

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени
А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы

СОГЛАСОВАНО

РЕКОМЕНДОВАНО

Главный внештатный
специалист гастроэнтеролог
Департамента
здравоохранения города Москвы

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы №17

Бордин Дмитрий Станиславович

«30» ~~13.05.2019~~ 2019 г.

«27» ~~июн~~ 2019 г.



Методические рекомендации №109

**ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Москва 2019

Учреждения разработчики:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Авторы:

Князев Олег Владимирович, д.м.н., зав. отделением воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы

Каграманова Анна Валерьевна, к.м.н., с.н.с. отделения патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы

Атрощенко Андрей Олегович, к.м.н., зав. отделением колопроктологии ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы

Шкурко Татьяна Всеволодовна, к.м.н., заведующая ОМО по гастроэнтерологии ГБУ НИИ ОЗ и ММ Департамента здравоохранения г. Москвы

Парфенов Асфольд Иванович, д.м.н., профессор, зав. отделом патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы

Рецензенты:

Веселов Алексей Викторович, к.м.н., руководитель Отдела развития колопроктологии, руководитель Отдела организации оказания специализированной высокотехнологичной медицинской помощи Государственного Научного Центра Колопроктологии имени А.Н. Рыжих МЗ РФ

Алексеев Владимир Григорьевич, д.м.н., Заслуженный врач РФ, профессор-консультант Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»

Методические рекомендации предназначены для гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики.

Методические рекомендации являются собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежат тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

Авторы несут ответственность за представленные данные в методических рекомендациях

Содержание.

Сокращения	4
Язвенный колит. Основные этиологические факторы и факторы патогенеза	5
Клинические проявления язвенного колита	7
Основные критерии диагностики язвенного колита	9
Современные принципы лечения язвенного колита	12
Прогнозирование эффективности консервативной терапии при тяжелой атаке ЯК	18
Профилактика осложнений иммуносупрессивной терапии	18
Показания для хирургического лечения	19
Реабилитация	22
Особенности ведения пациентов ВЗК репродуктивного возраста	22
Литература	25

Сокращения.

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

6-МП – 6-меркаптопурин

АДА - адалимумаб

АЗА – азатиоприн

БК – болезнь Крона

БТ – биологическая терапия

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГКС, ГК – глюкокортикостероиды

ИЛ – интерлейкин

ИФЛ – инфликсимаб

ИНФ- γ – интерферон- γ

СОТК – слизистая оболочка толстой кишки

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С - реактивный белок

ФКП – фекальный кальпротектин

ФНО- α - фактор некроза опухоли- α

УД – уровень доказательности

ЯК – язвенный колит

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ.

Язвенный колит - хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки с обязательным вовлечением в процесс прямой кишки. Данное заболевание поражает только толстую кишку и никогда не распространяется на тонкую кишку. Исключение составляет состояние, обозначенное термином «ретроградный илеит», однако, это воспаление носит транзиторный характер и не является истинным проявлением ЯК.

Распространенность ЯК составляет от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения. Ежегодный прирост заболеваемости составляет 5-20 случаев на 100 тыс. населения, и этот показатель продолжает увеличиваться (приблизительно в 6 раз за последние 40 лет).

Социальную значимость ЯК определяет преобладание заболевания среди лиц молодого трудоспособного возраста – пик заболеваемости ЯК приходится на 20-30 лет, а также ухудшение качества жизни из-за прогрессирования процесса, а следовательно, частого стационарного лечения.

В течение ЯК выделяют обострение заболевания и период ремиссии. Под обострением (рецидивом, атакой) ЯК понимают появление типичных симптомов заболевания у больных ЯК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой. Ранним рецидивом называют рецидив, возникший менее чем через 3 месяца после медикаментозно достигнутой ремиссии. На практике признаками клинического обострения являются увеличение частоты дефекаций с выделением крови и/или характерные изменения, обнаруживаемые при эндоскопическом исследовании толстой кишки.

Ремиссией ЯК считают исчезновение основных клинических симптомов заболевания и заживление слизистой оболочки толстой кишки.

Выделяют:

1. Клиническую ремиссию – отсутствие примеси крови в стуле, отсутствие императивных/ложных позывов при частоте дефекаций не более 3 раз в сутки;
2. Эндоскопическую ремиссию – отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании толстой кишки;
3. Иммунобиологическую ремиссию – нормальный уровень маркеров воспаления (С-РБ, СОЭ, ФКП и др.)
4. Гистологическую ремиссию – отсутствие микроскопических признаков воспаления.

ОСНОВНЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА.

Генетическая предрасположенность (наличие у родственников болезни Крона или язвенного колита повышает риск развития язвенного колита у пациента). Изучается большое число генов, для которых выявляется связь с развитием заболевания. Однако в настоящее время не доказана роль только генетических факторов, то есть наличие мутаций определенного гена не обязательно вызовет развитие язвенного колита. Причиной ВЗК является патология не одного гена, ведущая к простому униформному заболеванию, а является следствием изменений сложных путей, что приводит к формированию множества сложных специфических субфенотипов. Недавно был достигнут прогресс в изучении генетической основы язвенного колита и болезни Крона и были выявлены 163 локуса генов, ассоциированных с развитием ВЗК. Было показано, что выявленные генетические факторы риска взаимодействуют с путями развития

заболеваний. Точно также были выявлены генетические факторы риска возникновения внекишечных проявлений ВЗК, некоторые из которых имели связь с ВЗК.

Микробные факторы и бактериальные антигены, согласно современным представлениям, играют важную роль в патогенезе заболевания. Желудочно-кишечный тракт подвергается воздействию большого числа антигенов: пищевых компонентов и микроорганизмов, таких как бактерии, вирусы и грибки. В то время как тонкая кишка, как правило, не подвергается обширной колонизации, в толстой кишке до 60% от массы стула состоит из бактерий: каждый грамм фекалий содержит от 10^{10} до 10^{12} бактерий (около 400-500 видов, принадлежащих примерно к 30 родам). Антигены и внутренние органы разделяет лишь тонкий слой клеток. Иммунная система слизистой оболочки непрерывно взаимодействует с содержимым кишечника, обеспечивая переносимость бактерий, специфичных для данной местности, и нутриентов.

В последние десятилетия обсуждалось возможное участие в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника самых различных патогенов, в том числе *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis*, цитомегаловируса, вируса кори, *Saccharomyces cerevisiae*, некоторых штаммов *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis*. На сегодняшний день, однако роль этих факторов до конца не ясна, а по данным крупных клинических исследований, антибиотики не обладают высокой эффективностью при ВЗК.

Относительно недавно было высказано предположение о том, что нормальная (симбионтная) микрофлора также может играть важную роль в развитии воспалительных заболеваний кишечника. Это подтверждается тем фактом, что хирургическое выключение петель тонкой кишки, приводящее к потере контакта с кишечным содержимым, может привести к исчезновению воспалительных изменений в этих сегментах кишечника. После же восстановления целостности кишечника может наблюдаться рецидив воспалительного процесса. Такие изменения в составе микрофлоры, как снижение лактобацилл или анаэробов, наблюдаются именно при активной болезни Крона, но не в фазе ремиссии. В большинстве случаев экспериментального колита в случае изоляции от бактерий воспаление у животных также не развивается.

Пищевая аллергия (молоко и другие продукты), стресс могут спровоцировать первую атаку заболевания или его обострение, однако не играют роль самостоятельного фактора риска развития язвенного колита.

Иммунологические нарушения и аутосенсебилизация - факторы, несомненно участвующие в патогенезе заболевания. В развитии воспаления при язвенном колите задействованы многочисленные механизмы тканевого и клеточного повреждения. Бактериальные и тканевые антигены вызывают стимуляцию Т- и В-лимфоцитов. При обострении язвенного колита обнаруживается дефицит иммуноглобулинов, что способствует проникновению микробов, компенсаторной стимуляции В-клеток с образованием иммуноглобулинов М и G. Дефицит Т-супрессоров приводит к усилению аутоиммунной реакции. Усиленный синтез иммуноглобулинов М и G сопровождается образованием иммунных комплексов и активацией системы комплемента, который обладает цитотоксическим действием, стимулирует хемотаксис нейтрофилов и фагоцитов с последующим выделением медиаторов воспаления, которые и вызывают деструкцию эпителиальных клеток. Среди медиаторов воспаления прежде всего следует назвать цитокины ФНО- α , ИЛ-1 β , ИНФ- γ , ИЛ -2, ИЛ -4, ИЛ -15, которые влияют на рост, движение, дифференциацию и эффекторные функции многочисленных клеточных типов, вовлеченных в патологический процесс при язвенном колите. Помимо патологических иммунных реакций, повреждающее действие на ткани оказывают

активный кислород и протеазы; отмечается изменение апоптоза, т. е. механизма клеточной смерти.

Важная роль в патогенезе язвенного колита отводится нарушению барьерной функции слизистой оболочки кишечника и ее способности к восстановлению. Считается, что через дефекты слизистой оболочки в более глубокие ткани кишки могут проникать разнообразные пищевые и бактериальные агенты, которые затем запускают каскад воспалительных и иммунных реакций.

Большое значение в патогенезе язвенного колита и провокации рецидива заболевания имеют особенности личности больного и психогенные влияния. Индивидуальная реакция на стресс с аномальным нейрогуморальным ответом может явиться пусковым механизмом развития болезни. В нервно-психическом статусе больного язвенным колитом отмечаются особенности, которые выражаются в эмоциональной нестабильности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Классификация ЯК учитывает протяженность поражения, характер течения, тяжесть атаки и наличие осложнений, что определяет вид и форму введения лекарственных препаратов, а также периодичность скрининга на колоректальный рак.

Для описания протяженности поражения применяется Монреальская классификация (Таблица 1), оценивающая протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки.

Таблица 1. Монреальская классификация ЯК по протяженности поражения.

Проктит	Поражение ограничено прямой кишкой
Левосторонний колит	Поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит)
Тотальный колит	(Включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом)

У половины больных ЯК рецидивирует в течение 1-го года после установления диагноза. Ремиссия в течение 3–7 лет сохраняется лишь у 1/4 больных, а ежегодные рецидивы наблюдаются у 1/5 из них. Примерно каждый 5-й больной переносит колэктомию в течение 10 лет, и каждый 3-й – в течение 25 лет. Риск тяжелого обострения ЯК в течение жизни составляет 15 %, при этом вероятность тяжелой атаки выше у больных с тотальным поражением толстой кишки.

По характеру течения выделяют:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания):
 - а. С фульминантным началом.
 - б. С постепенным началом.
2. Хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии).
3. Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии):
 - а. Редко рецидивирующее (1 раз в год или реже).
 - б. Часто рецидивирующее (2 и более раз в год).

Тяжесть заболевания в целом определяется: тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и осложнений, рефрактерностью к лечению, в частности,

развитием гормональной зависимости и резистентности. Однако для формулирования диагноза и определения тактики лечения следует определять тяжесть текущего обострения (атаки), для чего используются простые критерии Truelove-Witts, как правило, применяемые в повседневной клинической практике, и индекс активности ЯК (индекс Мейо; DAI), как правило, применяемый в клинических испытаниях. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки ЯК (Таблицы 2 и 3).

Таблица 2. Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove-Witts

	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Частота дефекаций с кровью	<4	≥4, если:	≥6, если:
Пульс	Нормальные значения	≤90 уд/мин	>90 уд/мин или
Температура		≤37,5°C	>37,5°C или
Гемоглобин		≥105 г/л	<105 г/л или
СОЭ		≤30 мм/ч	>30 мм/ч
Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки	Нет	Есть	Есть

В клинической практике нередко встречается так называемая «сверхтяжелая или крайне тяжелая атака» ЯК, характеризующаяся диареей более 10-15 раз в сутки, нарастающим падением гемоглобина, лихорадкой выше 38°C, тяжелой гипопроотеинемией и электролитными сдвигами, высоким уровнем СРБ. Подходы к лечению такого колита отличаются от обычных. В англоязычной литературе такое состояние называется «острый тяжелый ЯК» (acute severe UC).

Таблица 3. Тяжесть атаки согласно Индексу активности ЯК (индексу Мейо).

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	на 1–2/день больше обычной	На 3–4/день больше обычной	на 5/день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Легкая ранимость (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная ранимость (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная ранимость (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние
Среднетяжелая и тяжелая атака констатируются при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше.				

Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder приведена в Таблице 4. и применяется для оценки эндоскопической активности ЯК.

Таблица 4. Классификация ЯК в зависимости от эндоскопической активности (по Schroeder).

0	1 (минимальная активность)	2 (умеренная активность)	3 (выраженная активность)
Норма или неактивное заболевание (рис.1).	Гиперемия, смазанный сосудистый рисунок. Контактная ранимость отсутствует (рис.2).	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, контактная ранимость, эрозии) (рис.3).	Спонтанная ранимость, изъязвления (рис.4).

Классификация ЯК в зависимости от ответа на гормональную терапию облегчает выбор рациональной лечебной тактики, поскольку целью консервативного лечения является достижение стойкой ремиссии с прекращением терапии ГКС.

Для этих целей выделяются:

1. Гормональная резистентность:
 - а. В случае тяжелой атаки – сохранение активности заболевания, несмотря на в/в введение ГКС в дозе, эквивалентной 2 мг/кг сутки преднизолона, в течение более чем 7 дней; или
 - б. В случае среднетяжелой атаки – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг/сутки преднизолона, в течение 4 недель.
2. Гормональная зависимость:
 - а. Увеличение активности болезни при уменьшении дозы ГКС ниже дозы, эквивалентной 10-15 мг преднизолона в сутки в течение 3 месяцев от начала лечения; или
 - б. Возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

К основным клиническим симптомам язвенного колита относятся диарея и/или ложные позывы с кровью, тенезмы и императивные позывы на дефекацию, а также ночная дефекация. При тяжелой атаке ЯК возможно появление общих симптомов, таких как снижение массы тела, общая слабость, анорексия и лихорадка.

Возможные симптомы болезни в анамнезе	Типичные клинические симптомы в момент осмотра
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Эпизоды диареи ✓ Примесь крови в кале ✓ Тенезмы 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Внекишечные симптомы (поражение кожи, слизистых оболочек, суставов, глаз и др.) ✓ Диарея ✓ Кровь в кале ✓ Ночная дефекация (чаще при выраженной активности процесса) ✓ Тенезмы (чаще при проктитах и проктосигмоидитах) ✓ Потеря массы тела ✓ Лихорадка ✓ Анемия ✓ Внекишечные симптомы

Примечание: для ЯК в отличие от БК боль в животе менее характерна и носит умеренный (спастический) характер, чаще перед стулом; при проктитах и проктосигмоидитах диарея отсутствует, а частые ложные позывы могут сочетаться с запорами или оформленным стулом.

Системные признаки воспаления (синдром эндотоксемии)	Метаболические расстройства
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Лихорадка ✓ Лейкоцитоз ✓ Ускорение СОЭ ✓ Повышение уровня острофазных белков (СРБ, фибриноген, серомукоид) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Потеря веса ✓ Общая слабость ✓ Анемия ✓ Гипопротеинемия ✓ Дисбаланс электролитов

Внекишечные проявления ЯК

Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания:	Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания:	Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями:
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Артропатии (артралгии, артриты) ✓ Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) ✓ Поражение слизистых (афтозный стоматит) ✓ Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Первичный склерозирующий холангит, перихолангит ✓ Анкилозирующий спондилоартрит, сакроилеит (редко) ✓ Серонегативный ревматоидный артрит (редко) ✓ Псориаз 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Холелитиаз ✓ Стеатоз печени, стеатогепатит ✓ Тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии ✓ Амилоидоз

Кишечные осложнения ЯК включают кишечное кровотечение, токсическую дилатацию и перфорацию толстой кишки, а также колоректальный рак.

УСТАНОВЛЕНИЕ ДИАГНОЗА

Однозначных диагностических критериев ЯК не существует. Диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений. Для этого врачу необходимо провести:

- Подробный опрос пациента, включающий, в частности, сбор информации о поездках в южные страны, непереносимости каких-либо продуктов, принимаемых лекарствах (в частности, антибиотиках и нестероидных противовоспалительных средствах (НПВС)), курении и о наличии воспалительных и злокачественных заболеваний кишечника у родственников;
- Подробный физикальный осмотр, при котором следует оценить частоту пульса, температуру тела, артериальное давление, индекс массы тела, наличие перитонеальных симптомов и признаков токсической дилатации, осмотр ротовой полости (исключение афтозного стоматита), а также кожных покровов (исключение узловатой эритемы и гангренозной пиодермии), глаз (исключение увеита, иридоциклита и т.п.) и суставов;
- Осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию;
- Обзорную рентгенографию брюшной полости (при тяжелой атаке) (рис.5):
 - Исключение токсической дилатации и перфорации толстой кишки;
- Тотальную колоноскопию с илеоскопией:

- Обязательная процедура для установления диагноза ЯК, а также при решении вопроса о колэктомии в случае гормональной зависимости/резистентности;
- При невозможности ее выполнения – ирригоскопия с двойным контрастированием (для оценки протяженности поражения толстой кишки) (рис. 6,7);
- Биопсию слизистой оболочки толстой кишки:
 - При первичной постановке диагноза;
 - При сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза;
 - При длительном анамнезе ЯК (более 7-10 лет) – ступенчатая биопсия (из каждого отдела толстой кишки) для исключения дисплазии эпителия
- Рекомендуемым стандартом биопсии является взятие биоптатов слизистой оболочки прямой кишки и не менее чем из 4 других участков толстой кишки, а также слизистой оболочки подвздошной кишки;
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- Анализ кала
 - Исключение острой инфекции при первичной диагностике язвенного колита;
 - Исключение паразитарного колита;
 - Исследование токсинов А и В *Cl.difficile* после проведенного курса антибиотикотерапии или пребывания в стационаре, а также при тяжелом обострении заболевания, резистентного к проводимой терапии. Для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала;
 - Исследование уровня фекального кальпротектина (ФКП) при первичной дифференциальной диагностике язвенного колита с функциональными заболеваниями кишечника, а также для неинвазивной оценки активности воспалительного процесса в кишечнике на фоне лечения;
- Исследование крови:
 - Общий анализ крови, СОЭ;
 - С-реактивный белок;
 - Гемокоагулограмма;
 - Биохимический анализ крови (обязательно: печеночные ферменты, креатинин, мочевины, электролиты);
 - Группа крови и резус фактор;
- Общий анализ мочи.

При необходимости дифференциальной диагностики проводят следующие дополнительные исследования:

- Магнитно-резонансная томография;
- Компьютерная томография;
- Трансабдоминальное ультразвуковое сканирование тонкой и ободочной кишки;
- Трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки и анального канала;
- Рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки с бариевой взвесью;
- Фиброгастроуденоскопия;
- Капсульная эндоскопия;
- Одно- или двухбаллонная энтероскопия.

С целью дифференциальной диагностики и подбора терапии внекишечных проявлений ЯК и сопутствующих заболеваний может потребоваться консультация:

- Психотерапевта, психолога (невроз, планируемая операция с наличием стомы и т.п.);
- Эндокринолога (стероидный сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность у больных на длительной гормональной терапии);
- Дерматолога (дифференциальный диагноз узловатой эритемы, пиодермии и т.п.);

- Ревматолога (артропатии, сакроилеит и т.п.);
 - Акушера-гинеколога (беременность).
- Эндоскопическое исследование толстой кишки является основным методом диагностики ЯК, однако, специфичные эндоскопические признаки отсутствуют. Наиболее характерными являются непрерывное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее, с четкой границей воспаления. Эндоскопическую активность ЯК наилучшим образом отражают контактная ранимость (выделение крови при контакте с эндоскопом), отсутствие сосудистого рисунка и наличие эрозий и изъязвлений. Обнаружение стойкого сужения кишки на фоне ЯК требует обязательного исключения колоректального рака.

К микроскопическим признакам ЯК относятся деформация крипт (разветвленность, разнонаправленность, появление крипт разного диаметра, уменьшение плотности крипт, «укорочение крипт», крипты не достигают подлежащего слоя мышечной пластинки слизистой оболочки), «неровная» поверхность слизистой в биоптате слизистой оболочки, уменьшение числа бокаловидных клеток, базальный плазмцитоз, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, наличие крипт-абсцессов и базальных лимфоидных скоплений. Степень воспалительной инфильтрации обычно уменьшается по мере удаления от прямой кишки.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

При подозрении на ЯК дифференциальная диагностика начинается с исключения воспалительных заболеваний толстой кишки, которые не относятся к группе ВЗК. Это инфекционные, сосудистые, медикаментозные, токсические и радиационные поражения, а также дивертикулит и др. На следующем этапе дифференциальной диагностики проводится верификация клинических диагнозов ЯК и БК, относящихся к группе ВЗК.

Таким образом, дифференциальный диагноз ЯК проводится с:

- Болезнью Крона толстой кишки;
- Острыми кишечными инфекциями:
 - дизентерия;
 - сальмонеллез;
 - кампилобактериоз;
 - иерсиниоз;
 - амебиаз;
- Глистными инвазиями, паразитозами;
- Антибиотико-ассоциированными поражениями кишечника (псевдомембранозный колит, вызываемый *C.l.difficile*);
- Туберкулезом кишечника;
- Системным васкулитом;
- Раком толстой кишки;
- Дивертикулитом;
- Микроскопическими колитами (коллагеновым и лимфоцитарным)
- Радиационным проктитом.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Лечебные мероприятия при ЯК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации.

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК.

Целью терапии ЯК является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала терапии), полное и стойкое заживление слизистой оболочки во всех сегментах профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, улучшение качества жизни, а при прогрессировании процесса, а также развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения. При проведении адекватной противорецидивной терапии в течение 5 лет удается избежать обострений у половины пациентов, а в течение 10 лет – у 20 % больных.

Поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления субстрата заболевания (колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии.

Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии.

Ниже представлены рекомендации по выбору препаратов для индукции и поддержания ремиссии в зависимости от протяженности поражения и тяжести атаки.

ПРОКТИТ.

Легкая и среднетяжелая атака.

Терапия заключается в назначении суппозитория с месалазином (1-2 г/сут) или ректальной пены месалазина (1-2 г/сутки). Оценка терапевтического ответа производится в течение 2 недель. При ответе терапия в указанных дозах пролонгируется до 6-8 недель.

При неэффективности лечения эффективно подключение ректальных форм ГКС (суппозитория с преднизолоном 10 мг x 1-2 раза в сутки).

При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия – местное введение месалазина (свечи или ректальная пена) 1-2 г x 3 раза в неделю в виде монотерапии (не менее 2 лет).

При неэффективности к лечению следует подключить пероральные формы месалазина в дозе 3 – 4 г/сут.

При отсутствии эффекта показано назначение системных кортикостероидов (преднизолон 0,75 мг/кг) в комбинации с азатиоприном (АЗА) 2 мг/кг или 6-меркаптопурином (6-МП) 1,5 мг/кг.

Местная терапия (свечи с преднизолоном 10 мг x 1-2 раза в сутки) может быть продолжена.

При достижении ремиссии, индуцированной при помощи ГКС, поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА 2 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг не менее 2 лет.

Тяжелая атака (развивается крайне редко)

Лечение атаки заключается в назначении системных ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг преднизолона в комбинации с местной терапией месалазином или преднизолоном (суппозитории, ректальная пена).

При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится местными препаратами месалазина (суппозитории, ректальная пена) 1-2 г x 3 раза в неделю в виде монотерапии или в комбинации с пероральным месалазином 1,5-2 г – не менее 2 лет (УД1b, СР А). При рецидиве, требующем повторного назначения ГКС дополнительно

назначается АЗА 2 мг/кг (или 6-МП 1,5 мг/кг) и дальнейшая поддерживающая терапия проводится иммуносупрессорами (АЗА или 6-МП) не менее 2 лет (УД5, СР D).

ЛЕВОСТОРОННИЙ И ТОТАЛЬНЫЙ КОЛИТ.

Легкая атака.

Первая атака или рецидив требуют назначения месалазина внутрь 3 г/сут. (или сульфасалазин 4 г/сут.) в комбинации с месалазином в клизмах 2-4 г/сут. (в зависимости от эндоскопической активности). Терапевтический ответ оценивается в течение 2 недель. При ответе терапия продолжается до 6-8 недель.

При отсутствии эффекта от местных и пероральных препаратов 5-АСК целесообразно подключение ректальных форм ГКС (клизмы с суспензией гидрокортизона 125 мг х 1-2 раза в сутки). Отсутствие ответа на терапию пероральной 5-АСК в сочетании с местным лечением, как правило, является показанием к назначению системных ГКС (см. ниже).

При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится при помощи перорального месалазина 1,5 г/сут. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г 2 раза в неделю (т.н. «терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии. Допустимо назначение сульфасалазина (3 г) вместо месалазина.

ЛЕВОСТОРОННИЙ И ТОТАЛЬНЫЙ КОЛИТ.

Среднетяжелая атака.

При первой атаке или рецидиве необходимо назначение месалазина в таблетках 4-5 г/сут. в комбинации с месалазином в клизмах 2-4 г/сут. (в зависимости от эндоскопической активности). Терапевтический ответ оценивается в течение 2 недель. При ответе терапия пролонгируется до 6-8 недель.

При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия месалазином 1,5-2 г/сут. внутрь + месалазин в клизмах по 2 г 2 раза в неделю.

Допустимо назначение сульфасалазина 3 г/сут. вместо месалазина.

При отсутствии эффекта от 5-АСК показано назначение системных стероидов в дозе, эквивалентной 1 мг/кг преднизолона в сочетании с АЗА 2 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг. При достижении ремиссии дальнейшая поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА 2 мг/кг/сут. или 6-МП 1,5 мг/кг не менее 2 лет.

При отсутствии эффекта от системных стероидов в течение 4 недель показано проведение биологической терапии.

Терапия инфликсимабом проводится в стартовой дозе 5 мг/кг и включает индукционный курс из трех инфузий по схеме «0-2-6», т.е. с вторым введением препарата через 2 недели и третьим введением - через 6 недель после первой инфузии. Инфузии в рамках дальнейшей поддерживающей терапии проводятся каждые 8 недель. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг и сокращение срока введения до 4 недель для достижения эффекта. В случае отсутствия клинического и терапевтического ответа на 4-6 неделе и ранее или достижения только терапевтического или клинического ответа терапия признается неэффективной.

Индукционный курс адалимумаба включает подкожные введения в дозе 160 мг, а затем в дозе 80 мг через 2 недели. Дальнейшие введения (в рамках поддерживающей терапии) – выполняются с 4 недели от начала лечения по 40 мг подкожно каждые 2 недели. В случае отсутствия клинического и терапевтического ответа на 4 неделе и ранее или достижения только терапевтического или клинического ответа терапия признается неэффективной.

Индукционный курс голимумаба у пациентов с массой тела менее 80 кг назначается в начальной дозе 200 мг (4 инъекции по 50 мг), затем 100 мг (2 инъекции по 50 мг) на 2-й неделе, затем 50 мг каждые 4 недели; у пациентов с массой тела равной или более 80 кг голимумаб назначается в начальной дозе 200 мг (4 инъекции по 50 мг),

затем 100 мг (2 инъекции по 50 мг) на 2-й неделе, затем 100 мг (2 инъекции по 50 мг) каждые 4 недели.

Имеющиеся данные указывают на то, что клинический ответ обычно достигается через 12-14 недель лечения (после 4 доз). Длительная терапия должна рассматриваться у пациентов, не имеющих доказательств терапевтического преимущества в течение данного периода времени.

Терапия с применением ведолизумаба, представляет собой введение 300 мг ведолизумаба путем внутривенной инфузии в течение 30 минут. Продолжительность индукционного этапа лечения – 10 недель, в течение которых пациент должен получить 3 введения препарата ведолизумаб (суммарная курсовая доза 900 мг - 3 флакона по 300 мг на 0-2-6 неделях лечения соответственно) и пройти клинический и лабораторно-инструментальный контроль. При достижении клинического и терапевтического ответа на 10 неделе - терапия ведолизумабом 300 мг может быть продолжена в поддерживающем режиме 1 раз в 8 недель. В случае отсутствия клинического и терапевтического ответа на 10 неделе или достижения только терапевтического или клинического ответа терапия признается неэффективной.

Тофацитиниб - синтетический селективный иммунодепрессант, ингибитор семейства янус-киназ. Препарат назначают по схеме: период индукции (8 недель) 20 мг в сутки (5 мг по 2 таблетки 2 раза в сутки) перорально, затем по 10 мг в сутки (5 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки). Индукционную терапию прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта к неделе 16. Для рефрактерных пациентов, таких как пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию ингибитором ФНО, следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения с применением дозы 10 мг 2 раза/сут. Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза/сут, он может быть достигнут с помощью приема препарата тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза/сут.

Биологическую (антицитокиновую) терапию для большей эффективности возможно сочетать с иммуносупрессивной (азатиоприн) терапией. Для повышения эффективности лечения инфликсимаб рекомендуется комбинировать с иммуносупрессорами (АЗА 2 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг. Для адалимумаба и голимумаба такая комбинация может не проводиться.

В настоящее время зарегистрированы биосимиляры (биоаналоги) анти-ФНО препаратов, схожие с оригинальными биологическими лекарственными средствами по эффективности и безопасности, однако их взаимозаменяемость с оригинальными препаратами в настоящее время не доказана. С учетом отсутствия клинических испытаний у пациентов с ВЗК, доказавших безопасность и эффективность чередования или полного переключения с оригинального препарата на биоаналоги и наоборот, подобный терапевтический подход не рекомендован.

ЛЕВОСТОРОННИЙ И ТОТАЛЬНЫЙ КОЛИТ.

Тяжелая атака.

При тяжелом обострении заболевания, сопровождающемся диареей более 5 раз в сутки, тахикардией свыше 90 ударов в минуту, повышением температуры тела свыше 37,8°C, анемией менее 105 г/л, больной ЯК должен быть госпитализирован в многопрофильный стационар с последующим обязательным наблюдением специалистом-гастроэнтерологом и специалистом-колопроктологом.

При тяжелой атаке ЯК необходимо проведение следующих мероприятий:

- Внутривенное введение ГКС: преднизолон 2 мг/кг/сут;
- Местная терапия клизмами с месалазином 2-4 г в сутки или гидрокортизоном 125 мг/сут;

- Инфузионная терапия: коррекция белково-электролитных нарушений, дезинтоксикация (гипокалиемия и гипонатриемия повышают риск токсической дилатации ободочной кишки);
 - Коррекция анемии (гемотрансфузии при анемии ниже 80 г/л, далее – терапия препаратами железа, предпочтительно - парентерально);
 - Эндоскопическое исследование толстой кишки при поступлении больного следует выполнять без подготовки, поскольку ее проведение повышает риск токсической дилатации;
 - Подключение дополнительного энтерального питания у истощенных пациентов. Полностью парентеральное питание и/или временное ограничение приема пищи внутри нецелесообразно;
 - При наличии лихорадки или подозрении на кишечную инфекцию – назначение антибиотиков:
 - 1 линия - метронидазол 1,5 г/сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10-14 дней;
 - 2 линия - цефалоспорины в/в 7-10 дней.
- Продолжение гормональной терапии более 7 дней при отсутствии эффекта нецелесообразно.

При клиническом ответе через 7 дней показан перевод пациента на прием ГКС внутрь: преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг с последующим снижением до полной отмены по 5-10 мг преднизолона или 4-8 мг метилпреднизолона в неделю (в течение первых 5-7 дней комбинировать с дополнительным в/в введением преднизолона 50 мг/сут.). Следует помнить, что суммарная продолжительность курса ГКС не должна превышать 12 недель. При снижении дозы стероидов до 30-40 мг в качестве поддерживающей терапии следует подключить месалазин в дозе 3 г.

При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится при помощи 1,5 – 2 г перорального месалазина в течение 2 лет. Допустимо назначение сульфасалазина 3 г вместо месалазина.

При отсутствии эффекта от стероидной терапии через 7 дней показана терапия «второй линии», которая включает следующие варианты лечения:

- Биологическая терапия инфликсимабом 5 мг/кг (введения в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6 неделе)
- Биологическая терапия голимумабом – пациенты с массой тела менее 80 кг: первая доза препарата голимумаб составляет 200 мг подкожно, затем. 100 мг через 2 недели, и далее 50 мг каждые 4 недели; пациенты с массой тела более 80 кг: первая доза препарата голимумаб составляет 200 мг подкожно, затем. 100 мг через 2 недели, и далее 100 мг каждые 4 недели;
- Биологическая терапия адалимумабом – первая доза препарата адалимумаб составляет 160 мг подкожно, затем 80 мг через 2 недели, и далее 40 мг каждые 4 недели;
- Биологическая терапия ведолизумабом 300 мг (введения в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6 неделе, затем каждые 8 недель по 300 мг).
- Таргетная терапия тофацитинибом для лечения взрослых пациентов со среднетяжелым или тяжелым язвенным колитом составляет 10 мг 2 раза в сутки перорально для индукционной терапии (минимум 8 недель), затем 5 мг 2 раза в сутки.
- Введение циклоспорина А в/в или внутрь 2-4 мг/кг в течение 7 дней с мониторингом показателей функции почек и определением концентрации препарата в крови.

При ответе на индукционный курс инфликсимаба дальнейшая поддерживающая терапия проводится с инфузиями каждые 8 недель в течение не менее чем 1 года в комбинации с АЗА 2 мг/кг (или 6-МП 1,5 мг/кг).

При эффекте от терапии циклоспорином А через 7 дней необходимо перейти на прием АЗА 2 мг/кг в комбинации с пероральным циклоспорином (на фоне терапевтической дозы стероидов) с постепенной отменой стероидов в течение 12 недель. Поддерживающая терапия проводится пероральным циклоспорином в течение 3 месяцев до момента достижения терапевтической концентрации АЗА. Дальнейшую поддерживающую терапию проводят при помощи АЗА 2 мг/кг в течение не менее чем 2 лет.

При отсутствии ответа на 2-ю инфузию инфликсимаба или 7-дневной терапии циклоспорином А необходимо рассмотреть варианты хирургического лечения.

Сверхтяжелый язвенный колит любой протяженности.

В такой форме может протекать как первая атака ЯК, так любое из последующих обострений (характеристику см. в разделе «классификация ЯК»). Больной должен быть госпитализирован в многопрофильный (специализированный) стационар с последующим обязательным наблюдением специалистом-гастроэнтерологом и специалистом-колопроктологом (хирургом).

Сверхтяжелая атака ЯК требует назначения в/в ГКС в дозе, эквивалентной 125 мг преднизолона. Эффект оценивается не позднее 7 суток после начала терапии. Переход с в/в на пероральный прием ГКС осуществляется так же, как при тяжелой атаке, кроме первых двух суток, в которые преднизолон вводится последовательно в дозе 100 мг и 75 мг с последующим переходом на таблетированный препарат. Можно добавить местное введение гормональных препаратов (гидрокортизона-ацетата с лидокаином, преднизолон в микроклизмах).

При наличии гормональной резистентности продолжение гормональной монотерапии или увеличение дозы ГКС не показано.

Если нет непосредственной угрозы жизни больного или развития тяжелых осложнений,

требующих немедленного оперативного вмешательства, назначают терапию «второй линии» (в англоязычной литературе «терапию спасения»), которая включает следующие варианты лечения:

- инфликсимаб 5 мг/кг (введения в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6 неделе)

или

- циклоспорин А (лучше в/в) 2-4 мг/кг в течение 7 дней с мониторингом показателей функции почек и определением концентрации препарата в крови.

Другие анти-ФНО-препараты и ведолизумаб в качестве «терапии спасения» не используются.

При отсутствии ответа на 2-ю инфузию инфликсимаба или 7-дневной терапии циклоспорином А необходимо рассмотреть варианты хирургического лечения.

При ответе на индукционный курс инфликсимаба дальнейшая поддерживающая терапия проводится каждые 8 недель в течение не менее чем 2 года в комбинации с АЗА 2 мг/кг (или 6-МП 1,5 мг/кг) или без него. При невозможности длительного назначения инфликсимаба поддерживающую терапию следует проводить АЗА в дозе 2 мг/кг не менее 2 лет. Системные ГКС отменяются по схеме снижения (см. таблицу 7).

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 АЗА 2 мг/кг (на фоне терапевтической дозы стероидов) с постепенной отменой

стероидов в течение 12 недель до момента достижения терапевтической концентрации и начала действия АЗА. При достижении ремиссии можно отменять пероральный циклоспорин, оставив больного на поддерживающей терапии АЗА не менее 2 лет.

Совместное наблюдение пациента опытным гастроэнтерологом и опытным колопроктологом остаются ключевым условием безопасного ведения тяжелой атаки ЯК. Хотя медикаментозная терапия во многих случаях оказывается эффективной, имеются данные, указывающие, что задержка в проведении необходимого оперативного лечения пагубно сказывается на исходе лечения больного, в частности, увеличивая риск операционных осложнений. Большинство исследований предикторов колэктомии проведены до широкого применения биологической терапии и циклоспорина и позволяют прогнозировать неэффективность ГКС, а не инфликсимаба, голимумаба, адалимумаба и иммуносупрессоров.

Прогнозирование эффективности консервативной терапии при тяжелой атаке ЯК

- Частота стула >12 раз/сутки на 2 сутки в/в гормональной терапии повышает риск колэктомии до 55%;
- Если на 3 день гормональной терапии частота стула превышает 8 раз/сутки или составляет от 3 до 8 раз/сутки и при этом уровень С-РБ превышает 45 мг/л, вероятность колэктомии составляет 85% (т.н. «Оксфордский индекс»);
- На 3 день также можно определить «Шведский индекс» по формуле: частота стула × 0,14 × уровень С-РБ. Его значение 8 и более повышает вероятность колэктомии до 75%;
- Риск колэктомии также повышается в 5-9 раз при наличии гипоальбуминемии и лихорадки при поступлении, а также при отсутствии более чем 40% уменьшения частоты стула за 5 дней в/в гормональной терапии;
- Наличие глубоких изъязвлений толстой кишки (на фоне которых остаточная слизистая оболочка определяется только в виде «островков») повышает риск колэктомии до 86-93%.

Эффективность инфликсимаба при гормональной резистентности по разным данным колеблется от 25% до 80%, что может объясняться различиями в эффективности препарата у отдельных пациентов. Исследования, посвященные прогнозированию эффективности биологической терапии, остаются ограниченными, однако, установлено:

- Эффективность инфликсимаба при гормонорезистентной тяжелой атаке ЯК уменьшается с возрастом, при наличии тотального поражения толстой кишки, а также при выраженной гипоальбуминемии, уровне гемоглобина менее 95 г/л и уровне С-РБ более 10 мг/л на момент первого введения инфликсимаба.
- Эффективность инфликсимаба существенно ниже у пациентов, у которых показания к антицитокиновой терапии возникли уже при первой атаке ЯК.
- Наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки при колоноскопии до начала терапии инфликсимабом с 78% точностью прогнозирует ее дальнейшую неэффективность.

У пациентов с высоким риском колэктомии следует принимать индивидуальное решение о проведении терапии «второй линии» при помощи циклоспорина или инфликсимаба или о хирургическом лечении непосредственно после неэффективного курса в/в ГКС.

Профилактика осложнений иммуносупрессивной терапии.

При назначении гормональной терапии необходимо учитывать следующее:

- Постепенное снижение дозы стероидов до полной отмены – строго обязательно;

- Суммарная продолжительность гормональной терапии не должна превышать 12 недель;
- Обязательным является сопутствующий прием препаратов кальция, витамина D, ингибиторов протонной помпы;
- В период лечения необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови. При назначении иммуносупрессоров и биологической терапии необходимо следующее:
- Перед началом биологической терапии консультация фтизиатра – скрининг на туберкулез (рентгенография органов грудной клетки, квантифероновый тест, при невозможности его проведения – проба Манту, Диаскин-тест);
- Биологическая терапия требует строгого соблюдения доз и графика введения (нерегулярное введение повышает риск инфузионных реакций и неэффективности);
- На фоне терапии иммуносупрессорами обязательным является контроль уровня лейкоцитов (общий анализ крови ежемесячно).

Профилактика оппортунистических инфекций

К факторам риска развития оппортунистических инфекций относятся:

- Прием лекарственных средств: азатиоприн, внутривенная гормональная терапия 2 мг/кг или перорально более 20 мг в день в течение более 2 недель, биологическая терапия;
- Возраст старше 50 лет;
- Сопутствующие заболевания: хронические заболевания легких, алкоголизм, органические заболевания головного мозга, сахарный диабет;
- Предшествующие оперативные вмешательства;
- Особенности питания: вегетарианство, сознательное ограничение животных белков.

В соответствии с Европейским консенсусом по профилактике, диагностике и лечению оппортунистических инфекций при ВЗК, такие пациенты подлежат обязательной вакцинопрофилактике. Необходимым минимумом вакцинопрофилактики является:

- Рекомбинантная вакцина против HBV;
- Поливалентная инактивированная пневмококковая вакцина;
- Трехвалентная инактивированная вакцина против вируса гриппа.

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

Показания для хирургического лечения

Показаниями к хирургическому лечению ЯК служат неэффективность консервативной терапии (гормональная резистентность, неэффективность биологической терапии) или невозможность ее продолжения (гормональная зависимость), кишечные осложнения ЯК (токсическая дилатация, перфорация кишки, кишечное кровотечение), а также рак толстой кишки или высокий риск его возникновения.

Неэффективность или невозможность продолжения консервативной терапии

О неэффективности консервативной терапии свидетельствуют гормональная резистентность и/или гормональная зависимость. Гормональную зависимость удастся эффективно преодолеть при помощи биологических препаратов и/или иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-меркаптопурин) в 40–55% случаев, а при гормональной резистентности назначение циклоспорина А или биологической терапии

позволяет индуцировать ремиссию в 43–80% случаев. Однако у части больных с высоким риском осложнений и неэффективности консервативной терапии при развитии гормональной резистентности или зависимости возможно проведение хирургического лечения без попытки применения биологических препаратов или иммуносупрессоров.

Кишечные осложнения (токсическая дилатация, перфорация кишки, кишечное кровотечение).

- Кишечное кровотечение — его наличие констатируют при потере более 100 мл крови в сутки по результатам лабораторных исследований или при объеме каловых масс с визуально определяемой примесью крови более 800 мл/сут. Косвенно о кишечном кровотечении свидетельствует прогрессирующее падение содержания Hb на фоне адекватной терапии, но четкие пороговые значения его снижения, указывающие на кишечное кровотечение, не установлены. При развитии данного осложнения показана экстренная операция.

- Токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон) — представляет собой не связанное с обструкцией расширение кишки до 6 см и более с явлениями интоксикации. Факторы риска токсической дилатации: гипокалиемия, гипوماгнемия, подготовка кишки к колоноскопии при помощи осмотических слабительных и прием антидиарейных препаратов. Косвенно о развитии токсической дилатации свидетельствуют внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и учащение симптомов интоксикации (нарастание тахикардии, снижение АД). При развитии токсической дилатации на фоне адекватной интенсивной терапии показана экстренная операция. Если токсическая дилатация обнаруживается у пациента, ранее не получавшего полноценной лекарственной (в первую очередь гормональной) терапии, возможно консервативное лечение: внутривенно ГКС в дозе, эквивалентной 2 мг/кг преднизолона в сутки, инфузионная терапия (коррекция электролитных нарушений), метронидазол 1,5 г/сут внутривенно. При отсутствии в течение суток положительной динамики (нормализации диаметра кишки) показана колэктомия.

- Перфорация толстой кишки — это наиболее опасное осложнение ЯК с почти 50%-ной смертностью. При выявлении угрожающей симптоматики (перитонеальные симптомы, свободный газ в брюшной полости по данным обзорной рентгенографии) показана экстренная колэктомия.

Рак толстой кишки или высокий риск его возникновения

У больных с длительным анамнезом ЯК существенно повышен риск колоректального рака, что обуславливает необходимость регулярного обследования для выявления дисплазии эпителия толстой кишки. На вероятность развития рака влияют следующие факторы:

- Длительность анамнеза ЯК — риск колоректального рака составляет 2% при 10-летнем, 8% — при 20-летнем и 18% — при 30-летнем анамнезе.

- Начало заболевания в детском и подростковом возрасте (хотя этот фактор может отражать лишь длительность анамнеза и не являться независимым предиктором колоректального рака).

- Протяженность поражения — риск наиболее повышен при тотальном ЯК, в то время как у пациентов с проктитом он не отличается от среднего в популяции.
- Наличие первичного склерозирующего холангита.
- Семейный анамнез колоректального рака.
- Тяжелые обострения ЯК в анамнезе или непрерывное течение заболевания.

Последствием высокой активности ЯК может быть воспалительный полипоз, также являющийся фактором риска развития колоректального рака.

У пациентов, страдающих первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), регулярное контрольное обследование необходимо начать раньше в связи с высоким риском возникновения рака. Пациенты с поражением, ограниченным прямой кишкой, могут наблюдаться с той же периодичностью, как и здоровые люди, при условии, что прошедшее или активное воспаление проксимальнее прямой кишки исключено при эндоскопическом исследовании и биопсии остальных отделов кишки. Частота рутинных эндоскопических исследований диктуется степенью риска, оцениваемой при колоноскопии через 6–8 недель после дебюта ЯК.

Риск колоректального рака у больных ЯК определяется по данным колоноскопии через 6–8 лет от начала заболевания с учетом следующих факторов: тотальный ЯК, сохраняющееся воспаление (по результатам эндоскопического/гистологического исследования), семейный анамнез колоректального рака, воспалительный полипоз.

Низким считается риск возникновения рака при наличии 0–2 из перечисленных факторов, высоким — соответственно 3–4 факторов. При высоком риске скрининговая колоноскопия проводится каждые 1–2 года, а при низком риске — каждые 3–4 года. Контрольная колоноскопия должна выполняться в условиях хорошей подготовки кишки и желателно в период ремиссии, поскольку активное воспаление затрудняет выявление дисплазии.

Для скрининга неопластических изменений слизистой оболочки используются два подхода:

1) биопсия слизистой оболочки по 4 фрагментам из каждых 10 см ободочной и прямой кишки (при эндоскопии в белом свете). Такой подход не исключает обязательной биопсии всех подозрительных образований;

2) надлежащая квалификация эндоскописта и наличие эндоскопа с высоким разрешением — хромоэндоскопия с прицельной биопсией участков, подозрительных на неоплазию.

Результаты скрининговой биопсии влияют на тактику дальнейшего лечения и наблюдения:

- Дисплазия высокой степени, обнаруживаемая в неизменной слизистой оболочке (т.е. не в приподнятых образованиях), является абсолютным показанием к колэктомии. Наличие дисплазии должно быть подтверждено вторым независимым патоморфологом.

- При дисплазии легкой степени в неизменной слизистой оболочке (не в приподнятых образованиях) решение принимается индивидуально — следует обсудить

возможность колэк- томии, 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 зоне 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.

Реабилитация

Специфические меры реабилитации пациентов с ЯК отсутствуют. Меры медицинской реабилитации направлены на профилактику осложнений консервативной терапии и развития колоректального рака.

Поскольку в ряде случаев терапия ЯК сопряжена с применением иммуносупрессоров, основным способом реабилитации пациентов является профилактика оппортунистических инфекций, описанная в соответствующем разделе.

Особенности ведения пациентов ВЗК репродуктивного возраста

Преобладание ЯК среди пациентов фертильного возраста обуславливает актуальность информирование пациентов о влиянии заболевания, лекарственной терапии на зачатие, течение беременности и период грудного вскармливания у пациенток ЯК.

В настоящее время отсутствуют данные о негативном влиянии ЯК на фертильность [УД3]. Однако большое количество пациенток с ЯК добровольно отказываются от деторождения, что указывает на необходимость повышения осведомленности и просвещения больных о возможности сохранения репродуктивной функции на фоне применения противовоспалительной терапии.

При зачатии во время ремиссии заболевания, риск рецидива ВЗК сопоставим с риском у небеременных женщин. При зачатии на фоне обострения заболевания повышается риск рецидива ВЗК во время беременности [УД3]. Обострение заболевания во время зачатия или беременности может быть связано с преждевременными родами и рождением ребенка с низкой массой тела [УД3]. Отсутствуют данные о повышении риска рождения детей с аномалиями развития [УД2].

Гастроскопия [УД 3], сигмоскопия/колоноскопия, и ЭРХПГ [эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография] [УД4] как правило, считаются безопасными во время беременности; однако эти исследования могут проводиться лишь при наличии строгих показаний и предпочтительней, по возможности, во втором триместре беременности [УД5]. Гемостатические манипуляции безопасны и должны проводится с соблюдением мер предосторожности [УД5]

Препараты, применяемые для лечения ЯК, не оказывают негативного влияния на развитие плода, за исключением метотрексата и талидомида [УД2]. Пациенты, планирующие зачатие ребенка, должны продолжать применение противовоспалительной терапии с целью снижения риска обострения заболевания во

время беременности [УД5]. Обострения ВЗК во время беременности сопряжены с высоким риском осложнений у матери и плода и требуют безотлагательного адекватного лечения, с тем чтобы предотвратить развитие неблагоприятных последствий [УД3].

Лекарственная терапия, включая стероиды, тиопурины, препараты 5-аминосалициловой кислоты имеет достаточный профиль безопасности и не снижает фертильность. Риски неблагоприятного исхода для плода, связанные с обострением, превышают риски, связанные с действием любого из препаратов.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между применением тиопуринов и развитием инфекционных заболеваний на первом году жизни ребенка [УД3]. Данные о риске возникновения инфекционных осложнений у пациенток, получающих анти-ФНО- α препараты изолированно или в комбинации с тиопуринами, противоречивы [УД4]. В связи с тем, что у новорожденных в течение первых 6 месяцев жизни в крови определяется концентрация анти-ФНО- α препаратов, в этот период следует избегать введения живых вакцин.

Лечение генно-инженерными биологическими препаратами, не противопоказанными при беременности (см. инструкцию по применению), может быть продолжено, если польза для матери превышает потенциальные риски для плода. Отмена анти-ФНО- α или переход на монотерапию возможны лишь у ограниченного числа пациенток с низким риском реактивации ЯК. Применение анти-ФНО- α препаратов следует завершить в период 24-26 недели гестации в связи с тем, что инфликсимаб и адалимумаб проникают через плацентарный барьер, что приводит к превышению концентрации препарата в крови плода [УД3].

При обострении ЯК в зависимости от активности и течения атаки препаратами выбора являются 5-АСК или стероиды [УД5]. При выборе препаратов 5-АСК следует помнить, что сульфасалазин отрицательно влияет на всасывание фолатов, поэтому следует дополнительно принимать высокие дозы препаратов фолиевой кислоты (2 мг в сутки). Среди препаратов месалазина следует с осторожностью применять препараты, в составе которых содержится дибутилфталат, так как это вещество может вызвать аномалии развития мочеполовой системы у плода мужского пола.

Все кортикостероиды (при системном введении, топические, пероральные формы) проникают через плацентарный барьер, однако достаточно быстро превращаются с помощью 11-гидроксигеназы в менее активные метаболиты, что обуславливает низкую концентрацию стероидов в крови плода. Однако следует учитывать все возможные риски при назначении кортикостероидов во время беременности у пациенток с ЯК. К возможным осложнениям стероидной терапии относятся артериальная гипертензия, манифестация сахарного диабета, преэклампсия, что в свою очередь определяет неблагоприятный исход беременности.

Способ родоразрешения определяется междисциплинарно, и в первую очередь зависит от акушерских показаний [УД5]. Кесарево сечение показано при активной перианальной БК или активном воспалительном процессе в прямой кишке [УД5]. Илеоанальный пауч-анастомоз или илеоректальный анастомоз у женщин с ЯК является относительным показанием для кесарева сечения, но решение должно приниматься индивидуально в каждом случае [УД 5].

В период лактации у пациентов с ЯК не отмечено повышения риска обострения ЯК, напротив в некоторых исследованиях был показан протективный эффект лактации в отношении рецидива ЯК. Препараты 5-АСК, кортикостероиды, тиопурины, анти-ФНО- α могут применять в период лактации [УД 3].

При воспалительных заболеваниях кишечника риск тромбообразования выше по сравнению с общей популяцией в 4-6 раз. У всех беременных пациенток с ЯК следует оценивать риск развития венозной тромбоэмболии. При активном ЯК, в период

госпитализации, а также при наличии других факторов риска, рекомендовано рассмотреть вопрос о профилактическом назначении низкомолекулярных гепаринов [УД 3].

Проведение регулярного скрининга с целью профилактики развития рака шейки матки является важной частью наблюдения пациенток с ЯК, особенно на фоне применения иммуносупрессоров. У пациенток с множественными кондиломами и/или папиломами кожи следует рассмотреть прекращение иммуносупрессивной терапии. Рекомендовано проведение вакцинопрофилактики в отношении ВПЧ у всех пациентов женского и мужского пола согласно национальным рекомендациям [УД 32].

ЛИТЕРАТУРА.

1. Хатьков И.Е Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга: монография// Серия «Библиотека врача»/И.Е.Хатьков А.И.Парфенов, О.В.Князев, Г.С.Михайлянц, А.О.Атрощенко, И.Н.Ручкина. – М.:ВИТА-ПРЕСС, 2017. – 120 с.:ил.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. 2017. - 22 стр. ООО "Российская гастроэнтерологическая ассоциация", ООО "Ассоциация колопроктологов России" и Общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России.
3. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995;222:120–7.
4. Dignass A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012 Dec;6 (10):965-990.
5. Dignass A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012 Dec;6 (10):991-1030.
6. Van Assche G et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012 Dec;7(1):1-33.
7. Øresland T et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, 4–25.
8. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. *Фарматека*. 2011. № 15. С. 44-49.
9. Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W., Mantzaris G.J., Kornbluth A., Rachmilewitz D. et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* - 2010;362(15): 1383-95.
10. Yarur A.J., Rubin D.T. Therapeutic Drug Monitoring of Anti-tumor Necrosis Factor Agents in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* - 2015 Jul;21(7):1709-18.
11. Steenholdt C., Bendtzen K., Brynskov J., Ainsworth M.A. Optimizing Treatment with TNF Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease by Monitoring Drug Levels and Antidrug Antibodies. *Inflamm. Bowel Dis.* - 2016 Aug;22(8):1999-2015.
12. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C., Dubinsky M, Friedman S, Kane S. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1508-1524. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.022. Epub 2019 Jan 16.