анти-ФНО терапию. При подтверждении первичного не-ответа на анти-ФНО терапию рекомендуется переключение (switching) на ведолизумаб ввиду другого механизма действия этого препарата.

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

Таблица 15 – ЛС, дозировки для индукционной и поддерживающей терапии

Группа	Характеристика	МНН	Режим дозирования	
			индукция	поддерживающая
Месалазин (5-АСК)		месалазин, сульфасалазин	≥2,4-4,8 г/сут	2,0 г/сут
Глюкокортикостероиды	Системные	преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон	40-60 мг/сут*	Не используются для поддержания ремиссии
	Топические	будесонид	9 мг/сут**	
Иммунодепрессанты	Тиопурины	азатиоприн, 6-меркаптопурин	2,0-2,5 мг/кг 1,0-1,5 мг/кг	
Антиметаболит фолиевой кислоты		метотрексат	25 мг/нед п/к или в/м	15 мг п/к или в/м
Ингибиторы кальцинейрина		циклоспорин	2 мг/кг/день в/в	5–8 мг/кг перорально
Ингибиторы ФНО-α	Химерные	инфликсимаб	5 мг/кг в/в на 0, 2 и 6 нед.	5 мг/кг в/в каждые 8 нед.
	Полностью гуманизированные	адалimumаб	160 мг - 80 мг п/к на 0,2 нед.	40 мг п/к каждые 2 нед.
		голимумаб	200 мг – 100 мг п/к на 0, 2 нед.	50 мг п/к (100 мг при весе ≥ 80кг) каждые 4 нед.
Ингибитор α4β7-интегринов		ведолизумаб	300 мг в/в на 0,2,6 нед.	300 мг в/в каждые 8 нед.

*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;

**После 8-недельного приема будесонида ММХ, снижение дозы проводится через день в течение 1–2 недель до полной отмены.

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

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 [67]). При обнаружении АТ к препарату предпринимается тактика переключения на другой препарат анти-ФНО или ведолизумаб.

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 [2, 5, 64].

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 [68].

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 (таблица 16):

Таблица 16 – Нежелательные явления и мониторинг безопасности

Группа	МНН	Побочные явления	Мониторинг
Препараты 5-АСК	Месалазин	НЯ связаны с сульфациридиновой группой: тошнота, диспепсия, головная боль, панкреатит, гепатит, миелосупрессия, гемолитическая анемия, интерстициальный нефрит	Обязательно назначение фолата 2 мг/день

Группа	МНН	Побочные явления	Мониторинг
	Сульфасалазин	Интерстициальная нефротоксичность (в течение 1 года)	Креатинин крови каждые 3-6 мес
ГКС	Азатиоприн, 6-меркаптопурин	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	1. Избегать назначения более 3 мес 2. Для молодых мужчины и женщин менопаузального возраста ежедневный прием кальция 1000 мг; мужчины и женщины старше 50 лет - 1500 мг кальция. 3. Витамин в дозе 400–800 МЕ/сут
Тиопурины		- идиосинкразия: лихорадка, тошнота, диарея, сыпь, абдоминальная боль, панкреатит, аллергические реакции чаще всего в течение первых 2-3 недель терапии - миелосупрессия: лейкопения и/или тромбоцитопения - у пациентов <35 лет, принимающих тиопурины ≥2 лет, высокий риск Т-клеточной гепатолиенальной лимфомы	- амилаза или липаза крови каждые 2 недели (2 мес.) - 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 - защита от УФ-излучения и регулярные дерматологические осмотры
Антиметаболиты фолиевой кислоты	Метотрексат	- краткосрочные: гастроинтестинальные - тошнота, рвота, диарея, стоматит - долгосрочные: миело- и гепатотоксичность, пневмониты	- назначение фолата на 2-3 день после МТХ - исходно рентгенографию органов грудной клетки, в дальнейшем регулярно ОАК и ФПП
Биологические препараты	Анти-ФНО: инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб	1. Увеличение риска инфекций 2. У пациентов старше 65 лет повышается риск тяжелых инфекций и лимфопролиферативных заболеваний (в комбинации с анти-ФНО) 3. Риск малигнизации 4. Иммуногенность: формирование антител и волчаночно-подобного синдрома	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, а с метотрексатом 3. Контроль ПСА(М), ПАП тест, осмотр маммолога и гинеколога, тест на ВПЧ. 4. Отмена α-ФНО, терапия ГКС и ИС
Ингибитор α4β7-интегринов	Ведолизумаб	Риск серьезных или оппортунистических инфекций, в целом, невысокий (у пациентов, получающих наркотические анальгетики или ГКС) Иммуногенность: формирование антител к препарату	- комбинация с ИС
Ингибиторы кальциейрина	Циклоспорин	Гипертензия, тошнота, гипокалиемия, гипомагниемия. Назначение циклоспорина при гипохолестеринемии может привести к развитию судорожного синдрома	

*подробный скрининг в разделе "Оппортунистические инфекции"

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

4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И СКРИНИНГ НА КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Оперативные вмешательства при язвенном колите необходимы лишь 10% пациентов. Хирургический метод может быть радикальным в лечении язвенного колита, однако калечащий характер удаления толстой кишки, а также успехи консервативной терапии заставляют прибегать к операции по строгим показаниям, разделённым на три основные группы: неэффективность консервативной терапии, осложнения язвенного колита, рак на фоне язвенного колита. **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:

1) тяжелое течение ЯК при отсутствии эффекта от консервативной терапии с прогрессированием заболевания (стероидозависимость и стероидорезистентность, неэффективность биологической терапии и др.):

- пациенты с такими симптомами, как диарея более 6 раз в сутки с кровью, симптомы системной токсичности (пульс более 90 уд/мин, температура более 37,8°C, Hb <105 г/л, СОЭ > 30 мм/ч, или СРБ > 30 мг/л), с ЯК тяжелой степени активности, должны быть в экстренном порядке госпитализированы для получения интенсивного лечения (EL 4). Необходимо на ранних стадиях решить, нуждается ли пациент в колэктомии или же в консервативном лечении;

- ЯК любой протяженности, резистентный к внутривенным стероидам: рекомендуется проведение колэктомии в случае отсутствия эффекта от терапии спасения (циклоsporин или инфликсимаб) в течение 4-7 дней (EL 4);

- обострение стероид-зависимого ЯК, в случае отсутствия эффекта от применения второй линии терапии с другими представителями биологической терапии не анти-ФНО, или ведолизумабом (EL5);

2) частые рецидивы, значительно ухудшающие качество жизни;

3) плохо контролируемое течение заболевания;

4) дисплазия высокой степени или карцинома.

Современная консервативная терапия у большинства больных позволяет контролировать течение болезни, но в связи с неэффективностью проводимого лечения, хирургическое вмешательство в конечном итоге требуется примерно 30% больных язвенным колитом [19-22]. Откладывание своевременного хирургического лечения влечет за собой повышенный риск хирургических осложнений (EL 4) [23].

«Золотым стандартом» оперативного лечения ЯК является восстановительно-пластическая операция колпроктэктомии с илеоанальным резервуарным анастомозом (ИАРА) [24, 25]. Данная операция дает возможность сохранения физиологического процесса дефекации, нормального качества жизни и отсутствие внешних послеоперационных изменений тела пациента [26].

4.1 Выбор вида хирургического лечения ЯК**Факторы, влияющие на возможность формирования**

ИАРА. Пациенты, которым показано хирургическое лечение, должны получить консультацию по всем возможным видам оперативного лечения (полная колпроктэктомия с постоянной илеостомой или формирование ИАРА). Выбор между двумя

опциями должен основываться на решении пациента, клинических критериях (наличие дисплазии/злокачественный характер, повреждение или дисфункция сфинктера).

- Реконструктивно-пластические операции с формированием ИАРА при ЯК должны выполняться в специализированных стационарах, поскольку успешный исход таких операций значительно зависит от квалификации хирурга, в частности от числа проведенных аналогичных вмешательств (EL 4) [33]. Рекомендованный объем проводимых аналогичных вмешательств составляет минимум 10 случаев в год [34].

- Возраст: нет возрастных ограничений для проведения илеоанального резервуарного анастомоза, если функция анального сфинктера сохранена (EL5). У пациентов старше 65 лет, несмотря на более высокую частоту сопутствующих заболеваний, само хирургическое вмешательство безопасно и эффективно и остается методом выбора [35].

- Пол: у женщин детородного возраста решение об оперативном вмешательстве (субтотальная колэктомия, концевая илеостома, или формирование ИАРА) должно приниматься совместно с пациентом, так как есть риск потенциального бесплодия после проведении данного вида оперативного вмешательства (EL3). Все больше фактов свидетельствует в пользу лапароскопического доступа, так как он ассоциирован с лучшим сохранением детородной функции и ограничивает негативные последствия операции (EL 3) [38, 41]. В отдельных случаях можно рассмотреть вопрос о создании илеоректального анастомоза в качестве промежуточного этапа оперативного вмешательства. Данный вид операции по данным исследований не влияет на детородную функцию [36, 37].

Противопоказанием к проведению ИАРА является рак толстой кишки и выраженная недостаточность анального сфинктера.

- Двух- и трехэтапное хирургическое лечение с формированием ИАРА

Поэтапное лечение (с колэктомией на первом этапе) рекомендовано в следующих случаях:

- При развитии острых осложнений ЯК приоритетным является выполнение операции колэктомии с формированием илеостомы, что позволяет в дальнейшем выполнить реконструктивно-восстановительную операцию (EL 4). Ввиду тяжести состояния больных операцию колпроктэктомии, даже при наличии абсолютных показаний к удалению прямой кишки, следует считать неприемлемой из-за большой её травматичности.

- В случаях тяжелой атаки у больных, не ответивших на консервативное лечение (EL 4)

- У пациентов, принимающих 20 мг преднизолона в течение более 6 недель (EL 4)

- У пациентов, находящихся на терапии анти-ФНО (EL 3).

Субтотальная колэктомия с созданием илеостомы, купирует интоксикацию, обусловленную колитом, что позволяет улучшить общее состояние больного, восстановить метаболизм, дает время решить вопрос о дальнейшей тактике оперативного лечения (создание ИАРА или выведение постоянной илеостомы), исключить диагноз болезни Крона на основании изучения удаленного участка кишки. Данный вид оператив-

ного вмешательства является относительно безопасным, даже у пациентов, находящихся в критическом состоянии [23,28].

В последних систематических обзорах сказано, что лапароскопическая колэктомия более безопасна с точки зрения развития инфекционных осложнений, внутрибрюшных абсцессов, а также требует меньший период госпитализации пациента, в сравнении с открытым оперативным вмешательством [29-30].

При проведении субтотальной колэктомии необходимо учитывать несколько важных аспектов. Прямую кишку рекомендуется пересечь на уровне ректосигмоидного перехода или дополнительно сохранить дистальный отдел сигмовидной кишки, с выведением сигмостомы. Последний вариант является более безопасным, так как в брюшной полости не остаётся культи кишки. При проведении первого варианта резекции в течение нескольких дней рекомендуется дренировать культю через задний проход, для предотвращения расхождения швов, вследствие накопления в культе слизи.

Наложение анастомоза при формировании ИАРА. Максимальная длина аноректальной слизистой оболочки между зубчатой линией и анастомозом не должна превышать 2 см (EL 4). Сохранение более протяженного участка (более 2 см) приводит к развитию осложнения – хронического воспаления «манжетки» с дисфункцией резервуара, с дальнейшим риском развития дисплазии или, в редких случаях, рака [31, 32]. Формирование ИАРА рекомендуется проводить под прикрытием петлевой илеостомы (EL 4).

Илеоректальный анастомоз. Данный вид оперативного вмешательства может выполняться только в исключительных случаях у женщин детородного возраста (EL 5). ИРА не приводит к исцелению пациента и не исключает развития повторного рецидива воспаления прямой кишки, вплоть до развития рака. При проведении ИРА необходимо регулярное обследование прямой кишки с биопсией слизистой оболочки [33, 42, 43].

Наблюдение пациентов с ИАРА

У 50% пациентов за 10-летний период наблюдений могут развиваться симптомы, связанные с воспалением илеоанального резервуара (паучита), или другими причи-

нами (Синдром раздраженного резервуара, болезнь Крона резервуара, ЦМВ-инфекция и др.). Морфологические изменения эпителия резервуара обычно развиваются спустя 1-1,5 года после закрытия илеостомы и характеризуются появлением толстокишечной метаплазии (уплощение и сокращение числа ворсинок и их атрофия), а значит, риска злокачественной трансформации слизистой оболочки резервуара [38, 39]. Научно обоснованные стандарты частоты проведения контрольных обследований пациентов отсутствуют, но у пациентов с симптомами дисфункции резервуара и другими факторами риска целесообразна ранняя эндоскопическая диагностика (резервуароскопия) с целью дифференциальной диагностики паучитов и других состояний (EL 4). У пациентов с наличием неоплазии и первичным склерозирующим холангитом рекомендуется проведение резервуароскопии 1 раз в год (EL 3).

4.2. Медикаментозная терапия в период хирургического лечения

- Прием преднизолона в дозе, превышающей 20 мг, в течение более 6 недель увеличивает риск хирургических осложнений [46, 47]. Данные исследований показывают 5-кратное повышение риска инфекционных осложнений, риск развития краткосрочных послеоперационных осложнений илеоанального кармана. Более того, гормоны должны быть отменены до хирургического вмешательства. Если возможности отменить гормональную терапию не представляется возможным, операцию по формированию ИАРА стоит отложить. Не следует резко прекращать прием гормональной терапии, так как это может вызвать синдром отмены (Аддисонический криз). Схема отмены гормональной терапии зависит от принимаемой дозы и длительности лечения. Пациентам, которые принимают гормоны более 6 месяцев, рекомендуемая схема снижения дозы 1 мг в неделю в течение нескольких месяцев.

- Предоперационный прием тиюпуринов или циклоспорина не повышает риск послеоперационных осложнений (EL 3) [73].

4.3. Осложнения хирургического лечения представлены в таблице 17 [52-58].

Таблица 17 – Осложнения хирургического лечения, тактика ведения

Осложнение	Симптомы	Диагностика	Диф. диагноз	Лечение
Паучит - воспаление тонкокишечного резервуара	Учащение дефекаций, жидкий стул, спастические боли в животе, недержание кала, тенезмы	Клинических симптомов, данных эндоскопического осмотра, гистологических изменений (EL 3)	Синдромом раздраженного резервуара (СРР), ишемическими поражениями, болезнью Крона, ЦМВ-инфекцией, воспалением «манжетки», тазовым сепсисом	Метронидазол/ципрофлоксацин (EL 2). Противодиарейные препараты (EL 5). Альтернативные методы: будесонид (EL 3) и такролимуса, назначаемого топически (EL 3). Рефрактерный паучит: инфликсимаб (EL 4), адалимумаб (EL 4)
Воспаление «манжетки» прямой кишки при наложении аппаратного анастомоза	Кровотечение является наиболее частым характерным признаком	Эндоскопическое обследование, особое внимание необходимо уделить осмотру эпителия между краем «манжетки» и самим ИАРА	Паучит	Свечи месалазина, 500 мг дважды в сутки. Возможно также применение ГКС в виде ректальных свечей

4.4. Скрининг на колоректальный рак

Риск развития колоректального рака (КРР) при язвенном колите составляет до 2% при 10-летнем анамнезе, 8% - при длительности 20 лет и до 18% при 30-летней длительности заболевания [71]. Риск значительно выше у пациентов с дисплазией по данным гистологии, особенно высокой

дисплазией [EL 3]. Эндоскопический скрининг на КРР и лечение определяются индивидуально в соответствии с профилем факторов риска [EL 1].

Стратификация риска КРР у пациентов с ВЗК и периодичность скрининг-колоноскопии в таблице 18 [2, 5, 59, 71].

Таблица 18 – Стратификация риска КРР у пациентов с ВЗК и периодичность скрининг-колоноскопии

Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Тотальный колит без активного эндоскопического/гистологического воспаления или левосторонний колит, или Крон-колит <50%	Тотальный колит с минимальной эндоскопической/гистологической активностью или воспалительные полипы, или семейный анамнез КРР у пациента >50 лет	Тотальный колит с высокой активностью или стриктуры в течение 5 л, или дисплазия в анамнезе, или наличие ПСХ, или семейный анамнез КРР у пациента <50 лет
5 лет	3 года	1 год

Контрольная колоноскопия должна проводиться в условиях хорошей подготовки кишки и, желательна, в период ремиссии, поскольку активное воспаление затрудняет выявление дисплазии. Для скрининга неопластических изменений слизистой оболочки используются два подхода:

1. Хромоскопия с прицельной биопсией участков, подозрительных на неоплазию.

2. Биопсия слизистой оболочки по 4 фрагмента из каждого 10 см ободочной и прямой кишки (при эндоскопии в белом свете). Такой подход не исключает обязательной биопсии всех подозрительных образований.

Тактика дальнейшего ведения:

наличие дисплазии должно быть подтверждено вторым независимым патоморфологом [EL 5];

дисплазия высокой степени, обнаруживаемая в неизменной слизистой оболочке (т.е. в не приподнятых образованиях), является абсолютным показанием к колэктомии.

при дисплазии легкой степени в неизменной слизистой оболочке (в не приподнятых образованиях) решение принимается индивидуально: следует обсудить возможность колэктомии, но приемлемым может быть продолжение

регулярного эндоскопического скрининга с сокращением интервала между исследованиями до 1 года;

если проксимальнее зоны поражения (которая определяется при эндоскопическом/гистологическом исследовании) обнаруживается аденоматозный полип, то может быть выполнена стандартная полипэктомия с последующим рутинным наблюдением;

наличие полипа с дисплазией в участке толстой кишки, пораженной ЯК, не является показанием к колэктомии при условии, что его гистологическое строение соответствует аденоме и признаки дисплазии отсутствуют в окружающей неизменной слизистой оболочке или где-либо в кишке, а также в краях удаленного полипа.

Хемопревенция. Длительный прием 5-АСК в дозе 1,2 г/сут уменьшает риск развития КРР (но не дисплазии). Другим фактором, с доказанным профилактическим действием является достижение полной эндоскопической ремиссии (слизистое заживление). Таким образом, терапия, направленная на слизистое заживление (тиопурины, метотрексат и анти-ФНОα), также является хемопреventивной [59, 70, 75].

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 ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ [1, 5]

6.1. Внекишечные проявления (ВКП). Аутоиммунные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, 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 19, 20).

Таблица 19 – 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 (сакроилеит) Первичный склерозирующий холангит Остеопороз, остеомалация Псориаз	Холелитиаз, стеатоз печени, стеатогепатит Тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии, Амилоидоз

Таблица 20 – Классификация и тактика ведения ВКП [2, 27, 28]

Внекишечные проявления	Классификация	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)
	Энтезопатия - гипертрофическая остеоартропатия	
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, стронций ранелат или деносуаб
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, антицитокиновые агенты (инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб**, ведолизумаб)
Неврологические расстройства	ЦНС: Тромбоз венозного синуса, демиелинизирующие заболевания, инсульт; Периферические нейропатии	Проводятся с только под наблюдением профильного специалиста: невропатолога
Респираторные проявления ВЗК		Ингаляционные кортикостероиды (будесонид и беклометазон), системные ГКС, анти-ФНО препараты

Продолжение таблицы 20

Внекишечные проявления	Классификация	Лечение
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 венозные тромбозы: тромбозы глубоких и вен и ТЭЛА	Лечение согласно клиническим протоколам нозологии
Коагулопатии	Венозные тромбозы: тромбозы глубоких и вен и ТЭЛА	Низкие дозы НФГ или фондапаринукс, антагонисты витамина К [аценокумарол, 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 , фолиеводефицитная	Лечение согласно клиническим протоколам нозологии
	Гемолитическая	Лечение согласно клиническим протоколам нозологии
	Лекарственно-индуцированная	

**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, фолиеводефицит-

ную, 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 <10г/дл, а также в случае необходимости использования эритропоэтина, препараты железа назначаются внутривенно [EL 1]. Клини-

ческими исследованиями показана эффективность железосахарозных комплексов и железа карбоксимальтозата.

Таблица 21 – 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, ма-

лигнизаций, побочных эффектов лекарственных средств [EL5].

6.2. Оппортунистические инфекции [18, 74]:

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:

- лейкемия, лимфома, генерализация онкопатологии, пациенты, получающие стероиды (2 мг/кг веса или >20 мг/день преднизолона) в течение 2 недель

- ВИЧ инфекция

- почечная недостаточность.

Пациенты с ЯК имеют риск развития в случае лечения ИС [EL1], особенно комбинированной [EL3], развития мальабсорбции [EL5]. Возраст также является фактором риска ОИ [EL3].

Наиболее часто встречающиеся ОИ и тактика их ведения представлены в таблице 22.

Таблица 22 – 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 при ЯК 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 ЯК - перед anti-TNF терапией - anti-TNF терапия не ранее чем через 3 мес после окончания антибактериальной терапии туберкулеза
C. difficile	ЯК - независимый фактор риска C. difficile [EL3]: 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
Вирус простого герпеса (ВПГ)	- в случае рецидивирования орофациальной или генитальной инфекции - при подозрении на ВПГ-ассоциированный колит при рефрактерном течении ЯК: 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:

- рекомбинантная вакцина против НВV;
- 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 [2,5,61].

Развитие язвенного колита приходится на детородный возраст пациенток, 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 отмечают: 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;

7.1. Диагностика ВЗК во время беременности. Возможности проведения диагностических мероприятий во время беременности ограничены.

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

7.2. Лечение ВЗК в период беременности. Большинство лекарственных средств проникает через плацентарный барьер и может оказывать воздействие на развивающийся плод. В таблице 23 представлена классификация препаратов по их безопасности при беременности. По применению биологических препаратов у беременных женщин и в период лактации, имеется доказательная база только у оригинальных препаратов [69].

7.3. Грудное вскармливание: практически все препараты, применяемые для лечения воспалительных заболеваний кишечника, секретируются в молоко. Основным критерием является безопасность для ребенка (Таблица 24).

Таблица 23 – 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 Будесонид Метронидазол*** Ципрофлоксацин***	Метотрексат Талидомид 6-тиогуанин (нет исследований)

*противопоказаны препараты, содержащие дибутилфтолат

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

***избегать назначения в 1 триместре

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

Таблица 24 – Безопасность препаратов, используемых при ВЗК, во время лактации

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

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

8. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

8.1. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

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.

Кайбуллаева Джамия Ахтановна – кандидат медицинских наук, и.о. доцента кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии РКП Научно-исследовательского инсти-

тута кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы.

Нересов Александр Витальевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии РГП Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы.

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

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

8.2. Рецензенты:

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

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 1-2: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;3–25 doi:10.1093/ecco-jcc/jjw168.

2 Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;1–24

3 Mowat C., Cole A., Windsor A.L., 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 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), <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.03.0295>

5 Bressler B, Barshall JK, et al. Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus. *Gastroenterology*. 2015;148:1035–1058

6 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.

7 Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7:982–1018

8 Ikeya K, Hanai H, Sugimoto K, et al. The ulcerative colitis endoscopic index of severity more accurately reflects clinical outcomes and long-term prognosis than the Mayo endoscopic score. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016: 286–295

9 Brown SR, Haboubi N, Hampton J, George B, Travis

SP. The management of acute severe colitis: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis*. 2008;10:8–29

10 Ford A, Moayyedi P, Hanauer SB. Ulcerative colitis. *BMJ*. 2013;346:f432 doi: 10.1136/bmj.f432.

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

12 Forbes A, Escher J, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*. 2017;36:321e347

13 Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита, 2016

14 Choi CH, Moon W, Kim Y, et al. Second Korean guidelines for the management of ulcerative colitis. *Intest Res*. 2017;15(1):7-37

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

16 Łodyga M, Eder P, Bartnik W, et al. New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease. *Prz Gastroenterol*. 2015;10(2):57–60

17 Mücke V., Mücke M., Raine T. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology*. 2017;30:15-22

18 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;8:443–468

19 Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, et al. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(9):1858-1866

20 Dayan B, Turner D. Role of surgery in severe ulcerative colitis in the era of medical rescue therapy. *World Journal of Gastroenterology*: JG. 2012;18(29):3833-3838

21 Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13:481e9.

22 Hoie O, Wolters FL, Riis L, et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007; 132:507e15.

23 Hwang JM, Varma MG. Surgery for inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* : WJG. 2008;14(17):2678-2690. doi:10.3748/wjg.14.2678

24 Gardenbroek TJ, Eshuis EJ, van Acker GJD, Tanis PJ, Bemelman WA. Alternative specimen extraction techniques after laparoscopic emergency colectomy in inflammatory bowel disease. *Surgical Endoscopy*. 2012;26(2):408-412

25 McLaughlin SD, Clark SK, Thomas-Gibson S, Tekkis P, Ciclitira PJ, Nicholls RJ. Guide to endoscopy of the ileoanal pouch following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis; indications, technique, and management of common findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15:1256-63

26 Berndtsson I, Oresland T. Quality of life before and after proctocolectomy and IPAA in patients with ulcerative proctocolitis – a prospective study. *Colorectal Dis*. 2003;5:173-9

27 Kaplan GG, Lim A, Seow CH, et al. Colectomy is a risk

- factor for venous thromboembolism in ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2015;21(4):1251-1260. doi:10.3748/wjg.v21.i4.1251
- 28 Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2011;7(4):235-241
- 29 Holubar SD, Larson DW, Dozois EJ, Pattana-Arun J, Pemberton JH, Cima RR. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? *Dis Colon Rectum*. 2009; 52:187-92
- 30 Marceau C, Alves A, Ouaiissi M, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery*. 2007;141:640
- 31 Egan L, D'Inca R, Jess T, et al. Non-colorectal intestinal tract carcinomas in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop [II]. *J Crohns Colitis*. 2014;8:19-30
- 32 Hwang J, Varma M. Surgery for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(17):2678-2690
- 33 Burns EM., Bottle A, Aylin P, Clark SK, Tekkis P, Darzi A, et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br J Surg*. 2011;98:408-17
- 34 Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns Colitis*. 2008; 2:24e62
- 35 Pinto RA, Canedo J, Murad-Regadas S, Regadas SF, Weiss EG, Wexner SD. Ileal pouch-anal anastomosis in elderly patients: is there a difference in morbidity compared with younger patients? *Colorectal Dis* 2011;13:177-83
- 36 Mortier PE, Gambiez L, Karoui M, et al. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:594-7
- 37 Olsen KØ, Juul S, Bülow S, et al. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 2003;90:227-31
- 38 Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouchanal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg*. 2013;258:275-82
- 39 Bartels SA, Vlug MS, Henneman D, Ponsioen CY, Tanis PJ, Bemelman WA. Less adhesiolysis and hernia repair during completion proctocolectomy after laparoscopic emergency colectomy for ulcerative colitis. *Surg Endosc*. 2012;26:368-73
- 40 Indar AA, Young-Fadok TM, Heppell J, et al. Effect of perioperative immunosuppressive medication on early outcome in Crohn's disease patients. *World J Surg*. 2009;33:1049-52
- 41 Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, Bendorp AJ, Lucas C, Bemelman WA. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg*. 2012;256:1045-8
- 42 Scoglio D, Ahmed Ali U, Fichera A. Surgical treatment of ulcerative colitis: Ileorectal vs ileal pouch-anal anastomosis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014;20(37):13211-13218
- 43 Bączyk G, Formanowicz D, Gmerek Ł, et al Health-related quality of life assessment among patients with inflammatory bowel diseases after surgery – review. *Gastroenterology Rev*. 2017;12(1):6-16
- 44 Gu J, Stocchi L, Ashburn J, et al. *Int J Colorectal Dis*. 2017. doi:10.1007/s00384-017-2836-2.
- 45 Park J, Gessler B, Block M. Complications And Morbidity Associated With Loop Ileostomies In Patients With Ulcerative Colitis. *Scandinavian Journal of Surgery*; 2017: 1-5
- 46 Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S, et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1062-70.
- 47 Lake JP, Firoozmand E, Kang JC, Vassiliu P, Chan LS, Vukasin P, et al. Effect of high-dose steroids on anastomotic complications after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *J Gastrointest Surg*. 2004;8:547-51
- 48 Schluender SJ, Ippoliti A, Dubinsky M, et al. Does infliximab influence surgical morbidity of ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis? *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1747-53
- 49 Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, Ullman T, Present DH, Kornbluth A. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1112-6
- 50 Leblanc S, Allez M, Seksik P, et al.; GETAID. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:771-7
- 51 Mañosa M, López San Román A, Garcia-Planella E, et al. Infliximab rescue therapy after cyclosporin failure in steroid-refractory ulcerative colitis. *Digestion* 2009;80:30-5
- 52 Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H, Takahashi Y, Tomita N, Takesue Y. Surgical Site Infection and Validity of Staged Surgical Procedure in Emergent/Urgent Surgery for Ulcerative Colitis. *International Surgery*. 2013;98(1):24-32
- 53 Andrew RE, Messaris E. Update on medical and surgical options for patients with acute severe ulcerative colitis: What is new? *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016;8(9):598-605. doi:10.4240/wjgs.v8.i9.598
- 54 Ananthkrishnan AN, McGinley EL. Weekend Hospitalizations and Post-operative Complications following urgent surgery for Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(9):895-904. doi:10.1111/apt.12272
- 55 Ryou S-B, Oh H-K, Han EC, et al. Complications after ileal pouch-anal anastomosis in Korean patients with ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014;20(23):7488-7496
- 56 Sofo L, Caprino P, Sacchetti F, Bossola M. Restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: A narrative review. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016;8(8):556-563
- 57 Yoon YS, Cho YB, Park KJ, et al. Surgical outcomes of Korean ulcerative colitis patients with and without colitis-associated cancer. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2015;21(12):3547-3553
- 58 Pardi DS, Shen B. Endoscopy in the management of patients after ileal pouch surgery for ulcerative colitis. *Endoscopy*. 2008;40:529-33
- 59 Jessica K Dyson, Matthew D Rutter. *World J Gastroenterol*. 2012 August 7; 18(29):3839-3848; Annese V, Beaugerie L., Egan L. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015:945-965

- 60 Annaházi A, Molnár T. Optimal Endpoint of Therapy in IBD: An Update on Factors Determining a Successful Drug Withdrawal. *Hindawi Publishing Corporation Gastroenterology Research and Practice* Volume 2015, Article ID 832395, 18 pages
- 61 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;107–124
- 62 Harzallah I, Rigaiil J. Golimumab pharmacokinetics in ulcerative colitis: a literature review. *Ther Adv Gastroenterol*. 2017;10(1):89–100
- 63 Jacobs I, Petersel D, Isakov L. Biosimilars for the Treatment of Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review of Published Evidence. *BioDrugs*. 2016; 30:525–570
- 64 Ungar B, Kopylov U, Engel T, et al. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jan;45(2):276-282
- 65 Candace L. Beilman, Nguyen Xuan Thanh, et al. Real-Life Treatment Paradigms Show Adalimumab Is Cost-Effective for the Management of Ulcerative Colitis. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;2016:5315798
- 66 Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. Green J, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(10)
- 67 Löwenberg M, de Boer NK, Hoentjen F. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2014;7:53-59. doi:10.2147/CEG.S48741
- 68 Silvio Danese, ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease—An Update, <https://academic.oup.com/ecco-jcc/pages/guidelines>
- 69 Van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9:107–24
- 70 Qiu X, Ma J., Wang K. Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(1): 1031-1045
- 71 Beyaert R, Beaugerie L, Gert Van Assche. Cancer risk in immune-mediated inflammatory diseases (IMID). *Molecular Cancer*. 2013;12:98
- 72 European Medicines Agency and the European Commission. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals, 2017
- 73 Alexakis C, Pollok RC. Impact of thiopurines and anti-tumour necrosis factor therapy on hospitalisation and long-term surgical outcomes in ulcerative colitis. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015;7(12):360-369
- 74 Pillet S, Pozzetto B, Roblin X. Cytomegalovirus and ulcerative colitis: Place of antiviral therapy. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(6):2030-2045
- 75 Kinugasa T, Akagi Y. Status of colitis-associated cancer in ulcerative colitis. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2016;8(4):351-357