

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОЙ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ И АССОЦИАЦИИ
КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЯЗВЕННОГО
КОЛИТА**

Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Болихов К.В., Валуйских Е.Ю., Варданян А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Кизова Е.А., Князев О.В., Костенко Н.В., Куляпин А.В., Морозова Н.А., Муравьев А.В., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Никулина Н.В., Одинцова А.Х., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Потапов А.С., Румянцев В.Г., Светлова И.О., Ситкин С.И., Тимербулатов В.М., Ткачев А.В., Ткаченко Е.И., Фролов С.А., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Щукина О.Б., Яковлев А.А.

Список сокращений:

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

6-МП – 6-меркаптопурин

АЗА – азатиоприн

БК – болезнь Крона

ГКС - глюкокортикостероиды

ДИ – доверительный интервал

ИАРА – илеоанальный резервуарный анастомоз

ИФМ – инфликсимаб

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТ – метотрексат

ММХ – мультиматриксная оболочка

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

РКИ – рандомизированное контролируемое испытание

уровень убедительности рекомендаций – уровень убедительности рекомендаций

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЯК – язвенный колит

Оглавление

Список сокращений.....	1
1.1 Термины и определения.....	2
1.2 Этиология и патогенез.....	3
1.3 Эпидемиология.....	3
1.4 Целевая аудитория клинических рекомендаций.....	4
1.5 Методология составления клинических рекомендаций.....	4
1.6 Область применения клинических рекомендаций.....	5
2. КЛАССИФИКАЦИЯ.....	6
3. ДИАГНОСТИКА.....	9
3.1 Жалобы и анамнез.....	9
3.2 Физикальное обследование.....	10
3.3 Лабораторная диагностика.....	10
3.4 Инструментальная диагностика.....	11
3.5 Иная диагностика.....	12
4. ЛЕЧЕНИЕ.....	12
4.1 Консервативное лечение.....	12
4.1.1 Принципы терапии.....	12
4.1.2 Проктит. Легкая и среднетяжелая атака.....	13
4.1.3 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Легкая атака.....	13
4.1.4 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Среднетяжелая атака.....	14
4.1.5 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Тяжелая атака.....	15
4.1.6 Сверхтяжелый язвенный колит любой протяженности.....	17
4.1.7 Прогнозирование эффективности консервативной терапии при сверхтяжелой атаке ЯК.....	18
4.2 Хирургическое лечение.....	18
4.2.1 Показания к хирургическому лечению ЯК: Неэффективность или невозможность продолжения консервативной терапии.....	18
4.2.2 Показания к хирургическому лечению ЯК: Кишечные осложнения ЯК.....	19
4.2.3 Показания к хирургическому лечению ЯК: Колоректальный рак. Рекомендации по скринингу.....	20
4.2.4 Виды хирургических вмешательств.....	21
4.2.5 Выбор вида хирургического лечения.....	22
4.2.6 Особенности хирургического вмешательства при формировании илеоанального резервуарного анастомоза.....	23
4.2.7 Медикаментозная терапия в период хирургического лечения.....	24
4.2.8 Резервуарит и другие осложнения хирургического лечения с формированием тонкокишечного резервуара.....	24
5. РЕАБИЛИТАЦИЯ.....	26
6. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	27
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	27
Список литературы.....	27
Приложение 1. Критерии оценки качества медицинской помощи.....	34

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Термины и определения

Язвенный колит – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки.

Обострение (рецидив, атака) ЯК – появление типичных симптомов заболевания у больных ЯК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой. На практике признаками клинического обострения являются увеличение частоты дефекаций с выделением крови и/или характерные изменения, обнаруживаемые при эндоскопическом исследовании толстой кишки.

Ремиссия ЯК – исчезновение основных клинических симптомов заболевания [1] и заживление слизистой оболочки толстой кишки («глубокая ремиссия») [2].

Ремиссия ЯК, клиническая – отсутствие примеси крови в стуле, отсутствие императивных/ложных позывов при частоте дефекаций не более 3 раз в сутки.

Ремиссия ЯК, эндоскопическая – отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании толстой кишки.

Ремиссия ЯК, гистологическая – отсутствие микроскопических признаков воспаления.

1.2. Этиология и патогенез

Этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе ЯК, не установлена: заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды. Описано около 100 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ЯК. Данный генетический фон предрасполагает к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа. Ключевым дефектом иммунитета, предрасполагающим к развитию ВЗК является нарушения распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей. Также при ВЗК отмечается снижение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. При наличии указанных микробиологических и иммунологических изменений ВЗК развивается под действием пусковых факторов, к которым относят курение, нервный стресс, дефицит витамина D, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции, особенно инфекцию *C.difficile*.

Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th2-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь, фактора некроза опухоли-альфа и молекул клеточной адгезии. Результатом этих реакций становится лимфоплазматическая инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки с развитием характерных макроскопических изменений и симптомов ЯК.

При ЯК поражается только толстая кишка (за исключением ретроградного илеита), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением острого тяжелого колита) и носит диффузный характер.

1.3. Эпидемиология

Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек, распространенность достигает 505 на 100 000 человек [3]. Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены. Распространенность ЯК выше в северных широтах и на Западе. Заболеваемость и распространенность ЯК в Азии ниже, однако, увеличивается. Европейцы страдают заболеванием чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас. Пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй пик заболеваемости описан в возрасте 60-70 лет. Заболеваемость приблизительно одинакова у мужчин и женщин.

1.4. Целевая аудитория клинических рекомендаций

1. Врачи терапевты
2. Врачи общей практики (семейные врачи)
3. Гастроэнтерологи
4. Колопроктологи
5. Хирурги
6. Эндоскописты
7. Медицинские работники со средним медицинским образованием
8. Организаторы здравоохранения
9. Врачи-эксперты медицинских страховых организаций (в том числе при проведении медико-экономической экспертизы).

1.5. Методология составления клинических рекомендаций

Данные рекомендации составлены на основании данных литературы, Европейского доказательного консенсуса по диагностике и лечению БК, представленного Европейским обществом по изучению язвенного колита и болезни Крона [94].

Клинические рекомендации отражают мнение экспертов по ключевым вопросам. В клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, поэтому окончательное решение о тактике ведения каждого пациента должен принимать лечащий врач, на котором лежит ответственность за его лечение.

Таблица 1. Уровни достоверности доказательств (Оксфордский центр доказательной медицины) [95]

Уровень	Диагностическое исследование	Терапевтическое исследование
1a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований 1 уровня	Систематический обзор гомогенных РКИ
1b	Валидизирующее когортное исследование с качественным «золотым» стандартом	Отдельное РКИ (с узким ДИ)
1c	Специфичность или чувствительность столь высоки, что положительный или отрицательный результата позволяет исключить/установить диагноз	Исследование «Все или ничего»
2a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований >2 уровня	Систематический обзор (гомогенных) когортных исследований
2b	Разведочное когортное исследование с качественным «золотым» стандартом	Отдельное когортное исследование (включая РКИ низкого качества; т.е. с <80% пациентов, прошедших контрольное наблюдение)
2c	нет	Исследование «исходов»; экологические исследования
3a	Систематический обзор гомогенных исследований уровня 3b и выше	Систематический обзор гомогенных исследований «случай-контроль»
3b	Исследование с непоследовательным набором или без проведения исследования «золотого стандарта» у всех испытуемых	Отдельное исследование «случай-контроль»
4	Исследование случай-контроль или исследование с некачественным или не независимым «золотым» стандартом	Серия случаев (и когортные исследования или исследования «случай-контроль» низкого качества)
5	Мнение экспертов без тщательной критической оценки или основанное на физиологии, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»	Мнение экспертов без тщательной критической оценки, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»

Таблица 2. Уровни убедительности рекомендаций (Оксфордский центр доказательной медицины) [95]

- | | |
|---|---|
| А | Согласующиеся между собой исследования 1 уровня |
| В | Согласующиеся между собой исследования 2 или 3 уровня или экстраполяция на основе исследований 1 уровня |
| С | Исследования 4 уровня или экстраполяция на основе уровня 2 или 3 |

Рекомендации подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области не реже, чем каждые 3 года. Состав Рабочей группы, участвующей в обновлении рекомендаций, определяется руководителями ООО «Российская гастроэнтерологическая ассоциация» и ООО «Ассоциация колопроктологов России».

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей амбулаторного звена. Полученные комментарии тщательно систематизировались и обсуждались на совещаниях экспертной группы.

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии на Всероссийском съезде колопроктологов 26 августа 2016г. в г.Астрахань. Проект рекомендаций был повторно рецензирован независимыми экспертами и врачами амбулаторного звена. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами экспертной группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

1.6. Область применения клинических рекомендаций

Клинические рекомендации предназначены врачам-терапевтам, врачам общей практики (семейным врачам), гастроэнтерологам, колопроктологам, хирургам, эндоскопистам, организаторам здравоохранения, медицинским работникам со средним медицинским образованием, врачам-экспертам медицинских страховых организаций, в том числе при проведении медико-экономической экспертизы. Консервативное лечение может проводиться в амбулаторных условиях при участии гастроэнтеролога и/или врача-колопроктолога. Наблюдение и лечение диагностически сложных случаев должно проводиться в специализированных центрах по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника. Стационарное лечение проводится в специализированных гастроэнтерологических и колопроктологических отделениях (в исключительных случаях в терапевтических отделениях при наличии специализированных гастроэнтерологических коек и специалиста, имеющего профессиональную переподготовку по специальности «гастроэнтерология», и, соответственно, в хирургических отделениях при наличии специализированных колопроктологических коек и специалиста, имеющего профессиональную переподготовку по специальности «колопроктология»).

Инициация генно-инженерной терапии, а также поддерживающая генно-инженерная терапия, может быть проведена в условиях дневного стационара, в таких случаях применяется КСГ 109 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов», или круглосуточного стационара в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «гастроэнтерология», включенной в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи базовой программы обязательного медицинского страхования, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет субвенции из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования. В стационарных условиях при оказании специализированной медицинской помощи необходимо применение КСГ 295 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов в случае отсутствия эффективности базисной терапии».

Учитывая особенности кратности введения биологических препаратов, при проведении медико-экономической экспертизы и экспертизы качества медицинской помощи **неприменим** критерий отклонения от стандарта лечения (случай для проведения 100% экспертизы) «Повторная госпитализация по одному заболеванию в течение 90 дней после завершения первого случая лечения (по реестрам одной медицинской организации)». Частота госпитализации определяется схемой введения конкретного биологического препарата и варьирует от 1 раза в 2 недели до 1 раза в 8 недель. Количество госпитализаций более чем 1 в течение 90 дней после

завершения первого случая лечения (по реестрам одной медицинской организации) при проведении генно-инженерной терапии не может быть причиной для установления дефекта оказания медицинской помощи и подвергаться штрафным санкциям.

При хирургическом лечении в условиях круглосуточного стационара применяется КСГ 75 – операции на кишечнике и анальной области (уровень 3), или, в зависимости от метода лечения и характера течения заболевания, оказывается высокотехнологичная медицинская помощь по профилю «Абдоминальная хирургия», включенной в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи базовой программы обязательного медицинского страхования, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет субвенции из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ

Надлежащая классификация ЯК по протяженности поражения, характеру течения, тяжести атаки и наличию осложнений определяет вид и форму введения лекарственных препаратов (УДД – 1b, УУР – В), а также периодичность скрининга на колоректальный рак (УДД – 2, УУР – В) [4].

Для описания протяженности поражения применяется Монреальская классификация (Табл.3), оценивающая протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки (УДД – 5, УУР – D).

Таблица 3. Монреальская классификация ЯК по протяженности поражения [5]

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

По характеру течения выделяют:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания):
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).

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) (УДД – 1b, УУР – В), 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 (Табл.4 и 5).

Таблица 4. Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove-Witts [6]

	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

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 [7,8]. Подходы к лечению такого колита отличаются от обычных. В англоязычной литературе такое состояние называется «острый тяжелый ЯК» (acutesevereUC) [9].

Таблица 5. Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индекс 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	Минимальная активность (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная активность (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная активность (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 6. и применяется для оценки эндоскопической активности ЯК.

Таблица 6. Классификация ЯК в зависимости от эндоскопической активности (по Schroeder) [10]

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

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:

1. В случае тяжелой атаки – отсутствие положительной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей, несмотря на применение системных ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона или 60 мг метилпреднизолона в сутки, в течение более чем 7 дней; *или*
2. В случае среднетяжелой атаки – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона, в течение 2 недель.

2. Гормональная зависимость:

1. Увеличение активности болезни, возникшее при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения; *или*
2. Возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.

При формулировании диагноза следует отразить характер течения заболевания, протяженность поражения, тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии, наличие гормональной зависимости или резистентности, а также наличие внекишечных или кишечных осложнений ЯК. Ниже приведены примеры формулировок диагноза:

1. «Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, проктит, среднетяжелая атака».

2. «Язвенный колит, хроническое непрерывное течение, левостороннее поражение, среднетяжелая атака. Гормональная зависимость. Внекишечные проявления (периферическая артропатия)».
3. «Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, тотальное поражение, тяжелая атака. Гормональная резистентность. Токсический мегаколон».

3. ДИАГНОСТИКА

Однозначных диагностических критериев ЯК не существует. Диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений (УДД – 5, УУР – D).

3.1. Жалобы и анамнез

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. Основные симптомы перечислены в таблице 7.

Таблица 7. Основные симптомы язвенного колита

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.) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Диарея ✓ Кровь в кале ✓ Ночная дефекация (чаще при выраженной активности процесса) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Тенезмы (чаще при проктитах и проктосигмоидитах) ✓ Потеря массы тела ✓ Лихорадка ✓ Анемия ✓ Внекишечные симптомы

Для ЯК, в отличие от болезни Крона (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.

У значительной доли больных могут обнаруживаться внекишечные проявления заболевания [11] (Табл.8).

Таблица 8. Внекишечные (системные) проявления язвенного колита

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

Аутоиммунные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса (в англоязычной литературе их часто называют «сопутствующими аутоиммунными заболеваниями»), имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы основного заболевания (обострение или ремиссия) и часто определяют негативный прогноз болезни.

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

степени требуют хирургического лечения, подробно они рассматриваются в Разделах 4.2.1 «Кишечные осложнения ЯК» и 4.2.3 «Колоректальный рак и рекомендации по скринингу»

При сборе анамнеза следует 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 (УДД – 5, УУР – D).

3.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование в обязательном порядке должно включать осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки и ректороманоскопию (УДД – 5, УУР – D). При физикальном осмотре могут быть обнаружены различные проявления ЯК, включая лихорадку, периферические отеки, дефицит питания, наличие признаков перфорации или токсической дилатации толстой кишки, а также внекишечных проявлений.

3.3. Лабораторная диагностика

Необходимым минимумом лабораторной диагностики является исследование крови (общий анализ крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, гемоагулограмма, общий белок, альбумины, печеночные пробы, электролиты (УДД – 2b, УУР – В). При остром течении ЯК (первой атаке заболевания) необходимо выполнить бактериологическое и микроскопическое исследование кала для исключения острой кишечной инфекции. Как при дебюте заболевания, так и при обострениях, рекомендуется исследование токсинов А и В *S. difficile* (особенно, при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре). Данное исследование также рекомендуется выполнять при тяжелом развитии резистентности к проводимой терапии [12,13]. Для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала [14,15]. При первичной дифференциальной диагностике язвенного колита с функциональными заболеваниями кишечника, а также для неинвазивной оценки активности воспалительного процесса в кишечнике на фоне лечения [16,17] возможно исследование уровня фекального кальпротектина (УДД – 2b, УУР – В);

Лабораторные проявления ЯК носят неспецифический характер. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная, анемии хронического заболевания), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления или на фоне стероидной терапии), тромбоцитоз. Биохимическое исследование позволяет выявить электролитные нарушения, гипопроотеинемия (в частности, гипоальбуминемия), а также повышение щелочной фосфатазы, что является возможным проявлением ассоциированного с ЯК первичного склерозирующего холангита.

3.4 Инструментальная диагностика

Диагностика ЯК преимущественно основана на инструментальных методах исследования. Для подтверждения диагноза необходимы следующие мероприятия:

- Осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопия (УДД – 5, УУР – D);
- Обзорная рентгенография брюшной полости (при тяжелой атаке) (УДД – 5, УУР – D) для исключения токсической дилатации и перфорации толстой кишки;
- Колоноскопия с илеоскопией:

Это обязательная процедура для установления диагноза ЯК, а также для решения вопроса о колэктомии;

- Биопсия слизистой оболочки толстой кишки (УДД – 1b, УУР – В):
 - 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 (УДД – 3а, УУР – В); см. раздел 4.2.3 «Колоректальный рак и рекомендации по скринингу»;

○ рекомендуемым стандартом биопсии при постановке диагноза является взятие биоптатов слизистой оболочки прямой кишки и не менее чем из 4 других участков толстой кишки, а также слизистой оболочки подвздошной кишки (УДД – 1b, УУР – В);

• Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза (УДД – 3, УУР – С);

При необходимости дифференциальной диагностики или при невозможности проведения полноценной илеоколоноскопии рекомендуются рентгенологические исследования:

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием кишечника;
- Компьютерная томография (КТ) с контрастированием кишечника;

При невозможности выполнения указанных исследований допустимо проведение ирригоскопии с двойным контрастированием (для оценки протяженности поражения в толстой кишке, уточнения наличия образований, стриктур и др.).

Дополнительные исследования при показаниях:

- трансабдоминальное ультразвуковое сканирование тонкой и ободочной кишки;
- трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки и анального канала;
- фиброгастродуоденоскопия;
- видеокапсульная эндоскопия;
- одно- или двухбаллонная энтероскопия.

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 или отсутствие эрозий и изъязвлений (УДД – 2b, УУР – В). Обнаружение стойкого сужения кишки на фоне ЯК требует обязательного исключения колоректального рака (УДД – 5, УУР – D).

К микроскопическими 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.

3.5. Иная диагностика

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования выполняются преимущественно с целью проведения *дифференциальной диагностики* с рядом заболеваний. 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, Таким образом, дифференциальный диагноз ЯК проводится с болезнью Крона толстой кишки, острыми кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз), паразитозами, антибиотико-ассоциированными поражениями кишечника (псевдомембранозный колит, вызываемый *S.difficile*) [18], туберкулезом кишечника, системными васкулитами, раком толстой кишки, дивертикулитом, микроскопическими колитами (коллагеновым и лимфоцитарным) [19], радиационным проктитом.

С целью дифференциальной диагностики и подбора терапии при внекишечных проявлениях ЯК и сопутствующих состояниях 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).

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. Консервативное лечение

4.1.1 Принципы терапии

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 [20,21].

Целью терапии является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала терапии) [22], профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса, а также развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения. 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 [23].

4.1.2 Проктит. Легкая и среднетяжелая атака.

Терапия включает назначение суппозиторий с месалазином (1-2 г/сут.) или ректальной пены месалазина (1-2 г/сутки) [24]. Оценка терапевтического ответа производится через 2 недели (УДД – 1b, УУР – А) [25]. При положительном ответе лечение в указанных дозах пролонгируется до 6-8 недель.

При неэффективности лечения следует рекомендовать ректальные формы ГКС с оценкой ответа через 2 недели (ректальная пена будесонид 2 мг в сутки, суппозитории с преднизолоном 10 мг x 1-2 раза в сутки) (УДД – 5, УУР – D) [26].

При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия – ректальное введение месалазина (свечи или ректальная пена) 1-2 г x 3 раза в неделю в виде монотерапии (регулярное применение, терапия по требованию или терапия «выходного дня») не менее 2 лет (УДД – 1b, УУР – А) [27].

При неэффективности местного лечения следует подключить пероральные формы месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 2,4 – 4,8 г/сут. (УДД – 1b, УУР – B)[28]. При отсутствии эффекта показано назначение системных ГКС в дозе эквивалентной 30-40 мг преднизолон в сутки. Возможно также назначение топических стероидов (будесонид ММХ в дозе 9 мг в сутки). Целесообразна комбинация стероидов с азатиоприном (АЗА), особенно в случае рецидива, требующего повторного назначения ГКС. АЗА назначается по 2 мг/кг, а 6-меркаптопурин (6-МП) по 1,5 мг/кг (УДД – 4, УУР – C). Местная терапия (ректальная пена будесонид 2 мг в сутки, свечи с преднизолоном 10 мг x 1-2 раза в сутки) может быть продолжена.

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

Тяжелое течение (развивается крайне редко)

При тяжелом язвенном проктите назначают системные ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолон в сутки (возможно назначение топических стероидов – будесонид ММХ в дозе 9

мг в сутки), в комбинации с местной терапией месалазином (суппозитории, ректальная пена) или ГКС (ректальная пена будесонид 2 мг в сутки, свечи с преднизолоном 10 мг х 1-2 раза в сутки) (УДД – 5, УУР – D).

В случае первой атаки поддерживающая терапия при достижении ремиссии проводится местными формами препаратов месалазина (суппозитории, ректальная пена) 1-2 г х 3 раза в неделю в виде монотерапии (регулярное применение, терапия по требованию или терапия «выходного дня») или в комбинации с пероральным месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 1,2-2 г – не менее 2 лет (УДД – 1b, УУР – А). При рецидиве, требующем повторного назначения ГКС (системных или топических), одновременно назначают 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 (УДД – 5, УУР – D).

4.1.3 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Легкая атака.

Первая атака или рецидив требуют назначения месалазина внутрь (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2,4-3 г/сут. (или сульфасалазин 4 г/сут.) в комбинации с месалазином в клизмах 2-4 г/сут. (в зависимости от эндоскопической активности) (УДД – 1a, УУР – А) [29-31]. Терапевтический ответ оценивается через 2 недели. При положительном ответе терапия продолжается до 6-8 недель.

При отсутствии эффекта от комбинированной терапии препаратами 5-АСК целесообразно назначение ректальных форм ГКС (УДД – 1a, УУР – А): ректальной пены будесонид 2 мг в сутки или суспензии гидрокортизона-ацетата с лидокаином 125-250 мг 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения.

При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится пероральным месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 1,2-2,4 г/сут [32]. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г х 2 раза в неделю («терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии (УДД – 1b, УУР – А). Допустимо назначение сульфасалазина (2 г) вместо месалазина (УДД – 1b, УУР – А).

Отсутствие ответа на терапию пероральными препаратами 5-АСК в сочетании с любым местным вариантом лечения, как правило, является показанием к назначению топических ГКС (будесонид ММХ) или системных ГКС (см. раздел 4.1.4).

4.1.4 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Среднетяжелая атака.

При первой атаке или рецидиве необходимо назначение перорального месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 3-4,8 г/сут в комбинации с месалазином в клизмах 2-4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности) [33] (УДД – 1a, УУР – А). Терапевтический ответ оценивается через 2 недели. При положительном ответе терапия продолжается до 6-8 недель. При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия препаратами месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 1,2-2,4 г/сут внутрь + месалазин в клизмах по 2 г х 2 раза в неделю (терапия «выходного дня») (УДД – 1b, УУР – А) [34]. Допустимо назначение сульфасалазина 2 г/сут вместо месалазина (УДД – 1b, УУР – А) [35].

При отсутствии эффекта от 5-АСК показано пероральное назначение топических (только при среднетяжелой форме) или системных ГКС. Системные ГКС назначают в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона, топические (будесонид ММХ) в дозе 9 мг/сут в течение 8 недель [36-38]. Показана комбинация с АЗА 2-2,5 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг (УДД – 1b, УУР – С). Снижение дозы системных ГКС производится до полной отмены согласно схеме (табл.7), представленной в таблице 6. После 8-недельного приема будесонида ММХ, снижение дозы проводится через день в течение 1-2 недель до полной отмены. При достижении ремиссии дальнейшая поддерживающая терапия проводится АЗА 2 мг/кг/сут. или 6-МП 1,5 мг/кг не менее 2 лет (УДД – 1a, УУР – А) [39].

При отсутствии эффекта от ГКС в течение 2 недель показано проведение биологической терапии (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб или ведолизумаб), начиная с индукционного курса, в дозах, соответствующих инструкции по применению. Для повышения эффективности лечения инфликсимаб рекомендуется комбинировать с иммуносупрессорами (АЗА 2 мг/кг или 6-

МП 1,5 мг/кг (УДД – 1а, УУР – А) [40]. Для адалимумаба и голимумаба такая комбинация может не проводиться [41-42]. При эффективности индукционного курса биологических препаратов поддерживающая терапия проводится ими же в соответствии с инструкцией по применению в течение, как минимум, 2 лет [43] (для инфликсимаба в комбинации с АЗА/6-МП). Длительность биологической терапии определяется лечащим врачом. В большинстве стран лечение проводят в течение многих лет. Ранняя отмена препаратов, как правило, приводит к рецидиву ЯК в короткие сроки. При невозможности пролонгированного использования биологических препаратов, поддерживающая терапия проводится только тиопуринами. В случае непереносимости тиопуринов может применяться монотерапия биологическими препаратами (УДД – 5, УУР – D).

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.

Таблица 9. Схема снижения дозы ГКС при среднетяжелой атаке ЯК

Неделя	Суточная доза преднизолона (мг)	Суточная доза метилпреднизолона (мг)
1	60	48
2	60	48
3	50	40
4	45	36
5	40	32
6	35	28
7	30	24
8	25	20
9	20	16
10	15	12
11	10	8
12	5	4

При снижении дозы ГКС, эквивалентной 30-40 мг преднизолону дополнительно следует подключить месалазин (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 4-4,8 г. Дальнейшее снижение ГКС следует проводить на фоне месалазина с последующим переходом на поддерживающую терапию месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 1,2 – 2 г в сутки. Допустимо назначение сульфасалазина 2 г вместо месалазина (Уровень достоверности доказательств 1b, уровень убедительности рекомендаций А).

Рецидив среднетяжелого или тяжелого ЯК, возникший на фоне поддерживающей терапии месалазином, требует сразу назначения ГКС в сочетании с АЗА/6-МП. Дальнейшая тактика аналогична лечению при первой атаке. При рецидиве, возникшем на фоне поддерживающей терапии тиопуринами, допустимо повторное назначение ГКС, однако, во избежание формирования стероидозависимости более целесообразно назначение биологических препаратов (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб).

4.1.5 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Тяжелая атака.

Тяжелая атака язвенного колита требует внутривенной терапии ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону 75 мг в/в в течение 7 дней. Возможно также в/в введение гидрокортизона (сукцината или гемисукцината) в дозе 300 мг в сутки. Эквивалентность доз и длительности действия ГКС приведена в таблице 10.

- Дополнительно можно назначить местную терапию клизмами с месалазином 2-4 г в сутки или суспензией гидрокортизона-ацетата с лидокаином 125-250 мг x 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения;
- Инфузионная терапия: регидратация, коррекция белково-электролитных нарушений (гипокалиемия и гипомагниемия повышают риск токсической дилатации ободочной кишки);

- Коррекция анемии: гемотрансфузии (эритромаасса) при анемии ниже 80 г/л, далее – терапия препаратами железа парентерально (железа(III)гидрооксид сахарозный комплекс, железа(III)гидрооксид декстрана, железо карбоксимальтозат)
- Подключение дополнительного энтерального(зондового) питания у истощенных пациентов. Полностью парентеральное питание и/или временное ограничение приема пищи внутрь нецелесообразно [44];
- При наличии лихорадки или подозрении на кишечную инфекцию – назначение антибиотиков (УДД – 5, УУР – D):
 - 1 линия - метронидазол 1,5 г/сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10-14 дней;
 - 2 линия - цефалоспорины в/в 7-10 дней [45-46].
 - 3 линия- возможно назначение рифаксимина в дозе 800-1200 мг в сутки при стабилизации состояния пациента 5-7 дней [47].

Таблица 10. Сравнительная характеристика ГКС

Препарат	Длительность действия (t _{1/2})	Эквивалентная доза (мг)
Кортизол (гидрокортизон)	8-12 ч	20
Преднизон	12-36 ч	5
Преднизолон	12-36 ч	5
Метилпреднизолон	12-36 ч	4

При клиническом ответе через 7 дней показан перевод пациента на пероральный прием ГКС: преднизолон 75 мг или метилпреднизолон 60 мг с последующим снижением до полной отмены по 5-10 мг преднизолона или 4-8 мг метилпреднизолона в неделю согласно нижеприведенной схеме в таблице 7 (УДД – 2b, УУР – B). Следует помнить, что суммарная продолжительность курса ГКС не должна превышать 12 недель. Равные дозы пероральных и внутривенных ГКС практически эквивалентны, поэтому исходный путь введения препарата не требует коррекции схемы снижения дозы стероидов. Выбор внутривенного пути введения ГКС при острой тяжелой атаке обусловлен возможным влиянием обезвоживания, гипопроteinемии и ускоренного пассажа по ЖКТ на абсорбцию и дальнейшую фармакокинетику пероральных ГКС. На настоящий момент данных о влиянии массы тела пациента на фармакокинетику и фармакодинамику ГКС не получено [48], поэтому выбор дозы ГКС должен определяться активностью заболевания, но не массой тела пациента. Систематический обзор и мета-анализ исследований с применением ГКС при тяжелой атаке язвенного колита не выявил доказательств, что ГКС целесообразно вводить в дозах более 60 мг в пересчете на метилпреднизолон (т.е. 75 мг преднизолона) [49].

Таблица 11. Схема снижения дозы ГКС при тяжелой атаке ЯК

Неделя	Суточная доза преднизолона (мг)	Суточная доза метилпреднизолона (мг)
1	75 (в/в введение)	60 (в/в введение)
2	75 (приём per os)	60(приём peros)
3	65	52
4	55	44
5	45	36
6	35	28
7	30	24
8	25	20
9	20	16
10	15	12
11	10	8
12	5	4

Лечебная тактика при отсутствии эффекта от терапии ГКС при тяжелой атаке описана в п.4.1.6.

4.1.6 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) (УДД – 5, УУР – D).

При сверхтяжелом ЯК, возникающем как первая атака или как рецидив заболевания на фоне поддерживающей терапии, необходимо проведение следующих диагностических и лечебных мероприятий:

- Обзорная рентгенография брюшной полости для исключения токсической дилатации или перфорации толстой кишки.
- Эндоскопическое исследование толстой кишки с целью оценки возможного консервативного лечения при поступлении больного следует выполнять без подготовки, поскольку она повышает риск развития токсической дилатации;

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) (УДД – 1а, УУР – А) [50,51] *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 (УДД – 1а, УУР – А) [52,53].

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 (УДД – 1а, УУР – А) в комбинации с АЗА 2 мг/кг (или 6-МП 1,5 мг/кг) или без него (УДД – 2а, УУР – В) [54,55]. 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. п. 4.1.4).

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 (УДД – 2b, УУР – В) [56].

4.1.7 Прогнозирование эффективности консервативной терапии при сверхтяжелой атаке ЯК

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 [57]. Большинство исследований предикторов колэктомии проведены до широкого применения биологической терапии и циклоспорина и позволяют прогнозировать неэффективность ГКС, а не инфликсимаба и иммуносупрессоров:

- Частота стула >12 раз/сутки на 2 сутки в/в гормональной терапии повышает риск колэктомии до 55% [58];
- 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») [59];
- На 3 день также можно определить «Шведский индекс» по формуле: частота стула $\times 0,14 \times$ уровень С-РБ. Его значение 8 и более повышает вероятность колэктомии до 75% [60];
- 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 [61];
- Наличие глубоких изъязвлений толстой кишки (на фоне которых остаточная слизистая оболочка определяется только в виде «островков») повышает риск колэктомии до 86-93% [62,63].

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 [64], при наличии тотального поражения толстой кишки [65], а также при выраженной гипоальбуминемии [66], уровне гемоглобина менее 95 г/л и уровне С-реактивный белок более 10 мг/л на момент первого введения инфликсимаба [67].
- Эффективность инфликсимаба существенно ниже у пациентов, у которых показания к антицитокиновой терапии возникли уже при первой атаке ЯК.
- Наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки («островков слизистой оболочки») толстой кишки при колоноскопии до начала терапии инфликсимабом с 80% точностью прогнозирует ее дальнейшую неэффективность [68], повышая риск колэктомии в 2,38-5,13 раз [69,70].

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.

4.2. Хирургическое лечение

4.2.1 Показания к хирургическому лечению ЯК: Неэффективность или невозможность продолжения консервативной терапии

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.

О неэффективности консервативной терапии свидетельствуют (см. раздел 2):

- гормональная резистентность;
- гормональная зависимость.

Гормональную зависимость удается эффективно преодолеть при помощи биологических препаратов и/или иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-меркаптопурин) в 40-55% случаев [71,72], а при гормональной резистентности назначение циклоспорина А или биологической терапии позволяет индуцировать ремиссию в 43-80% случаев [73,74]. 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. Подробно этот вопрос описан в

Разделе «4.1.7. Прогнозирование эффективности консервативной терапии при тяжелой атаке ЯК».

4.2.2 Показания к хирургическому лечению ЯК: Кишечные осложнения ЯК

К *кишечным осложнениям ЯК*, требующим хирургического лечения, относятся:

- *Кишечное кровотечение*, наличие которого констатируют при потере более 100 мл крови/сутки по данным объективных лабораторных методов (сцинтиграфия, определение гемоглобина в каловых массах гемоглобинцианидным методом) или при объеме каловых масс с визуально определяемой примесью крови более 800 мл/сутки. Косвенно о кишечном кровотечении свидетельствует прогрессирующее снижение уровня гемоглобина на фоне адекватной терапии, однако, четкие пороговые значения для снижения его уровня, свидетельствующие о кишечном кровотечении, не определены. При развитии данного осложнения показана экстренная операция.
- *Токсическая дилатация* ободочной кишки (токсический мегаколон), представляющая собой не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки до 6 см и более с явлениями интоксикации. К факторам риска токсической дилатации относятся гипокалиемия, гипوماгнемия, подготовка кишки к колоноскопии при помощи осмотических слабительных и прием антидиарейных препаратов. Косвенно о развитии токсической дилатации свидетельствует внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и нарастание 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: в/в ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона в сутки [75], инфузионная терапия (коррекция электролитных нарушений), метронидазол 1,5 г/сутки в/в. При отсутствии положительной динамики (нормализации диаметра кишки) в течение суток показана колэктомия.
- *Перфорация толстой кишки*, являющаяся наиболее опасным осложнением ЯК с почти 50% смертностью. При выявлении угрожающих симптомов (перитонеальные симптомы, свободный газ в брюшной полости по данным обзорной R-графии) показана экстренная колэктомия.

4.2.3 Показания к хирургическому лечению ЯК: Колоректальный рак. Рекомендации по скринингу.

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% 10-летнем, 8% - при 20-летнем и 18% - при 30-летнем анамнезе [76];
- начало заболевания в детском и подростковом возрасте, хотя этот фактор может лишь отражать длительность анамнеза и не являться независимым предиктором колоректального рака [77];
- протяженность поражения: риск наиболее повышен у пациентов с тотальным ЯК, в то время как у пациентов с проктитом риск не отличается от среднего в популяции;
- наличие первичного склерозирующего холангита [78];
- семейный анамнез колоректального рака;
- тяжелые обострения ЯК в анамнезе или непрерывное течение ЯК. Последствием высокой активности ЯК может являться воспалительный полипоз, также являющийся фактором риска развития колоректального рака [79].

В целом, скрининг колоректального рака у больных ЯК следует начинать после 6-8 лет от дебюта заболевания. У пациентов, страдающих ПСХ, регулярное контрольное обследование следует начать раньше в связи с высоким риском рака. Пациенты с поражением, ограниченным прямой кишкой, могут наблюдаться с той же периодичностью, что 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 лет после начала ЯК (Таблица 12).

Таблица 12. *Определение риска колоректального рака у больных ЯК (по данным колоноскопии через 6-8 лет от дебюта заболевания)*

Тотальный ЯК	Низкий риск – 0-2 фактора риска Высокий риск – 3-4 фактора риска
Сохраняющееся воспаление (по данным эндоскопического / гистологического исследования)	
Семейный анамнез колоректального рака	
Воспалительный полипоз	
При высоком риске скрининговая колоноскопия проводится каждые 1-2 года, а при низком риске – каждые 3-4 года	

Контрольная колоноскопия должна проводиться в условиях хорошей подготовки кишки и, желательно, 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 каждые 10 см ободочной и прямой кишки (при эндоскопии в белом свете). Такой подход не исключает обязательной биопсии всех подозрительных образований.

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 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.

4.2.4 Виды хирургических вмешательств.

У большинства больных ЯК современная консервативная терапия позволяет контролировать течение воспалительного процесса, однако у 10-30% больных в связи с неэффективностью медикаментозного лечения приходится прибегать к хирургическому вмешательству, направленному на удаление толстой кишки [80,81]. До начала 1980-х годов стандартом хирургического лечения являлась колпроктэктомия с илеостомией, несмотря на эпизодическое использование илеоректального анастомоза. За последние 20 лет новым золотым стандартом стала восстановительно-пластическая операция – колпроктэктомия с илеоанальным резервуарным анастомозом (ИАРА) [82,83]. При успешном выполнении данная операция

обеспечивает возможность контролируемой дефекации через задний проход с удовлетворительным качеством жизни [84]: средняя частота дефекации после формирования ИАРА составляет от 4 до 8 раз в сутки [85-87], а суточный объем полуоформленного/жидкого стула составляет около 700 мл в сутки (в сравнении с 200 мл/сутки у здорового человека).

Таблица 13. Методы хирургического лечения ЯК

С формированием постоянной илеостомы	С восстановлением дефекации через задний проход		
1. Колпроктэктомия с формированием постоянной илеостомы по Бруку	С формированием ИАРА, в 2 этапа: 1. Колпроктэктомия, формирование ИАРА, петлевая илеостомия по Торболлу 1. Закрытие илеостомы	С формированием ИАРА, в 3 этапа: 1. Субтотальная резекция ободочной кишки (субтотальная колэктомия), илеостомия по Торболлу; 1. Проктэктомия, формирование ИАРА 2. Закрытие илеостомы	*Субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илеоректального анастомоза (в исключительных случаях)

4.2.5 Выбор вида хирургического лечения

Проведение восстановительно-пластической операции с формированием ИАРА, несмотря на очевидную привлекательность для пациента, возможно не во всех случаях, поскольку ряд факторов ухудшают функциональный исход операции и увеличивают риск осложнений, приводя к необходимости удаления резервуара у 3,5-10% больных [88-90].

Факторы, влияющие на возможность формирования ИАРА.

Несмотря на более высокую частоту сопутствующих заболеваний после 65 лет, само хирургическое вмешательство с формированием ИАРА у лиц старшего возраста безопасно и эффективно [91]. Однако функция анального держания, играющая ключевую роль для нормального функционирования ИАРА, очевидно, ухудшается в старшем возрасте [92]. Кроме того, у пожилых пациентов чаще развиваются осложнения, в частности резервуарит и стриктуры анастомоза [93,94]. В то же время, какой-либо определенный возрастной порог для отказа от формирования ИАРА не определен.

Формирование ИАРА на 30-70% [95-99] повышает риск бесплодия у женщин детородного возраста с ЯК (УДД – 3b, УУР – В), вероятно, за счет спаечного процесса с вовлечением маточных труб. Планируемая беременность и молодой возраст женщины не являются противопоказаниями к формированию ИАРА, однако, пациентка должна быть предупреждена о потенциальном риске бесплодия. В отдельных случаях возможно рассмотреть вопрос о формировании илеоректального анастомоза в качестве промежуточного этапа хирургического лечения (см.ниже).

У приблизительно 10% пациентов с колитом даже при изучении операционного материала, полученного при колэктомии, не удается провести дифференциальный диагноз между болезнью Крона (БК) и ЯК, в связи с чем им выставляется диагноз недифференцированного неспецифического колита (ННК). Решение о формировании ИАРА в таких случаях принимается индивидуально, при этом пациент должен быть предупрежден о рисках неэффективности восстановительно-пластической операции и иных осложнениях, связанных с БК.

Очевидными противопоказаниями к формированию ИАРА служат рак толстой кишки и выраженная недостаточность анального сфинктера.

Двух- и трехэтапное хирургическое лечение с формированием ИАРА

Трехэтапное лечение (с колэктомией на первом этапе) рекомендовано в случаях тяжелой атаки у пациентов, не ответивших на консервативное лечение (УДД – 4, УУР – С), или если пациент принимает 20 мг преднизолона в течение более чем 6 недель (УДД – 4, УУР – С). Субтотальная колэктомия с илеостомией купирует интоксикацию, обусловленную колитом, что

позволяет улучшить общее состояние больного, восстановить метаболизм, а изучение операционного препарата также позволяет уточнить диагноз и исключить болезнь Крона. Субтотальная колэктомия является относительно безопасным вмешательством даже у пациентов в критическом состоянии [100-102], при этом, при достаточной квалификации хирурга безопасным является и проведение минимально инвазивных или лапароскопических операций [103,104].

Илеоректальный анастомоз [105-107].

Формирование илеоректального анастомоза не приводит к исцелению пациента и не исключает возможность рецидива воспаления в прямой кишке и развития рака. Данная операция при ЯК может выполняться только в исключительных случаях у женщин, планирующих беременность. Обязательным условием является согласие пациентки на регулярное обследование прямой кишки с биопсией слизистой оболочки [108-109] (см. Раздел 4.2.3 «Скрининг колоректального рака»).

4.2.6 Особенности хирургического вмешательства при формировании илеоанального резервуарного анастомоза

Реконструктивно-пластические операции с формированием ИАРА при ЯК должны выполняться в специализированных стационарах, поскольку частота осложнений и функциональный исход таких операций существенно зависит от квалификации хирурга (в частности, от числа проведенных аналогичных вмешательств (УДД – 4, УУР – С) [110].

Длина сохраняемой прямой и/или сигмовидной кишки.

Если после колэктомии по срочным показаниям при язвенном колите планируется формирование ИАРА, следует сохранить всю прямую кишку и нижнебрыжеечные сосуды (УДД – 4, УУР – С). Прямую кишку целесообразно пересечь на уровне мыса (т.е. на уровне «ректосигмоидного перехода») или дополнительно сохранить дистальный отдел сигмовидной кишки (решение принимается оперирующим хирургом). При сохранении дистального отдела сигмовидной кишки она выводится на переднюю брюшную стенку в виде сигмостомы. Последний вариант является наиболее безопасным, поскольку при этом в брюшной полости не остается культи кишки. При пересечении прямой кишки на уровне мыса в течение нескольких дней рекомендуется дренирование культи через задний проход для профилактики несостоятельности швов в связи с накоплением в культе слизи.

В случае сохранения отключенной прямой или прямой и сигмовидной кишки, возможно развитие вторичных воспалительных изменений слизистой оболочки по типу колита отключенной кишки. Контролируемые испытания лекарственных средств у больных после колэктомии не проводились, эмпирическое лечение заключается в применении местного месалазина [111], преднизолона, промывании отключенной прямой кишки растворами антисептиков.

Наложение анастомоза при формировании ИАРА

Сохранение протяженного участка прямой кишки (более 2 см над зубчатой линией) при использовании сшивающего аппарата для формирования ИАРА может быть причиной хронического воспаления в ней с дисфункцией резервуара, а также способствует сохранению риска дисплазии и (очень редко) рака [112]. Максимальная длина аноректальной слизистой оболочки между зубчатой линией и анастомозом не должна превышать 2 см (УДД – 4, УУР – С). При невозможности сформировать анастомоз при помощи сшивающего аппарата следует выполнить мукоэктомию и наложить ручной анастомоз. Несмотря на то, что при использовании сшивающего аппарата сохраняется небольшой фрагмент слизистой оболочки, риск рака невысок и соответствует таковому при формировании ручного анастомоза (УДД – 4, УУР – С). Формирование ИАРА в подавляющем большинстве случаев проводится под прикрытием петлевой илеостомы (УДД – 3b, УУР – С).

Наблюдение пациентов с ИАРА.

Морфологические изменения эпителиальной выстилки резервуара обычно развиваются через 12-18 месяцев после закрытия илеостомы и характеризуются уплощением и сокращением числа ворсинок, приводящими к их атрофии («толстокишечная метаплазия») [113-114], что

делает потенциально связано с риском развития злокачественной трансформации слизистой оболочки резервуара. Кроме того, при наложении аппаратного ИАРА сохраняется небольшой участок слизистой оболочки прямой кишки («манжетка»). Риск развития рака резервуара повышен у пациентов, оперированных по поводу рака или дисплазии на фоне ЯК (и при обнаружении дисплазии в операционном материале), и у больных первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Научное обоснование частоты контрольных обследований больных с ИАРА не выполнялось, однако, у пациентов с наличием вышеуказанных факторов риска целесообразно проведение контрольных эндоскопических исследований (резервуароскопии) с биопсией слизистой оболочки не реже одного раза в 2 года.

4.2.7 Медикаментозная терапия в период хирургического лечения

Влияние лекарственной терапии на риск хирургических вмешательств.

Прием преднизолона в дозе более 20 мг в течение более чем 6 недель повышает риск хирургических осложнений [115,116]. Предоперационный прием азатиоприна не ухудшает исход хирургического лечения [117], в то время как введение инфликсимаба и циклоспорина незадолго до операции может увеличивать частоту послеоперационных осложнений [118,119], хотя данные по инфликсимабу остаются противоречивыми [120].

Гормональная терапия перед операцией и в раннем послеоперационном периоде.

Резкое прекращение терапии ГКС может вызвать синдром отмены (острую недостаточность коры надпочечников, т.н. Аддисонический криз), что обуславливает необходимость временного продолжения гормональной терапии после операции до полной отмены. На время оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде до возможности приема пациентом ГКС внутрь рекомендуется внутривенное введение ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона (доза, таким образом, может превышать принимавшуюся до хирургического вмешательства).

На настоящий момент отсутствует надежная научная база для обоснования какой-либо схемы прекращения гормональной терапии после колэктомии по поводу ЯК. Доза ГКС для дальнейшего перорального приема в период отмены гормональной терапии определяется длительностью предшествовавшей терапии и величиной использованных доз. Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению ЯК и БК (ЕССО) [121], в случае если гормональная терапия перед операцией проводилась не более месяца сразу после операции возможно прекращение приема ГКС.

Если перед операцией пациент более месяца получал ГКС, после хирургического вмешательства целесообразно перейти с вышеописанной высокой парентеральной дозы ГКС на пероральный прием ГКС внутрь в дозе не ниже верхней границы суточной стрессовой продукции кортизола, то есть не ниже 20 мг преднизолона. Дальнейшее снижение дозы и отмена ГКС проводится под наблюдением врача-эндокринолога.

4.2.8 Резервуарит и другие осложнения хирургического лечения с формированием тонкокишечного резервуара.

Резервуарит представляет собой неспецифическое воспаление тонкокишечного резервуара и наиболее частое осложнение ИАРА. Частота его возникновения колеблется в широком диапазоне от 15 до 50% в течение 10 лет после формирования ИАРА в крупных специализированных центрах [122-124]. Такие различия могут быть обусловлены существенно большим риском резервуарита при ЯК, превышающим частоту этого осложнения при формировании ИАРА по поводу других заболеваний (в частности, семейного аденоматоза толстой кишки [125,126]).

Диагностика резервуарита.

Диагноз устанавливается на основании клинических симптомов, а также характерных эндоскопических и гистологических изменений (УДД – 3а, УУР – В). Риск резервуарита по-видимому выше у некурящих и принимающих НПВС лиц, а также у пациентов с протяженным ЯК и внекишечными проявлениями (ПСХ) (УДД – 3b, УУР – D).

К симптомам резервуарита относятся учащение дефекаций, в том числе и жидкими каловыми массами, спастические боли в животе, недержание стула (может быть и самостоятельным симптомом) и тенезмы. В редких случаях возможно появление лихорадки и внекишечных проявлений. Выделение крови не является характерным и, как правило, возникает при воспалении сохраненной слизистой оболочки прямой кишки (УДД – 1с, УУР – В).

У пациентов с симптомами, соответствующими резервуариту, для подтверждения диагноза необходимо провести *резервуароскопию с биопсией слизистой оболочки резервуара*. У больных с илеоанальным резервуаром нередко имеется стриктура резервуаро-анального анастомоза, поэтому для резервуароскопии предпочтительнее использовать фистулоскоп, а не колоноскоп. Всегда следует предпринять попытку провести аппарат в приводящую петлю подвздошной кишки. Следует отметить, что при достижении клинической ремиссии рутинная резервуароскопия не требуется (УДД – 5, УУР – D). Эндоскопические признаки, соответствующие резервуариту, включают диффузную эритему, которая может быть очаговой, в отличие от таковой при ЯК. Характерными эндоскопическими проявлениями также являются отек и зернистость слизистой оболочки, спонтанная и контактная кровоточивость, эрозии и изъязвления. Эрозии и/или язвы по линии скобок не обязательно свидетельствуют о резервуарите. Биоптаты следует брать из слизистой оболочки резервуара и приводящей петли над резервуаром, но не из линии скобок.

Гистологические проявления резервуарита также неспецифичны и включают признаки острого воспаления с полиморфоядерной лейкоцитарной инфильтрацией, крипт-абсцессами и изъязвлениями на фоне хронической воспалительной инфильтрации.

Осложнения резервуарита включают абсцессы, свищи, стеноз резервуаро-анального анастомоза и аденокарциному резервуара. Последнее осложнение встречается исключительно редко и почти всегда – при выявленной дисплазии или раке в операционном препарате, полученном при выполнении колэктомии.

Дифференциальный диагноз при подозрении на резервуарит проводится с синдромом раздраженного резервуара (СРР), ишемическими поражениями, болезнью Крона (БК) и другими редкими причинами дисфункции резервуара, такими как коллагенозный, цитомегаловирусный и Clostridiumdifficile-ассоциированный резервуарит. Следует учитывать возможность развития неспецифического илеита, вызываемого приемом НПВС и синдрома избыточного бактериального роста.

Лечение резервуарита и поддержание ремиссии.

Основными препаратами, применяемыми для лечения резервуарита, остаются антибиотики (АБ), что позволяет классифицировать резервуарит как АБ-чувствительный, АБ-зависимый и АБ-резистентный. Первая линия терапии включает 14-дневный курс перорального метронидазола (15-20 мг/кг/сутки) или ципрофлоксацина (1000 мг/сут). Нежелательные явления значительно чаще отмечается при приеме метронидазола. При отсутствии эффекта или при развитии зависимости от приема указанных препаратов возможно назначение резервных препаратов - рифаксимина (2000 мг/сут), тинидазола, ректальных глюкокортикостероидов, ректальных препаратов месалазина, азатиоприна. В случаях АБ-резистентного резервуарита возможно назначение перорального будесонида (9 мг) в течение 8 недель.

Обязательным условием эффективной терапии резистентного резервуарита является надежное исключение альтернативных причин дисфункции резервуара.

Воспаление слизистой оболочки сохраненного участка прямой кишки и синдром раздраженного резервуара

Другим потенциальным осложнением ИАРА является воспаление слизистой оболочки прямой кишки, сохраняемой при наложении аппаратного анастомоза. Лечение воспаления «манжетки» проводится свечами месалазина 500 мг 2 раза в сутки и/или ректальными ГКС.

Синдром раздраженного резервуара (СРР) [127] представляет собой функциональное расстройство, симптомы которого совпадают с проявлениями резервуарита. СРР чаще встречается у пациентов, принимавших анксиолитики или антидепрессанты до колэктомии, что косвенно свидетельствует о проявлениях у таких пациентов синдрома раздраженного кишечника до операции. Методы лечения этих двух функциональных расстройств совпадают и включают

психотерапевтическую помощь и назначение антидепрессантов, назначение пищевых волокон, противодиарейных препаратов, спазмолитиков, а также неабсорбируемых антибиотиков для коррекции синдрома избыточного бактериального роста.

5. РЕАБИЛИТАЦИЯ

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

Поскольку в ряде случаев терапия ЯК сопряжена с применением иммуносупрессоров, основным способом реабилитации пациентов является *профилактика оппортунистических инфекций*. К факторам риска развития оппортунистических инфекций относят: прием преднизолона 20 мг в сутки и более в течение 2 недель, прием иммуносупрессоров (азатиоприна, 6-меркаптопурина, метотрексата) и биологических препаратов, возраст старше 50 лет, сопутствующие заболевания (хронические заболевания легких, алкоголизм, органические заболевания головного мозга, сахарный диабет). 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.

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) [128];
- 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).

Планирование беременности необходимо осуществлять в период ремиссии ВЗК, что позволяет улучшать исходы беременности. Применение беременными большинства препаратов для лечения ВЗК сопряжено с низким риском неблагоприятного воздействия на плод, за исключением метотрексата, талидомида и Асакола. Отмена анти-ФНО или переход на монотерапию возможны лишь у ограниченного числа пациенток с низким риском реактивации ВЗК. 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.

Уменьшение *рисков, связанных с назначением ГКС*, достигается строгим соблюдением принципов гормональной терапии. Глюкокортикостероиды не могут применяться в качестве поддерживающей 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.

Пациентам, которым в результате хирургического лечения была сформирована кишечная стома может потребоваться консультация и наблюдение специалистом по реабилитации стомированных пациентов.

6. Профилактика и диспансерное наблюдение

Язвенный колит характеризуется хроническим рецидивирующим течением. Диспансерное наблюдение при ЯК проводится пожизненно и может быть прервано только при удалении толстой кишки. Целью диспансерного наблюдения является, в первую очередь, профилактика колоректального рака. У большинства пациентов в стадии клинической ремиссии колоноскопия должна выполняться не реже, чем каждые 3 года. У части пациентов периодичность диспансерного наблюдения с проведением колоноскопии может быть иной (см. п. 4.2.3). Особенности наблюдения за пациентами, получающими иммуносупрессоры и/или биологические препараты описаны в разделе 5. Больному следует разъяснить необходимость постоянного приема лекарственных препаратов, поскольку соблюдение предписаний по терапии существенно (в 2-2,5) раза снижает частоту обострений, а сама терапия является методом химиопрофилактики колоректального рака.

С точки зрения долгосрочного прогноза течения ЯК целесообразно регулярно оценивать наличие эндоскопической ремиссии (заживления слизистой оболочки). Для этих целей рекомендуется каждые 6 месяцев выполнять исследование кала на уровень фекального кальпротектина и/или ректороманоскопию.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Риск тяжелого обострения ЯК в течение жизни составляет 15%, при этом вероятность тяжелой атаки выше у больных с тотальным поражением толстой кишки. При проведении адекватной противорецидивной терапии в течение 5 лет обострений удается избежать у половины пациентов, а в течение 10 лет – у 20% больных. В течение первого года после постановки диагноза вероятность колэктомии составляет 4-9% (при тяжелой атаке - около 50%), в дальнейшем с каждым годом заболевания риск колэктомии увеличивается на 1%. Факторами риска агрессивного течения ЯК являются прогрессирование поражения от дистального (проктита) к тотальному, первичный склерозирующий холангит, а также детский и подростковый возраст на момент начала заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Travis S.P., Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract.Gastroenterol.* - 2010;30:17–20.
2. D'Haens G. et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763–86
3. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1785–94.
4. Katsanos K.H., Vermeire S., Christodoulou D.K., Riis L., Wolters F., Odes S. et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion.* - 2007;75: 113–21.
5. Silverberg M.S. 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.
6. Truelove S.C. et al. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br. Med. J.* - 1955;2:1041-8.
7. Seah D., De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol.Ther.* - 2016 Feb;43(4):482-513.
8. Hindryckx P., Jairath V., D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat. Rev. Gastroenterol.Hepatol.* - 2016 Sep 1.
9. Chen J.H., Andrews J.M., Kariyawasam V., Moran N., IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: acute severe ulcerative colitis - evidence-based consensus statements. *Aliment. Pharmacol.Ther.* - 2016 Jul;44(2):127-44.
10. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N. Engl. J. Med.* - 1987;317:1625-9.

11. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Фарматека. 2011. № 15. С. 44-49
12. Issa M, Vikayapal A, Gracham MB et al. Impact of Clostridium difficile in inflammatory bowel disease patients. Clin.Gastroenterol.Hepatol. - 2007; 5: 345-351.
13. Rodeman J.F., Dubberke E.R., Reske K.A. et al. Incidence of Clostridium difficile in inflammatory bowel disease. Clin.Gastroenterol.Hepatol. -2007; 5: 339-344.
14. Issa M, Ananthkrishnan AN, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2008; 14:1432-42
15. Nguyen G.C., Kaplan G.G., Harris M.L. et al. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. Am. J. Gastroenterol. - 2008; 103: 1443-50.
16. Mindenmark M., Larsson A. Rulling out IBD estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. Clin.Biochem. - 2012; 45: 552-5.
17. Costa F., Mumolo M.G., Bellini M., Romano M.R., Ceccarelli L., Arpe P. et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. Dig. Liver. Dis. - 2003;35:642-7.
18. Корнеева О.И., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. - т.17. - №3. - с.65-71.
19. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Шифрин О. С., Галимова С.Ф., Юрманова Е.Н. Микроскопический колит: клинические формы, диагностика, лечение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. - т.16. - №6. - с.56-60.
20. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М.. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. Фарматека. - 2013. - №2. - с.42-46.
21. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. – т.16. - №3. - с.58-62.
22. Dignass A. et al. Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management, Journal of Crohn's and Colitis. - 2012.
23. Халиф И.Л. Принципы лечения язвенного колита (рекомендации российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника). Колопроктология. – 2006. №2. - с.31-33.
24. Su C., Lewis J.D., Goldberg B., Brensinger C., Lichtenstein G.R. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. Gastroenterology. - 2007;132:516-26.
25. Marshall J.K., Thabane M., Steinhart A.H., Newman J.R., Anand A., Irvine E.J. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst. Rev. - 2010 [CD004115-CD004115].
26. Marshall J.K., Irvine E.J. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut. - 1997;40: 775-81.
27. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. Dig. Dis. Sci. - 2011;56:513-22.
28. Safdi M., DeMicco M., Sninsky C., Banks P., Wruble L., Deren J. et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. Am. J. Gastroenterol. - 1997;92:1867-71.
29. Sutherland L., Macdonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst. Rev. - 2006:CD000543.
30. Regueiro M., Loftus Jr E.V., Steinhart A.H., Cohen R.D. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. Inflamm. Bowel Dis. - 2006;12:979-94.
31. Ford A.C., Achkar J-P., Khan K.J., Kane S.V., Talley N.J., Marshall J.K. et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. Am. J. Gastroenterol. - 2011;106:601-16.
32. Kane S.V., Bjorkman D.J. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. Rev. Gastroenterol.Disord. - 2003;3:210-8.

33. Ford A.C., Achkar J-P., Khan K.J., Kane S.V., Talley N.J., Marshall J.K. et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* - 2011;106:601-16.
34. Kane S.V., Bjorkman D.J. The efficacy of oral 5-ASAs in the reatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev. Gastroenterol.Disord.* - 2003;3:210-8.
35. Sutherland L., Macdonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2006:CD000543.
36. Lichtenstein G.R. Budesonide Multi-matrix for the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis. *Dig. Dis. Sci.* - 2016 Feb;61(2):358-70.
37. Sherlock M.E., MacDonald J.K., Griffiths A.M., Steinhart A.H., Seow C.H. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2015 Oct 26; (10):CD007698.
38. Danese S., Siegel C.A., Peyrin-Biroulet L. Review article: integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol.Ther.* - 2014 May;39(10):1095-103.
39. Gisbert J.P., Linares P.M., McNicholl A.G., Mate J., Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol.Ther.* - 2009;30:126-37.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S. et al. Infliximab, azathioprine or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis. The UC SUCCESS trial. *J. Crohns Colitis.* - 2011;5:13.
44. Gonzalez-Huix F., Fernandez-Banares F., Esteve-Comas M., Abad-Lacruz A., Cabre E., Acero D. et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* - 1993;88:227-32.
45. Khan K.J., Ullman T.A., Ford A.C., Abreu M.T., Abadir A., Abadir A. et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* - 2011;106:661-73.
46. Ohkusa T., Kato K., Terao S., Chiba T., Mabe K., Murakami K. et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Am. J. Gastroenterol.* - 2010;105:1820-9.
47. Gionchetti P., Rizzello F., Ferrieri A., Venturi A., Brignola C., Ferretti M., Peruzzo S., Miglioli M., Campieri M. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial. *Dig. Dis. Sci.* - 1999 Jun;44(6):1220-1.
48. Frey B.M., Frey F.J. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin. Pharmacokinet.* - 1990 Aug;19(2):126-46.
49. Turner D. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* - 2007 Jan;5(1):103-10.
50. Järnerot G., Hertervig E., Friis-Liby I., Blomquist L., Karlen P., Granno C. et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* - 2005;128:1805-11.
51. Lees C.W., Heys D., Ho G.T., Noble C.L., Shand A.G., Mowat C. et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol.Ther.* - 2007;26:411-9.
52. Van Assche G., D'Haens G., Noman M., Vermeire S., Hiele M., Asnong K. et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* - 2003;125:1025-31.

53. Sjoberg M., Walch A., Meshkat M., Gustavsson A., Jarnerot G., Vogelsang H. et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Inflamm. Bowel Dis.* - 2012; 18(2), p.212-8.
54. Sokol H., Seksik P., Carrat F., Nion-Larmurier I., Vienne A., Beaugerie L. et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut.* - 2010;59:1363-8.
55. Reinisch W., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Feagan B.G., Rachmilewitz D., Hanauer S.B. et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis.* - 2012;18:201-11.
56. Chebli L.A., LDdM Chaves, Pimentel F.F., Guerra D.M., RMdF Barros, Gaburri P.D. et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* - 2010;16:613-9.
57. Randall J.S.B., Warren B.F., Travis S.P., Mortensen N.J., George B.D. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br. J. Surg.* - 2010;97: 404-9.
58. Lennard-Jones J.E., Ritchie J.K., Hilder W., Spicer C.C. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut.* - 1975;16:579-84.
59. Travis S.P., Farrant J.M., Ricketts C., Nolan D.J., Mortensen N.M., Kettlewell M.G. et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut.* - 1996;38:905-10.
60. Lindgren S.C., Flood L.M., Kilander A.F., Lofberg R., Persson T.B., Sjobahl R.I. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur. J. Gastroenterol.Hepatol.* - 1998;10:831-5.
61. Benazzato L., D'Inca R., Grigoletto F., Perissinotto E., Medici V., Angriman I. et al. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment. *Dig. Liver Dis.* - 2004;36:461-6.
62. Almer S., Bodemar G., Franzen L., Lindstrom E., Nystrom P., Strom M. Use of air enema radiography to assess depth of ulceration during acute attacks of ulcerative colitis. *Lancet.* - 1996;347: 1731-5.
63. Carbonnel F., Lavergne A., Lemann M., Bitoun A., Valleur P., Hautefeuille P. et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig. Dis. Sci.* - 1994;39: 1550-7.
64. Ferrante M., Vermeire S., Katsanos K.H. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* - 2007 Feb;13(2):123-8.
65. Gonzalez-Lama Y., Fernandez-Blanco I., Lopez-SanRoman A. Open-label infliximab therapy in ulcerative colitis: a multicenter survey of results and predictors of response. *Hepatogastroenterology.* - 2008 Sep-Oct;55(86-87):1609-14.
66. Fasanmade A.A., Adedokun O.J., Olson A., Strauss R., Davis H.M. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int. J. Clin.Pharmacol.Ther.* - 2010 May;48(5):297-308.
67. Oussalah A., Evesque L., Laharie D., Roblin X. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am. J. Gastroenterol.* - 2010 Dec;105(12):2617-25.
68. Головенко А.О., Халиф И.Л., Головенко О.В., Веселов В.В. Предикторы эффективности инфликсимаба у больных с тяжелой атакой язвенного колита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* - 2013. - №3. - с.65-73.
69. Cacheux W., Seksik P., Lemann M et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* - 2008. - Mar;103(3):637-42.
70. Monterubbianesi R., Aratari A., Armuzzi A. et al. Infliximab three-dose induction regimen in severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: early and late outcome and predictors of colectomy. *J. Crohns Colitis.* - 2014 Aug;8(8):852-8.
71. Ardizzone S., Maconi G., Russo A., Imbesi V., Colombo E., Bianchi P.G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut.* - 2006;55:47-53.

72. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S. et al. Infliximab, azathioprine or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis. The UC SUCCESS trial. *J. Crohns Colitis.* - 2011;5:13.
73. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025–31.
74. Van Assche G., D'Haens G., Noman M., Vermeire S., Hiele M., Asnong K. et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* - 2003;125:1025-31.
75. Gan S.I., Beck P.L. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am. J. Gastroenterol.* - 2003;98:2363-2371.
76. Eaden J.A., Abrams K.R., Mayberry J.F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* - 2001;48:526-35.
77. Jess T., Loftus Jr E.V., Velayos F.S. Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Smyrk T.C. et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology.* - 2006;130:1039-46.
78. Bergeron V., Vienne A., Sokol H., Seksik P., Nion-Larmurier I., Ruskone-Fourmestraux A. et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am. J. Gastroenterol.* - 2010, [advance online publication, 15 June 2010].
79. Rutter M., Saunders B., Wilkinson K., Rumbles S., Schofield G., Kamm M. et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* - 2004;126:451-9.
80. Справочник по колопроктологии под редакцией проф. Шельгина Ю.А., проф. Благодарного Л.А. «Литтерра». - 2012. - с.460-522.
81. Travis S.P.L., Farrant J.M., Ricketts C. et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut.* - 1996;38:905-10.
82. Richards D.M., Hughes S.A., Irving M.H., Scott N.A. Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal. *Colorectal Dis.* - 2001;3:223-6.
83. McLaughlin S.D., Clark S.K., Thomas-Gibson S., Tekkis P., Ciclitira P.J., Nicholls R.J. Guide to endoscopy of the ileo-anal pouch following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis; indications, technique, and management of common findings. *Inflamm Bowel Dis.* - 2009;15:1256-63.
84. 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.
85. Marcello P.W., Roberts P.L., Schoetz Jr D.J., Collier J.A., Murray J.J., Veidenheimer M.C. Long-term results of the ileoanal pouch procedure. *Arch. Surg.* - 1993;128:500-3 [discussion 503-4].
86. Sagar P.M., Pemberton J.H. Ileo-anal pouch function and dysfunction. *Dig. Dis.* - 1997;15:172-88.
87. Meagher A.P., Farouk R., Dozois R.R., Kelly K.A., Pemberton J.H. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br. J. Surg.* - 1998;85:800-3.
88. Setti-Carraro P., Ritchie J.K., Wilkinson K.H. et al. The first 10 years' experience of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut.* - 1994;35:1070-1075.
89. Fazio V.W., Ziv Y., Church J.M. et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann. Surg.* - 1995;222:120-127.
90. Belliveau P., Trudel J., Vasilevsky C.A. et al. Ileoanal anastomosis with reservoirs: complications and long-term results. *Can. J. Surg.* - 1999;42: 345-352.
91. Pinto R.A., Canedo J., Murad-Regadas S., Regadas S.F., Weiss E.G., Wexner S.D. Ileal pouch-anal anastomosis in elderly patients: is there a difference in morbidity compared with younger patients? *Colorectal. Dis.* - 2011;13:177-83.
92. Church J.M. Functional outcome and quality of life in an elderly patient with an ileal pouch-anal anastomosis: a 10-year follow up. *Aust. N Z J. Surg.* - 2000;70:906-7.
93. Chapman J.R., Larson D.W., Wolff B.G., Dozois E.J., Cima R.R., Pemberton J.H. et al. Ileal pouch-anal anastomosis: does age at the time of surgery affect outcome? *Arch. Surg.* - 2005;140:534-40.

94. Delaney C.P., Dadvand B., Remzi F.H., Church J.M., Fazio V.W. Functional outcome, quality of life, and complications after ileal pouch-anal anastomosis in selected septuagenarians. *Dis. Colon Rectum.* - 2002;45:890-4.
95. Olsen K.O., Joelsson M., Laurberg S., Oresland T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br. J. Surg.* - 1999;86:493-5.
96. Ording O.K., Juul S., Berndtsson I., Oresland T., Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology.* - 2002;122:15-9.
97. Gorgun E., Remzi F.H., Goldberg J.M., Thornton J., Bast J., Hull T.L. et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery.* - 2004;136:795-803.
98. Johnson P., Richard C., Ravid A., Spencer L., Pinto E., Hanna M. et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis. Colon Rectum.* - 2004;47:1119-26.
99. Oresland T., Palmblad S., Ellstrom M., Berndtsson I., Crona N., Hulten L. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int. J. Colorectal. Dis.* - 1994;9:77-81.
100. Alves A., Panis Y., Bouhnik Y., Maylin V., Lavergne-Slove A., Valleur P. Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *J. Am. Coll Surg.* - 2003;197:379-85.
101. Berg D.F., Bahadursingh A.M., Kaminski D.L., Longo W.E. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am. J. Surg.* - 2002;184:45-51.
102. Hyman N.H., Cataldo P., Osler T. Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease. *Dis. Colon Rectum.* - 2005;48: 70-3.
103. Holubar S.D., Larson D.W., Dozois E.J., Pattana-Arun J., Pemberton J.H., Cima R.R. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? *Dis. Colon Rectum.* - 2009;52:187-92.
104. 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.
105. Annibali R., Oresland T., Hulten L. Does the level of stapled ileoanal anastomosis influence physiologic and functional outcome? *Dis. Colon Rectum.* - 1994;37:321-9.
106. Burns E.M., Bottle A., Aylin P., Clark S.K., Tekkis P., Darzi A. et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br. J. Surg.* - 2011;98:408-17.
107. Tekkis P.P., Fazio V.W., Lavery I.C., Remzi F.H., Senagore A.J., Wu J.S. et al. Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. *Ann. Surg.* - 2005;241:262-8.
108. Lepisto A. et al. Fate of the rectum after colectomy with ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. *Scand. J. Surg.* - 2005;94:40-2.
109. Burns E.M., Bottle A., Aylin P., Clark S.K., Tekkis P., Darzi A. et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br. J. Surg.* - 2011;98:408-17.
110. Burns E.M., Bottle A., Aylin P., Clark S.K., Tekkis P., Darzi A. et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br. J. Surg.* - 2011;98:408-17.
111. Edwards C.M., George B., Warren B.F. Diversion colitis: new light through old windows. *Histopathology.* - 1999. 35(1): p.86-7.
112. Annibali R., Oresland T., Hulten L. Does the level of stapled ileoanal anastomosis influence physiologic and functional outcome? *Dis. Colon Rectum.* - 1994;37:321-9.
113. Shepherd N.A., Jass J.R., Duval I., Moskowitz R.L., Nicholls R.J., Morson B.C. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. *J. Clin.Pathol.* - 1987;40:601-7.
114. SettiCarraro P.G., Talbot I.C., Nicholls J.R. Patterns of distribution of endoscopic and histological changes in the ileal reservoir after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. A long-term follow-up study. *Int. J. Colorectal. Dis.* - 1998;13:103-7.

115. 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.
116. Lake J.P., Firoozmand E., Kang J.C., Vassiliu P., Chan L.S., 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.
117. Mahadevan U., Loftus Jr E.V., Tremaine W.J., Pemberton J.H., Harmsen W.S., Schleck C.D. et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm. Bowel Dis.* - 2002;8:311-6.
118. Pugliese D., Armuzzi A., Rizzo G. et al. Effect of anti-TNF-alpha treatment on short-term postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* - 2010;59(Suppl III):A13.
119. Subramanian V., Pollok R.C., Kang J.Y., Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br. J. Surg.* - 2006;93:793-9.
120. Yang Z., Wu Q., Wang F., Wu K., Fan D. *Aliment PharmacolTher.* Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. - 2012 Nov;36(10):922-8. doi: 10.1111/apt.12060. Epub 2012 Sep 24.
121. Dignass A. et al., Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J. Crohns Colitis.* - 2012. 6(10): p. 991-1030.
122. Meagher A.P., Farouk R., Dozois R.R., Kelly K.A., Pemberton J.H. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br. J. Surg.* - 1998;85:800-3.
123. Simchuk E.J., Thirlby R.C. Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomoses. *World J. Surg.* - 2000;24:851-6.
124. Stahlberg D., Gullberg K., Liljeqvist L., Hellers G., Lofberg R. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. Incidence, cumulative risk, and risk factors. *Dis. Colon Rectum.* - 1996;39:1012-8.
125. Penna C., Turet E., Kartheuser A., Hannoun L., Nordlinger B., Parc R. Function of ileal J pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Br. J. Surg.* - 1993;80:765-7.
126. Tjandra J.J., Fazio V.W., Church J.M., Oakley J.R., Milsom J.W., Lavery I.C. Similar functional results after restorative proctocolectomy in patients with familial adenomatous polyposis and mucosal ulcerative colitis. *Am. J. Surg.* - 1993;165:322-5.
127. Shen B., Achkar J.P., Lashner B.A. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am. J. Gastroenterol.* - 2002 Apr;97(4):972-7.
128. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am. J. Respir.Crit. Care Med.* - 2005. 172(9): p. 1169-227.
129. OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/ocebm-levels-of-evidence>.

Приложение 1. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества			
1	Проводилось ли эндоскопическое исследование в течение госпитализации или в течение 12 мес до госпитализации?	5	D
2	Проводилась ли биопсия слизистой оболочки толстой кишки при установлении диагноза?	5	D
3	Проводилось ли пальцевое исследование прямой кишки?	5	D
4	Выполнялось ли микробиологическое исследование кала на патогенные энтеробактерии и паразитологическое исследование кала при остром течении язвенного колита?	5	D

5	Выполнялось ли исследование кала на токсины Clostridiumdifficile при необходимости?	5	D
6	Назначены ли кортикостероиды или анти-ФНО-препараты или циклоспорин при тяжелой атаке язвенного колита?	1a, 1b	A
7	Содержит ли выписной эпикриз рекомендации по постоянной поддерживающей терапии?	3a	B
8	В случае назначения системных глюкокортикостероидов, содержит ли выписной эпикриз рекомендации по полной постепенной отмене системных глюкокортикостероидов?	1a	A
9	В случае гормонозависимого или гормонорезистентного течения язвенного колита, проведена ли консультация хирурга-колопроктолога для определения показаний к операции?	5	D
10	В случае длительности анамнеза язвенного колита более 7 лет, содержит ли выписной эпикриз рекомендации по проведению плановых колоноскопий для скрининга колоректального рака?	3a	B
Временные критерии качества			
12	Сформулирован ли клинический диагноз с оценкой тяжести атаки по критериям Truelove-Witts в течение 3 суток с момента поступления?	5	D
13	Выполнялась ли обзорная рентгенография органов брюшной полости при тяжелой атаке язвенного колита для исключения токсической дилатации и перфорации толстой кишки в течение 2 часов с момента поступления?	5	D
Результативные критерии качества			
14	На фоне лечения достигнуто клиническое улучшение (сокращение частоты стула более чем на 50%, уменьшение примеси крови в стуле) на момент выписки из стационара?	5	D
Дополнительные критерии качества			
15	Удовлетворен ли пациент результатами лечения?	5	D