

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ И АССОЦИАЦИИ КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ КРОНА

Ивашкин В.Т., Шелыгин 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
ИАБК – индекс активности болезни Крона
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
УДД – уровень достоверности доказательств
УУР – уровень убедительности рекомендаций
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЯК – язвенный колит

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений:	7
1. ВВЕДЕНИЕ	8
1.1 Термины и определение	8
1.2 Этиология и патогенез	8
1.3 Эпидемиология	9
1.4 Целевая аудитория клинических рекомендаций:	9
1.5 Методология составления клинических рекомендаций	9
1.6 Область применения клинических рекомендаций	9
2. КЛАССИФИКАЦИЯ	11
3. ДИАГНОСТИКА	12
3.1 Жалобы и анамнез	12
3.2 Физикальное обследование	13
3.3 Лабораторная диагностика	13
3.4 Инструментальная диагностика	13
3.5 Иная диагностика	14
4. ЛЕЧЕНИЕ	14
4.1 Консервативное лечение	14
4.1.1 Принципы терапии	14
4.1.2 БК илеоцекальной локализации (терминальный илеит, илеоколит), лёгкая атака.	15
4.1.3 БК илеоцекальной локализации (терминальный илеит, илеоколит). Среднетяжёлая атака.	15
4.1.4 БК толстой кишки. Лёгкая атака.	16
4.1.5 БК толстой кишки. Среднетяжёлая атака ..	16
4.1.6 БК тонкой кишки (кроме терминального илеита). Лёгкая атака.	16
4.1.7 БК тонкой кишки (кроме терминального илеита). Среднетяжёлая атака	16
4.1.8 Тяжёлая атака БК (любая локализация)....	16
4.1.9 БК с перианальными поражениями	17
4.1.10 Отдельные аспекты терапии	17
4.2 Хирургическое лечение болезни Крона	18
4.2.1 Показания к хирургическому лечению БК	18
4.2.2 Хирургическое лечение БК тонкой кишки и илеоцекальной зоны.	18
4.2.3 Хирургическое лечение БК толстой кишки	19
4.2.4 Хирургическое лечение БК с поражением верхних отделов ЖКТ	20
4.2.5 Лечение БК с перианальными поражениями (перианальная БК)	20
4.2.6 Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК	21
5. РЕАБИЛИТАЦИЯ	21
6. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	22

ЛИТЕРАТУРА	23
-------------------------	-----------

Приложение 1. Критерии оценки качества медицинской помощи	27
Приложение 2. Шкалы оценки тяжести болезни Крона	28

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Термины и определение

Болезнь Крона (БК) – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений.

Обострение (рецидив, атака) БК – появление типичных симптомов заболевания у больных БК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой.

Ремиссия БК – исчезновение типичных проявлений заболевания (УДД 5, УУР D) [1].

Ремиссия БК, клиническая – отсутствие симптомов БК (соответствует значению Индекса активности БК <150 (см. ниже)).

Ремиссия БК, эндоскопическая – отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании [2].

1.2. Этиология и патогенез

Этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе БК, 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 БК. 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 нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных проводящих путей [4]. 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 Th1- и Th17-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов 13 и 23, молекул клеточной адгезии. Каскад гуморальных и клеточных реакций при БК приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных для БК, но не для ЯК, саркоидных гранулем, состоящих из эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток.

При БК могут поражаться любые отделы желудочно-кишечного тракта – от полости рта до ануса. Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев БК поражает илеоцекальный отдел. БК, в отличие от язвенного колита (ЯК), не может быть излечена ни терапевтическими, ни хирургическими методами [5].

1.3. Эпидемиология

Согласно зарубежным данным, заболеваемость БК составляет от 0,3 до 20,2 на 100 000 человек, распространенность достигает 322 на 100 000 человек [6]. Данные о распространенности БК в Российской Федерации ограничены. Распространенность БК выше в северных широтах и на Западе. Заболеваемость и распространенность БК в Азии ниже, однако, увеличивается. Европеоиды 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

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. 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 Общероссийской общественной организации «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 2016 г. в г. Астрахань. Проект рекомендаций был повторно рецензирован независимыми экспертами и врачами амбулаторного звена. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендаций 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

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 результат 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]

A Согласующиеся между собой исследования 1 уровня
B Согласующиеся между собой исследования 2 или 3 уровня или экстраполяция на основе исследований 1 уровня
C Исследования 4 уровня или экстраполяция на основе уровня 2 или 3
D Доказательства 4 уровня или затруднительные для обобщения или некачественные исследования любого уровня

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

Для классификации БК по локализации поражения применяется Монреальская классификация (Табл. 3) [7]. Поражение верхних отделов ЖКТ редко встречается в изолированном виде и, как правило, дополняет терминальный илеит, колит или илеоколит.

Таблица 3. Монреальская классификация болезни Крона по локализации поражения

Терминальный илеит	± Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта ± Поражение аноректальной зоны
Колит	
Илеоколит	

По распространенности поражения выделяют:

1. Локализованную БК:

- Поражение протяженностью менее 30 см. Обычно используется для описания изолированного поражения илеоцекальной зоны (<30 см подвздошной кишки + правый отдел толстой кишки);
- Возможно изолированное поражение небольшого участка толстой кишки.

2. Распространенную БК:

- Поражение протяженностью более 100 см (сумма всех пораженных участков).

По характеру течения выделяют [8]:

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, протяженностью поражения, 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, разработанные Обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России [9], индекс Харви-Брэдшоу, а также индекс активности БК (индекс Беста [10]; CDAI), как правило, применяемый в клинических испытаниях в виду сложности его расчета. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки БК (Приложение 2). Использование той или иной системы оценки тяжести определяется рутинной практикой конкретного лечебного учреждения.

Болезнь Крона также классифицируется в зависимости от *фенотипического варианта* (формы) как:

1. Нестриктурирующая, непенетрирующая (аналоги в русскоязычной литературе – просветная, инфильтративно-воспалительная, неосложненная, в англоязычной литературе – luminal);
2. Стриктурирующая (стенозирующая);
3. Пенетрирующая (свищевая).

Перианальные поражения (свищи; анальные трещины, перианальные абсцессы) могут дополнять любой из указанных фенотипических вариантов, а также быть самостоятельным проявлением БК.

Классификация БК, в зависимости от ответа на гормональную терапию, совпадает с таковой для ЯК. Выделяют:

1. Гормональная резистентность:
 - а. В случае тяжелой атаки – отсутствие положительной динамики клинических и лабораторных показателей, несмотря на системное введение ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона или 60 мг метилпреднизолона в сутки, в течение более чем 7 дней; *или*
 - б. В случае среднетяжелой атаки – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона, в течение 2 недель.

2. Гормональная зависимость:

а. Увеличение активности болезни при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения; или

б. Возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.

При формулировании диагноза следует отразить, фенотипический вариант, локализацию поражения с перечислением пораженных сегментов ЖКТ, характер течения заболевания, фазу течения (ремиссия или обострение), тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии, наличие гормональной зависимости или резистентности, а также наличие внекишечных или кишечных и перианальных осложнений. При наличии у больного свищей и стриктур одновременно или в разные периоды заболевания, диагноз болезни Крона, согласно Монреальской классификации, формулируется как «свищевая», так как это более тяжелое осложнение, но в диагнозе также обязательно должна фигурировать стриктура как осложнение. Ниже приведены примеры формулировок диагноза:

1. Болезнь Крона: илеоколит с поражением терминального отдела подвздошной кишки, слепой и восходящей ободочной кишки, пенетрирующая форма, осложненная инфильтратом брюшной полости, наружным кишечным свищом и перианальными поражениями (передняя и задняя анальные трещины), среднетяжелая атака, хроническое рецидивирующее течение.
2. Болезнь Крона: терминальный илеит, стенозирующая форма (стриктура терминального отдела подвздошной кишки без нарушения кишечной проходимости) хроническое рецидивирующее течение, ремиссия.
3. Болезнь Крона в форме колита с поражением восходящей, сигмовидной и прямой кишки, хроническое непрерывное течение, тяжелая атака. Перианальные проявления в виде заднего экстрасфинктерного свища прямой кишки, осложненного параректальным затеком. Гормональная зависимость.
4. Болезнь Крона с поражением подвздошной, тощей и 12-перстной кишки, хроническое рецидивирующее течение, тяжелая атака, осложненная инфильтратом брюшной полости и стриктурой тощей кишки с нарушением кишечной проходимости. Резекция илеоцекального отдела в 1999 г. по поводу стриктуры терминального отдела подвздошной кишки.

3. ДИАГНОСТИКА

Однозначных диагностических критериев БК не

существует, и диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений [11,12].

Общепринятыми являются критерии достоверного диагноза БК по Lennard-Jones, включающие определение шести ключевых признаков заболевания [13].

1. Поражение от полости рта до анального канала: хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ или щек; пилородуоденальное поражение, поражение тонкой кишки, хроническое перианальное поражение;
2. Прерывистый характер поражения;
3. Трансмуральный характер поражения: язвы, трещины, абсцессы, свищи;
4. Фиброз: стриктуры;
5. Лимфоидная ткань (гистология): афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления;
6. Муцин (гистология): нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки;
7. Наличие саркоидной гранулемы.

Диагноз БК считается достоверным при наличии 3 любых признаков или при обнаружении гранулем в сочетании с любым другим признаком.

3.1. Жалобы и анамнез

К наиболее частым клиническим симптомам БК относятся хроническая диарея (более 6 недель), в большинстве случаев, без примеси крови, боль в животе, лихорадка и анемия неясного генеза, симптомы кишечной непроходимости, а также перианальные осложнения (хронические анальные трещины, рецидивирующие после хирургического лечения, парапроктит, свищи прямой кишки).

У значительной доли больных могут обнаруживаться внекишечные проявления заболевания [14] (Табл. 4).

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.

Клиническая картина на ранних этапах развития заболевания может быть не выражена, что замедляет диагностику. В этой связи при постановке диагноза у значительной части больных обнару-

Таблица 4. Внекишечные проявления болезни Крона

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

живаются симптомы, связанные с осложнениями БК. К осложнениям БК относят: наружные свищи (кишечно-кожные), внутренние свищи (межкишечные, кишечно-пузырные, ректо-вагинальные), инфильтрат брюшной полости, межкишечные или интраабдоминальные абсцессы, стриктуры ЖКТ (с нарушением кишечной проходимости и без таковой), анальные трещины, парапроктит (при анарктальном поражении), кишечное кровотечение (редко).

При сборе анамнеза следует провести подробный опрос пациента со сбором информации о характере начала заболевания, поездках в южные страны, непереносимости пищевых продуктов, приеме лекарственных препаратов (включая антибиотики и НПВС), курении и семейном анамнезе.

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 БК, включая лихорадку, дефицит питания, наличие инфильтрата брюшной полости, наружных кишечных свищей, перианальных проявлений (трещин, свищей), а также внекишечные проявлений.

3.3. Лабораторная диагностика

Необходимым минимумом лабораторной диагностики является исследование крови (общий анализ крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, гемокоагулограмма, общий белок, альбумины, печеночные пробы, электролиты (УДД 2b, УУР B)). При остром начале диареи выполняется анализ кала для исключения острой кишечной инфекции, исследование токсинов А и В, С. difficile (при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре для исключения псевдомембранозного колита). Для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала [15,16] (УДД 2b, УУР B). При постановке диагноза выполня-

ется анализ кала на яйца глистов и паразиты. Чувствительным маркером воспаления является фекальный кальпротектин, применяемый также в качестве способа мониторинга активности заболевания.

Лабораторные проявления БК носят неспецифический характер. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная, анемии хронического заболевания, В12- или фолат-дефицитная), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления, при наличии абсцесса или на фоне стероидной терапии). Биохимическое исследование позволяет выявить электролитные нарушения, гипопропротеинемию (в частности, гипоальбуминемию). При необходимости дифференциальной диагностики анемии целесообразно исследовать уровень фолиевой кислоты, витамина В12, сывороточного железа, общую железосвязывающую способность сыворотки, ферритина.

3.4. Инструментальная диагностика

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

- обзорная рентгенография брюшной полости (при симптомах кишечной непроходимости) (УДД 5, УУР D);
- колоноскопия с илеоскопией (УДД 5, УУР D);
- эзофагогастродуоденоскопия (УДД 3a, УУР C);
- МРТ, КТ с контрастированием кишечника (диагностика свищей, абсцессов, инфильтратов);
- фистулография (при наличии наружных свищей);
- при невозможности провести МРТ или КТ допустимо рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки с бариевой взвесью (после исключения признаков непроходимости) (УДД 5, УУР D);
- биопсия слизистой оболочки кишки в зоне поражения (УДД 5, УУР D);
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза (УДД 5, УУР D) [17];

- трансректальное ультразвуковое или МР-исследование прямой кишки и анального канала (при перианальных поражениях) (УДД 5, УУРД).

Диагноз должен быть подтвержден:

- эндоскопическим и морфологическим методом; и/или
- эндоскопическим и рентгенологическим методом.

При необходимости проводят следующие дополнительные исследования:

- капсульная эндоскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки и при отсутствии стриктур). Следует помнить, что задержка капсулы в кишечнике наблюдается у 13% пациентов [18]. В настоящее время у больных БК до проведения капсульной эндоскопии рекомендуется выполнять рентгенологические исследования (пассаж бария по кишечнику, КТ-энтерография) или МР-энтерографию для оценки наличия стриктур тонкой кишки [19,20];
- баллонная энтероскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки).

Эндоскопическими критериями диагностики БК являются регионарное (прерывистое) поражение слизистой оболочки, симптом «бульжной мостовой» (сочетание глубоких продольно ориентированных язв и поперечно-направленных язв с островками отечной гиперемизированной слизистой оболочкой), линейные язвы (язвы-трещины), афты, а в некоторых случаях – стриктуры и устья свищей. *Рентгенологические проявления* БК включают регионарное, прерывистое поражение, стриктуры, «бульжную мостовую», свищи и межкишечные или интраабдоминальные абсцессы.

Морфологическими признаками БК служат:

- Глубокие щелевидные язвы, проникающие в подслизистую основу или мышечный слой;
- Саркоидные гранулемы (скопления эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток), которые обычно обнаруживаются в стенке резецированного участка и только в 15-36% случаев – при биопсии слизистой оболочки);
- Фокальная (дискретная) лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки;
- Трансмуральная воспалительная инфильтрация с лимфоидной гиперплазией во всех слоях кишечной стенки;
- Поражение подвздошной кишки со структурными изменениями ворсин, мукоидной или псевдопилорической метаплазией крипт и хроническим активным воспалением [21];
- Прерывистое поражение – чередование пораженных и здоровых участков кишки (при исследовании резецированного участка кишки).

В отличие от ЯК, крипт-абсцессы при БК формируются редко, а секреция слизи остается нормальной.

3.5. Иная диагностика

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования выполняются, преимущественно, с целью проведения *дифференциальной диагностики* с рядом заболеваний [22]. К ним относят: язвенный колит, острые кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз, паразитозы), антибиотико-ассоциированные поражения кишечника (в т. ч., инфекция *C. difficile*) [23], туберкулез кишечника, системные васкулиты, неоплазии толстой и тонкой кишки, дивертикулит, аппендицит, эндометриоз, солитарную язву прямой кишки, ишемический колит, актиномикоз, лучевые поражения кишечника и синдром раздраженного кишечника.

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. Консервативное лечение

4.1.1 Принципы терапии

Лечебные мероприятия при БК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетотерапию [24].

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью и локализацией поражения ЖКТ, наличием внекишечных проявлений и кишечных осложнений (стриктуры, абсцесс, инфильтрат), длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений БК [25,26].

Целями терапии БК являются индукция ремиссии и ее поддержание без постоянного приема ГКС, профилактика осложнений, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения. Поскольку хирургическое лечение не приводит к полному излечению пациентов с БК, даже при радикальном удалении всех пораженных сегментов кишечника, необходимо проведение противорецидивной терапии, которую следует начать не позднее 2 недель после перенесенного оперативного вмешательства [27].

Лекарственные препараты, назначаемые пациентам с БК, условно подразделяются на:

1. Средства для индукции ремиссии: системные ГКС (преднизолон и метилпреднизолон) и топические (будесонид), иммуносупрессоры (азатиоприн,

6-меркаптопурин, метотрексат), биологические генно-инженерные препараты: моноклональные антитела к ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаба пэгол) и моноклональные антитела к интегринам, селективно действующие только в ЖКТ (ведолизумаб), а также антибиотики и салицилаты.

2. Средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства): иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин), биологические препараты (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол и ведолизумаб) и 5-аминосалициловая кислота и ее производные.

3. Вспомогательные симптоматические средства: парентеральные препараты железа для коррекции анемии, препараты для коррекции белково-электролитных нарушений, средства для профилактики остеопороза (препараты кальция) и др.

Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии, а также назначаться более 12 недель [28].

4.1.2 БК ileoceкальной локализации (терминальный илеит, илеоколит), лёгкая атака.

В качестве терапии первой линии используется будесонид (9 мг/сут. в течение 8 недель с последующим снижением по 3 мг в неделю до полной отмены) (УДД 2а, УУР В) [24,29,30]. Терапевтический эффект будесонида следует оценивать через 2-4 недели. Эффективность месалазина при БК ограничена (УДД 1а, УУР В) (24-второй ЕССО консенсус). В случае первой атаки при достижении клинической ремиссии (ИАБК \leq 150) допустима поддерживающая противорецидивная терапия месалазином или сульфасалазином не менее 2 г/сут., однако доказательной базы для этого положения пока нет. При отсутствии терапевтического ответа на будесонид лечение проводится как при среднетяжёлой атаке БК.

4.1.3 БК ileoceкальной локализации (терминальный илеит, илеоколит). Среднетяжёлая атака.

Для индукции ремиссии применяют ГКС (преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг перорально) (УДД 1а, УУР А) [29] или топические (будесонид 9 мг/сут.) (УДД 1а, УУР А) [24]. При наличии системных внекишечных проявлений и/или инфильтрата брюшной полости препаратами выбора являются системные ГКС в сочетании с антибиотиками. Рекомендуются раннее (одновременно с ГКС) назначение иммуносупрессоров (АЗА 2-2,5 мг/кг, 6-МП 1,5 мг/кг), а при их непереносимости или неэффективности – метотрексат (25 мг/нед. п/к или в/м 1 раз в неделю) [24]. Эффективность ГКС или комбинированной терапии оценивается через

2-4 недели. При достижении клинической ремиссии (ИАБК \leq 150) начинают снижение дозы ГКС до полной отмены на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами (Табл. 5). Будесонид в дозе 9 мг в течение 8 недель с последующим снижением 3 мг в неделю. Снижение системных ГКС проводят по приведенной ниже схеме. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель [30].

После отмены ГКС поддерживающая терапия проводится тиопуринами (АЗА/6МП) не менее 4 лет (УДД 1а, УУР А) [31,32]. На настоящий момент данных о влиянии массы тела пациента на фармакокинетику и фармакодинамику ГКС не получено [33], поэтому выбор дозы ГКС должен определяться активностью заболевания, но не массой тела пациента.

В случае угрозы септических осложнений могут быть добавлены антибиотики (УДД 5, УУР D) [24].

Таблица 5. Схема снижения дозы системных глюкокортикостероидов при среднетяжелой атаке болезни Крона

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

Для больных с активной БК со стероидорезистентностью, стероидозависимостью или при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3-6 месяцев после отмены кортикостероидов на фоне АЗА/6-МП) показана биологическая терапия в виде индукционного курса (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол или ведолизумаба) [34,35], с последующим переходом на длительное (многолетнее) поддерживающее лечение. Дозы биологических препаратов назначают в соответствии с инструкцией по применению. Отсутствие ответа на биологическую терапию определяется в течение 12 недель (УДД 3, УУР С) [24]. После достижения ремиссии любым из биологических препаратов следует перейти к поддерживающей терапии (с иммуносупрессорами или без них) по схеме, указанной в инструкции по применению [36,37]. Для повышения эффективности лечения инфлик-

симабом рекомендуется комбинировать с иммуносупрессорами. Для адалимумаба и цертолизумаба пэггола целесообразность такой комбинации не доказана. Анти-ФНО препараты демонстрируют сходную эффективность и профиль безопасности, в связи с чем, выбор препарата определяется лечащим врачом. Потеря ответа на анти-ФНО терапию может привести к нарастанию активности заболевания, осложнениям и обсуждению вопроса о хирургическом лечении (УДД 5, УУР D).

Тактика противорецидивной терапии после хирургического лечения описана в «Разделе 4.2.6. Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК».

4.1.4 БК толстой кишки. Лёгкая атака.

При лечении легкой атаки БК толстой кишки может быть эффективен сульфасалазин в дозе 4 г (УДД 1b, УУР A) или пероральный месалазин 4-4,8 г (таблетки, таблетки ММХ, гранулы). Оценка терапевтического эффекта производится через 2-4 недели. При достижении клинической ремиссии (ИАКБ \leq 150) поддерживающая терапия проводится также сульфасалазином 2 г или месалазином 1,5-2 г (не менее 4 лет) [38]. При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится как при среднетяжелой БК (УДД 1a, УУРB).

4.1.5. БК толстой кишки. Среднетяжелая атака.

Показана терапия системными ГКС в сочетании с иммуносупрессорами: для индукции ремиссии применяются преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг перорально (УДД 1a, УУР A). Одновременно назначаются иммуносупрессоры: АЗА (2 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед. п/к или в/м 1 раз в неделю). В случае угрозы септических осложнений показаны антибиотики. Эффективность терапии ГКС оценивают через 2-4 недели. При достижении клинической ремиссии (ИАКБ<150) на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами проводится снижение дозы ГКС до полной отмены (Табл. 5). Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель. Поддерживающая терапия иммуносупрессорами проводится не менее 4 лет (УДД 1a, УУР A) [40].

При развитии стероидорезистентности, стероидозависимости или при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3-6 месяцев после отмены системных ГКС на фоне АЗА/6-МП) показана терапия биологическими препаратами или хирургическое лечение (УДД 1b, УУР A) [41-42].

Тактика противорецидивной терапии после хирургического лечения описана в «Разделе 4.2.6.

Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК».

4.1.6 БК тонкой кишки (кроме терминального илеита). Лёгкая атака.

Препаратом выбора является месалазин с этилцеллюлозным покрытием 4 г/сут., прием которого в этой же дозе продолжается и в качестве поддерживающей терапии не менее 2 лет (УДД 2b, УУР B).

4.1.7 БК тонкой кишки (кроме терминального илеита). Среднетяжелая атака

При таком варианте БК назначаются: преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг (УДД 1a, УУР A) в комбинации с иммуносупрессорами: АЗА (2-2,5 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед. п/к или в/м 1 раз в неделю). При наличии инфильтрата брюшной полости назначаются антибиотики: метронидазол + фторхинолоны парентерально 10-14 дней (УДД 1a, УУР A) [43]. При необходимости назначают нутритивную поддержку (энтеральное или зондовое питание).

При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится иммуносупрессорами в течение не менее 4 лет [44]. Неэффективность терапии ГКС или развитие гормональной зависимости является показанием к назначению биологических препаратов.

Лечение тяжелой атаки описано в разделе 4.1.8, но обязательным дополнением является нутритивная поддержка (энтеральное зондовое питание) [45].

4.1.8 Тяжелая атака БК (любая локализация).

Тяжелая атака БК любой локализации требует проведения интенсивной противовоспалительной терапии в специализированном стационаре.

- При первой атаке лечение следует начинать с системных ГКС (УДД 1a, УУР A) в комбинации с иммуносупрессорами (АЗА (2-2,5 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг, а при непереносимости тиопуринов – метотрексат 25 мг/нед. п/к или в/м) или без них (УДД 1a, УУР A). Внутривенно вводят ГКС (преднизолон 75 мг/сут. или метилпреднизолон 60 мг/сут.) в течение 7-10 дней с последующим переходом на пероральный прием ГКС. Снижение дозы ГКС осуществляется по схеме (Табл. 6). Поддерживающая терапия проводится также как при среднетяжелой БК (см. раздел 4.1.3)
- Для некоторых пациентов с редким рецидивированием заболевания допустимы повторные курсы ГКС терапии в сочетании с иммуносупрессорами [24]
- При отсутствии эффекта от ГКС, развитии стероидорезистентности, стероидозависимости или

при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3-6 месяцев после отмены системных ГКС на фоне тиопуринов) показаны биологические препараты разных групп (анти-ФНО: инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол или анти-интегриновые антитела: ведолизумаб).

- При рецидиве заболевания лечение рекомендуется сразу начинать с биологических препаратов в комбинации с иммуносупрессорами или без них. ГКС назначают только при невозможности применения биологических препаратов (УДД 1а, УУР В) (24).
- Обсуждаются возможности хирургического лечения (УДД 5, УУР D).
- Антибактериальная терапия (УДД 5, УУР D):
 - о 1 линия – метронидазол 1,5 г/сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10-14 дней;
 - о 2 линия – цефалоспорины в/в 7-10 дней [46,47];
 - о 3 линия – рифаксимин в дозе 800-1200 мг в течение 14 дней.

Данные, полученные при проведении систематических обзоров и мета-анализов диктуют необходимость дальнейших исследований для оценки целесообразности применения антибиотиков в лечении БК [48].

- Инфузионная терапия: регидратация, коррекция белково-электролитных нарушений.
- 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).
- Энтеральное питание (зондовое) у истощённых пациентов.
- При достижении клинической ремиссии ГКС в комбинации с тиопуринами дальнейшее лечение (поддерживающая терапия) проводится АЗА/6-МП. В случае ремиссии, достигнутой любым из биологических препаратов, поддерживающее лечение проводится тем же препаратом строго в соответствии с инструкцией к препарату. Инфликсимаб можно комбинировать с АЗА. При невозможности проведения длительной терапии биологическими препаратами профилактика рецидива проводится тиопуринами.

В ряде случаев при тяжёлой острой атаке БК любой локализации может быть назначена ГКС терапия высокими дозами 125 мг, эквивалентной преднизолону парентерально. Данная терапия проводится не более 7 дней с последующим переводом на пероральные ГКС по приведённой выше схеме (Табл. 6) после введения последовательно 100 мг внутривенно в первый день снижения дозы, затем 75 мг, а затем – 50 мг.

Таблица 6. Схема снижения дозы системных глюкокортикостероидов при тяжелой атаке болезни Крона

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 per os)
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

4.1.9 БК с перианальными поражениями

Перианальные проявления при БК часто требуют хирургического лечения, поэтому рассматриваются в Разделе 4.2.5 «Хирургическое лечение перианальной БК».

4.1.10 Отдельные аспекты терапии

При проведении гормональной терапии постепенное снижение дозы стероидов до полной отмены является строго обязательным. Суммарная продолжительность гормональной терапии не должна превышать 12 недель. В период терапии ГКС показан сопутствующий прием препаратов кальция, витамина Д (профилактика остеопороза), ингибиторов протонной помпы, контроль уровня глюкозы крови.

При назначении иммуносупрессоров (АЗА, 6-МП, метотрексата) следует помнить, что их действие, обусловленное терапевтической концентрацией препарата в организме, развивается, в среднем, в течение 3 месяцев – для тиопуринов и 1 месяца – для метотрексата [49]. В период терапии рекомендуется ежемесячный контроль уровня лейкоцитов и печёночных проб.

Перед проведением биологической терапии обязательной является консультация врача-фтизиатра и скрининг на туберкулез (квантифероновый тест, а при невозможности проведения – проба Манту, диаскин-тест). Строгое соблюдение доз и графика введения [50] является обязательным. Нерегулярное введение биологических препаратов повышает риск аллергических реакций и неэффективности лечения.

Биологическую терапию (особенно при назначении инфликсимаба) для большей эффективности необходимо сочетать с иммуносупрессивной (азатиоприн) терапией [51]. Проведение хирургиче-

ского вмешательства на фоне терапии иммуносупрессорами и биологическими препаратами, как правило, не требует изменения противорецидивной терапии.

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.

4.2. Хирургическое лечение болезни Крона

Большинство пациентов с БК в течение жизни переносят хотя бы одно оперативное вмешательство на ЖКТ. Невозможность радикального излечения пациентов с БК нередко приводит к повторным резекциям, увеличивая риск синдрома короткой кишки. Современная тактика хирургического лечения БК направлена на выполнение ограниченных резекций, а при возможности – проведение органосохраняющих вмешательств (стриктуропластика, дилатация стриктур) [52].

4.2.1 Показания к хирургическому лечению БК

Показаниями к оперативному вмешательству при БК служат острые и хронические осложнения, а также неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития [53].

Острые осложнения БК

К ним относят кишечное кровотечение, перфорацию кишки и токсическую дилатацию ободочной кишки.

При кишечном кровотечении экстренное хирургическое вмешательство показано при невозможности стабилизировать гемодинамику пациента, несмотря на переливания эритроцитарной массы и проведения интенсивной гемостатической терапии [54]. Кишечное кровотечение 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. В подобных случаях выполняется резекция пораженного участка кишечника (с наложением анастомоза или без такового) с обязательной интраоперационной энтеро- или колоноскопией [55].

Перфорация тонкой кишки в свободную брюшную

полость является достаточно редким осложнением и обычно возникает либо дистальнее, либо проксимальнее участка кишки с наличием стриктуры. При выявлении угрожающих симптомов (перитонеальные симптомы, свободный газ в брюшной полости, по данным обзорной R-графии) показано экстренное хирургическое вмешательство, которое в подобной ситуации может быть ограничено резекцией пораженного отдела с формированием анастомоза или стомы [56]. В случае экстренной операции следует избегать формирования первичного анастомоза без протекции при помощи двухствольной илеостомы [57].

Перфорация толстой кишки при БК встречается крайне редко. Операцией выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илеостомы.

Токсическая дилатация ободочной кишки является редким осложнением при БК и представляет собой не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки до 6,0 см и более с явлениями интоксикации. К факторам риска токсической дилатации относятся гипокалиемия, гипомagneмизм, подготовка кишки к колоноскопии при помощи осмотических слабительных и прием антидиарейных препаратов. 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). Операцией выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с одноствольной илеостомией.

Хронические осложнения включают стриктуры, инфильтрат брюшной полости, внутренние или наружные кишечные свищи и наличие неоплазии [58].

Неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития

О неэффективности консервативной терапии свидетельствует наличие гормональной зависимости и резистентности (см. Раздел 1.5. «Классификация БК»). Проявлением неадекватной лекарственной терапии является также задержка физического развития, чаще всего возникающая при поражении верхних отделов ЖКТ.

4.2.2 Хирургическое лечение БК тонкой кишки и илеоцекальной зоны

Подобная локализация имеется приблизительно у 1/3 всех пациентов с БК и часто осложняется формированием стриктуры подвздошной кишки или илеоцекального клапана. Операцией выбора является резекция илеоцекального отдела с форми-

рованием илео-асцендоанастомоза [59,60].

При выявлении стриктуры после первого курса консервативного лечения (т. е. применения ГКС) в качестве первого этапа лечения показана резекция пораженного участка кишки, а не повторный курс консервативной (гормональной) терапии.

При наличии активной БК с формированием абсцесса брюшной полости требуется назначение антибиотиков, а также дренирования абсцесса или резекции пораженного участка. Дренирование может осуществляться хирургическим путем или в специализированных центрах и при наличии достаточной квалификации, – путем чревокожного дренирования. Последний вариант может применяться только при отсутствии стриктуры пораженного участка, что определяет необходимость резекции пораженного отдела.

При наличии непротяженных стриктур тощей или подвздошной кишки, включая стриктуры анастомоза после предшествовавшей резекции, альтернативой резекции является выполнение стриктуропластики, позволяющей избежать обширных резекций тонкой кишки. Выполнение данного вмешательства возможно при длине стриктуры не более 10 см. Противопоказаниями к стриктуропластике служат наличие инфильтрата, абсцесса, злокачественных образований в стенке кишки или активное кровотечение и выраженное воспаление пораженного участка.

При отсутствии инфильтрата и абсцесса предпочтительней выполнение хирургического вмешательства на тонкой кишке и илео-цекальной зоне лапароскопическим способом [61,62]. Одномоментное формирование двух анастомозов не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и частоты рецидива заболевания [63]. Предпочтительной методикой формирования анастомоза на тонкой кишке является наложение аппаратного анастомоза по типу «бок-в-бок», что уменьшает вероятность его несостоятельности [64] и последующего развития стриктуры.

4.2.3 Хирургическое лечение БК толстой кишки

Ограниченное поражение толстой кишки при БК (менее трети толстой кишки) не требует колэктомии. В этом случае можно ограничиться резекцией пораженного сегмента с формированием кишечного анастомоза в пределах здоровых тканей [65,66]. При наличии поражения в восходящем отделе ободочной кишки проксимальная граница резекции должна располагаться на уровне средних ободочных сосудов с сохранением последних. Правосторонняя гемиколэктомия показана при выявлении необратимых воспалительных процессов в восходящей и (или) поперечной ободочной

кишке. В этой ситуации также возможно выполнение расширенной правосторонней гемиколэктомии. При левостороннем поражении выполняется резекция левых отделов с формированием колоректального анастомоза, а при вовлечении в воспалительный процесс также и поперечной ободочной кишки возможно формирование асцендоректального анастомоза.

При протяженной БК толстой кишки с тяжелыми клиническими проявлениями, операцией выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с наложением одностольной илеостомы. Дистальную часть толстой кишки возможно не резецировать при условии отсутствия в ней выраженного воспаления и вывести на переднюю брюшную стенку в виде одностольной сигмостомы, либо погрузить ушитый конец под тазовую брюшину.

Альтернативной операцией является колпроктэктомия с формированием концевой одностольной илеостомы. Данное вмешательство выполняется только у пациентов с выраженной активностью воспалительного процесса в прямой кишке или тяжелыми перианальными проявлениями, поскольку делает невозможным дальнейшее восстановление анальной дефекации. При этом, по возможности, следует избегать брюшно-промежностной экстирпации в связи с крайне низкими репаративными возможностями и риском формирования обширных промежностных ран, которые в дальнейшем длительно заживают вторичным натяжением, что инвалидизирует больных и ограничивает их социальную активность.

При отсутствии тяжелых клинических проявлений у пациентов с тотальным поражением толстой кишки при минимальной активности воспалительных изменений в прямой кишке, адекватной функции держания кишечного содержимого и отсутствии перианальных поражений, операцией выбора является колэктомия с формированием илео-ректального анастомоза [67].

Возможность формирования илео-анального резервуарного анастомоза (ИАРА) при БК толстой кишки является спорной в связи с высокой частотой осложнений и частым возникновением показаний к удалению резервуара. В то же время, средняя продолжительность жизни пациентов после формирования ИАРА без постоянной илеостомы достигает 10 лет, что имеет значение для молодых работоспособных пациентов [68]. Основные проблемы, угрожающие пациенту с ИАРА на фоне болезни Крона, это развитие перианальных поражений и болезни Крона тонкокишечного резервуара.

Операция «отключения» транзита кишечного содержимого по толстой кишке путем формирования двустольной илеостомы или колостомы

показана только у крайне истощенных пациентов и у беременных женщин. Данный вид хирургического лечения является временным. Учитывая, что при ЯК отключение пассажа по толстой кишке не является эффективным, необходимо проведение точной дифференциальной диагностики между БК толстой кишки и ЯК.

Все перечисленные хирургические вмешательства возможно безопасно выполнить с использованием лапароскопических технологий [69].

При выявлении непротяженной стриктуры толстой кишки возможно выполнение эндоскопической дилатации [70], однако, данная манипуляция связана с более высоким риском рецидива заболевания по сравнению с резекцией пораженного участка кишечника [71,72]. Выполнение стриктуропластики при стриктурах толстой кишки не рекомендуется.

4.2.4 Хирургическое лечение БК с поражением верхних отделов ЖКТ

Вовлечение в воспалительный процесс участка кишечника проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки часто приводит к формированию множественных стриктур и межкишечных свищей, что обуславливает неблагоприятный прогноз БК. В качестве хирургического лечения возможно формирование обходного анастомоза, стриктуропластика и резекция пораженного участка. Прибегать к формированию обходного тонкокишечного анастомоза следует лишь в исключительных случаях из-за высокого риска развития синдрома избыточного бактериального роста в отключенной части тонкой кишки и малигнизации. Обширные резекции способствуют формированию синдрома короткой тонкой кишки [73]. При наличии единичных или множественных непротяженных стриктур операцией выбора может быть стриктуропластика в различных вариантах [74].

Стриктуры гастродуоденальной зоны (как правило, 12-перстной кишки) поддаются баллонной дилатации. Также эффективным является выполнение стриктуропластики.

4.2.5 Лечение БК с перианальными поражениями (перианальная БК)

Перианальные проявления развиваются у 26-54% больных, страдающих БК [75-77], и чаще встречаются при поражении толстой кишки. Наиболее точными методами диагностики являются МРТ малого таза (с контрастированием), местный осмотр под обезболиванием и, в условиях специализированного центра, УЗИ ректальным датчиком. Фистулография обладает меньшей точностью при диагностике перианальных свищей, чем МРТ.

Целью обследования при перианальных проявлениях БК является, в первую очередь, исключение острого гнойного процесса в параректальной области, требующего срочного хирургического лечения. Подход к хирургическому вмешательству на перианальной области должен быть индивидуален для каждого пациента [78,79].

Перианальные проявления при БК исключают возможность применения салицилатов для поддержания ремиссии и требуют назначения иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) и/или биологических препаратов (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, ведолизумаб) в стандартных дозах. Перианальные проявления БК также требуют назначения метронидазола 0,75 г/сут. и/или ципрофлоксацин 1 г/сут. [80]. Антибиотики назначаются длительно (до 6 мес. или до появления побочных эффектов). Эффективно подключение к терапии метронидазола в виде свечей и мазей.

При наличии трещин анального канала хирургическое вмешательство не рекомендуется, а отдается предпочтение вышеописанной местной консервативной терапии.

Простые свищи, не сопровождающиеся какими-либо симптомами, не требуют хирургического вмешательства. Показано динамическое наблюдение на фоне вышеописанной консервативной терапии. При наличии симптомов возможна ликвидация свища при помощи фистулотомии [81] или его адекватное дренирование при помощи установки латексных дренажей-сетонов. Показанием к установке сетонов в большинстве случаев является вовлечение части сфинктера в свищевой ход. При отсутствии воспаления слизистой оболочки прямой кишки возможно выполнение низведения слизистой-мышечного лоскута прямой кишки с пластикой внутреннего свищевого отверстия [82].

Лечение *сложных свищей* включает установку латексных дренажей-сетонов в комбинации с агрессивной медикаментозной терапией. Учитывая высокую эффективность биологической терапии при надлежащем дренировании сложных свищей, оправдано её раннее назначение (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, ведолизумаб). Тем не менее, сложные перианальные свищи, с высокой частотой приводящие к развитию гнойных осложнений, часто являются показанием к отключению пассажа по толстой кишке путем формирования двустольной илеостомы.

Ректовагинальные свищи в большинстве случаев требуют хирургического вмешательства. Лишь в отдельных ситуациях при наличии низкого свища между прямой кишкой и преддверием влагалища возможно проведение только консервативного

Таблица 7. Шкала эндоскопической активности послеоперационного рецидива болезни Крона по Rutgeerts [88] (при резекции терминального отдела подвздошной кишки или илеоцекальной резекции)

Оценка	Определение
i0	Нет признаков воспаления
i1	≤5 афтозных язв
i2	>5 афтозных язв с нормальной слизистой оболочкой между ними или протяженные участки здоровой слизистой оболочки между более выраженными изъязвлениями или поражения, ограниченные подвздошно-толстокишечным анастомозом
i3	Диффузный афтозный илеит с диффузно-воспаленной слизистой оболочкой
i4	Диффузное воспаление с крупными язвами, «булыжной мостовой» и/или сужением просвета

лечения. В остальных случаях показано оперативное лечение под прикрытием илеостомы. При наличии активного поражения прямой кишки адекватная противовоспалительная терапия до операции увеличивает эффективность вмешательства.

Наиболее неблагоприятным фактором, повышающим вероятность постоянной илеостомы или колостомы, является наличие *стриктуры нижнеампулярного отдела прямой кишки или стеноза анального канала*. В большинстве случаев данные осложнения требуют выполнения проктэктомии или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. В отдельных ситуациях, при отсутствии активного воспаления в вышележащих отделах кишечника, возможно бужирование стриктуры.

4.2.6 Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК

Даже при полном удалении всех макроскопически измененных отделов кишечника, хирургическое вмешательство не приводит к полному исцелению: в течение 5 лет клинически значимый рецидив отмечается у 28-45% пациентов, а в течение 10 лет – у 36-61%, что диктует *необходимость продолжения противорецидивной терапии после операции по поводу БК* [83,84]. К факторам, достоверно повышающим риск послеоперационного рецидива, относятся: курение, две и более резекции кишки в анамнезе, протяженные резекции тонкой кишки в анамнезе (>50 см), перианальные поражения, пенетрирующий фенотип [85].

В зависимости от сочетания факторов риска, а также от эффективности, ранее проводившейся противорецидивной терапии, пациенты после операции должны быть стратифицированы на группы с различным риском послеоперационного рецидива. В группе низкого риска рецидива БК целесообразно назначение месалазина (4 г) или сульфасалазина (4 г). Пациенты из группы промежуточного риска являются кандидатами на проведение терапии азатиоприном (2,0-2,5 мг/кг/сут) или 6-меркаптопурином (1,5 мг/кг/сут.) [86]. Пациентам с высоким риском рецидива целесообразно еще до проведения контрольного эндоскопического

исследования начать курс биологической терапии (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, ведолизумаб) [87].

Противорецидивную терапию рекомендуется начинать через 2 недели после оперативного вмешательства. Спустя 6-12 месяцев всем оперированным пациентам с БК показано проведение контрольного обследования, в первую очередь, эндоскопического (Табл. 7). При невозможности визуализировать зону анастомоза следует констатировать наличие или отсутствие рецидива, основываясь на сочетании данных рентгенологического обследования (как правило, КТ) и неинвазивных маркеров воспаления – С-реактивного белка, фекального кальпротектина и др.

При отсутствии признаков воспаления или обнаружении минимальных (i1 по шкале Rutgeerts) воспалительных изменений проводимая терапия должна быть продолжена. Наличие более выраженных воспалительных изменений (i2-i4) указывает на неэффективность проводимой терапии и должно служить показанием к усилению терапии: подключению иммуносупрессоров у пациентов, ранее их не получавших или к проведению биологической терапии (адалимумабом [89], инфликсимабом [90], цертолизумаба пэголом, ведолизумабом) у пациентов, находящихся на поддерживающей терапии азатиоприном/6-меркаптопурином. В дальнейшем, вне зависимости от характера течения заболевания и клинической манифестации БК, следует не реже 1 раза в 1-3 года выполнять контрольное эндоскопическое исследование, следуя этому же алгоритму выбора противорецидивного средства [91].

5. РЕАБИЛИТАЦИЯ

Специфические меры реабилитации пациентов с БК отсутствуют. Меры медицинской реабилитации направлены на профилактику осложнений консервативной терапии и нежелательных последствий хирургического лечения.

Поскольку в подавляющем большинстве случаев терапия БК сопряжена с применением иммуно-

супрессоров, 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 [92], 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.

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 препарата), 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. Прочие меры профилактики нежелательных явлений, связанных с терапией ГКС и прочими препаратами описаны в разделе 4.1.10.

Мерой реабилитации *оперированных больных* служит надлежащий мониторинг за возможными послеоперационными осложнениями. Помимо осложнений, связанных непосредственно с хирургическим лечением (несостоятельность, стриктуры анастомоза, гнойно-септические осложнения и пр.), к таковым относят: синдром короткой тонкой кишки, мальабсорбцию желчных кислот, кальция, витамина В12 и фолиевой кислоты (с развитием

анемии, не связанной с воспалением и дефицитом железа), синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. 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

Болезнь Крона характеризуется прогрессирующим поражением кишечника. На момент установления диагноза осложнения (стриктуры, свищи) обнаруживаются лишь у 10-20% больных, в то время как в течение 10 лет подобные осложнения развиваются у >90% пациентов. В течение 10 лет хирургическое вмешательство в связи с осложнениями и/или неэффективностью консервативной терапии выполняется у половины пациентов с БК, а у 35-60% в течение 10 лет после операции развивается рецидив заболевания. Гормональная зависимость при БК в течение 10 лет хотя бы раз констатируется у 30% больных [93].

В связи с прогрессирующим характером заболевания пациенты, страдающие БК, должны получать постоянную (пожизненную терапию) и проходить регулярный (пожизненный) мониторинг активности заболевания. Контроль активности заболевания позволяют не только инструментальные методы исследования, но и лабораторные методы анализа маркеров воспаления, в первую очередь, уровня фекального кальпротектина, концентрация которого в стуле коррелирует со степенью язвенного поражения ЖКТ.

Периодичность и объем диспансерного наблюдения определяется индивидуально, но у большинства пациентов целесообразно:

- Каждые 3 месяца выполнять исследование уровня С-реактивного белка высокочувствительным методом, а также исследование уровня фекального кальпротектина;
- Каждые 3 месяца (а у пациентов, получающих иммуносупрессоры – ежемесячно) выполнять общий анализ крови;
- Каждые 6 месяцев выполнять УЗИ кишечника (при доступности экспертного исследования);
- Ежегодно выполнять рентгенологическое или МР-исследование кишечника для исключения стриктурирующих и иных осложнений;
- Ежегодно выполнять местный осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки для исключения перианальных осложнений, а также УЗИ ректальным датчиком (при доступности экспертного исследования).

Рутинное (ежегодное) эндоскопическое исследование при отсутствии клинических показаний (сомнений в диагнозе, необходимости исключения сопутствующих состояний, нарастания клинических проявлений, подозрений на осложнения) в большинстве случаев не требуется. При отсутствии показаний, связанных с болезнью Крона, периодичность (илео) колоноскопии определяется клиническими рекомендациями по раннему выявлению злокачественных новообразований толстой кишки. В то же время, при динамическом нарастании уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка, фекального кальпротектина) рекомендуется выполнять (илео) колоноскопию для оценки активности заболевания. Наконец, особенностью диспансерного учета пациентов, подвергшихся резекции участка кишечника по поводу болезни Крона, является обязательное проведение контрольного эндоскопического исследования через 6 месяцев после операции.

Особенности диспансерного наблюдения за пациентами, получающими иммуносупрессоры и/или биологические препараты (мониторинг оппортунистических инфекций и иных осложнений) описаны в разделе 5.

Прогностически неблагоприятными факторами при БК являются курение, дебют заболевания в детском возрасте, перианальные поражения, пенетрирующий фенотип заболевания и распространенное поражение тонкой кишки. С пациентом-курильщиком в обязательном порядке должна быть проведена беседа о необходимости прекращения табакокурения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sandborn W.J., Feagan B.G., Hanauer S.B., Lochs H., Löfberg R., Modigliani R. et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. – 2002; 122: 512-30.
2. Reinisch W., Rutgeerts P., Panaccione R., D'Haens G., Thakkar R., Yu A. Identifying appropriate dichotomizing points for SES-CD to predict long-term clinical remission for adalimumab – treated patients with Crohn's disease. *J. Crohns Colitis*. – 2010; 4: P045
3. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. Миклош. – 2008.
4. Khor B., Gardet A., Xavier R.J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. – 2011; 474: 307-17.
5. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л. ГЭОТАР

Медиа. – 2008. – 754 с.

6. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. – 2011; 140: 1785-94.
7. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott I.D., Bernstein C.N., Brant S.R. 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.
8. Cosnes J., Cattan S., Blain A., Beaugerie L., Carbonnel F., Parc R. et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2002; 8: 244-50.
9. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. Фарматека. – 2009. – № 13. – с. 38-44.
10. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W., Kern F. Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976. – Mar; 70 (3): 439-44.
11. Horsthuis K., Bipat S., Bennink R.J., Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: metaanalysis of prospective studies. *Radiology*. – 2008; 247 (1): 64-79.
12. Чашкова Е.Ю., Владимирова А.А., Неустроев В.Г. и соавт. Воспалительные заболевания толстой кишки – аспекты диагностики. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 4-2. – с. 209-221.
13. Lennard-Jones J.E. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1989; 170: 2-6.
14. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Фарматека. – 2011. – № 15. – с. 44-49.
15. Issa M., Ananthakrishnan A.N., Binion D.G. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2008; 14: 1432-42.
16. 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.
17. Воробьев Г.И., Орлова Л.П., Самсонова Т.В., Капуллер Л.Л., Михайлова Т.Л., Халиф И.Л. Возможности ультразвукового исследования в диагностике болезни Крона. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 1. – с. 29-36.
18. Cheifetz A.S., Kornbluth A.A., Legnani P. et al. the risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am. J.*

Gastroenterol. – 2006; 101: 2218-22.

19. Spada C., Riccioni M.E., Costamagna G. Patients with known small bowel stricture or with symptoms of small bowel obstruction secondary to Crohn's disease should not perform video capsule endoscopy without previously tested for small bowel patency. *Am. J. Gastroenterol.* – 2007; 102: 1542-3.

20. Spada C., Shah S.K., Riccioni M.E. et al. Video capsule endoscopy in patients with known or suspected small bowel stricture previously tested with the dissolving patency capsule. *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007; 42: 576-82.

21. Тертычный А.С., Андреев А.И., Гебоэс К. Современные подходы к морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопических биопсий. *Архивпатологии.* – 2011. – т. 73. – №1. – с. 40-47.

22. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology.* – 1999; 116 (6): 1461-3.

23. Корнеева О.И., Ивашкин В.Т. Антибиотико-ассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2007. – т. 17. – № 3. – с. 65-71.

24. Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2010; 4, 28-58.

25. Carter M.J., Lobo A.J., Travis S.P. IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* – 2004; 53 (Suppl 5): V1-V16.

26. Simms L., Steinhart A.H. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2001: CD002913.

27. Tay G.S., Binion D.G., Eastwood D., Otterson M.F. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery.* – 2003; 34: 565-72 discussion 572-3.97.

28. Steinhart A.H., Ewe K., Griffiths A.M., Modigliani R., Thomsen O.O. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003 (4): CD000301.

29. Benchimol E.I., Seow C.H., Steinhart A.H., Griffiths A.M. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008; 2: CD006792.

30. Ho G.T., Chiam P., Drummond H., Loane J., Arnott I.D., Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of

a 5-year UK inception cohort. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006; 24: 319-30.

31. Lémann M., Mary J.Y., Duclos B. et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* – 2006; 130: 1054-61.

32. Sandborn W., Sutherland L., Pearson D. et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000 (2): CD000545.

33. Frey B.M., Frey F.J. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin. Pharmacokinet.* – 1990 Aug; 19 (2): 126-46.

34. Sandborn W.J., Feagan B., Radford-Smith G. et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut.* – 2004; 53: 1485-93.

35. Feagan B., Sandborn W.J., Baker J.P. et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005; 21: 373-84.

36. Pearson D.C., May G.R., Fick G.R., Sutherland L.R. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000 (2): CD000067.

37. Prefontaine E., Sutherland L.R., MacDonald J.K. et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009; 1: CD000067.

38. Bresci G., Petrucci A., Banti S. 5-aminosalicylic acid in the prevention of relapses of Crohn's disease in remission: a longterm study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* – 1991; 11: 200-2.

39. Lémann M., Mary J.Y., Duclos B., et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* – 2006; 130: 1054-61.

40. Malchow H., Ewe K., Brandes J.W. et al. European co-operative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology.* – 1984; 86: 249-66.

41. Colombel J.F., Rutgeerts P., Reinisch W. et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut.* – 2008; 57 Suppl. II: A1.

42. Behm B.W., Bickston S.J. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009; 1: CD006893.

43. Alfadhli A.A., McDonald J.W., Feagan B.G. Methotrexate for induction of remission in refractory

Crohn's disease (Cochrane Review). Cochrane Database Syst. Rev. – 2003 (1): CD003459.

44. Candy S., Wright J., Gerber M. et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut*. – 1995; 37: 674-9.

45. D'Haens G., Baert F., van Assche G. et al. Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. – 2008; 371: 660-7.

46. 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.

47. 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.

48. Khan K.J., Ullman T.A., Ford A.C. et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. – 2011; 106: 661-73.

49. Scand J. *Gastroenterol. Suppl*. – 1998; 225: 92-9. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. Sandborn WJ.

50. Rutgeerts P., Feagan B.G., Lichtenstein G.R. et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. – 2004; 126: 402-13.

51. Colombel J.F., Rutgeerts P., Reinisch W. et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut*. – 2008; 57 Suppl. II: A1.

52. Strong S.A., Koltun W.A., Hyman N.H., Buie W.D. Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the surgical management of Crohn's disease. *Dis. Colon Rectum*. – 2007; 50: 1735-46.

53. Справочник по колопроктологии под редакцией проф. Шельгина Ю.А., проф. Благодарного Л.А. «Литтерра». – 2012. – с. 460-522.

54. Хачатурова Э.А., Ерошкина Т.Д., Блинова О.В. и соавт. Коррекция нарушений метаболизма в раннем послеоперационном периоде при тяжелых формах неспецифического язвенного колита и болезни Крона. «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии». – 2003. – т. 8. – № 4. – с. 63-68.

55. Korzenik J.R. Massive lower gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. *Curr. Treat Options*

Gastroenterol. – 2000; 3: 211-6.

56. Bundred N.J., Dixon J.M., Lumsden A.B., Gilmour H.M., Davies G.C. Free perforation in Crohn's colitis. A ten-year review. *Dis. Colon Rectum*. – 1985; 28: 35-7.

57. Werbin N., Haddad R., Greenberg R., Karin E., Skornick Y. Free perforation in Crohn's disease. *Isr. Med. Assoc. J*. – 2003; 5: 175-7.

58. Papi C., Festa V., Fagnani C., Stazi A., Antonelli G., Moretti A. et al. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. *Dig. Liver Dis*. – 2005; 37: 247-53.

59. Poggioli G., Stocchi L., Laureti S., Selleri S., Marra C., Magalotti C. et al. Conservative surgical management of terminal ileitis: side-to-side enterocolic anastomosis. *Dis Colon Rectum*. – 1997; 40: 234-7.

60. Melton G.B., Fazio V.W., Kiran R.P., He J., Lavery I.C., Shen B. et al. Long-term outcomes with ileal pouch-anal anastomosis and Crohn's disease: pouch retention and implications of delayed diagnosis. *Ann. Surg*. – 2008; 248: 608-16.

61. Варданян А.В., Кашников В.Н., Болихов К.В., Халиф И.Л. Лапароскопическая илеостомия при болезни Крона. Журнал «Колопроктология». – 2011. – №3 (37). – с. 20-23.

62. Воробьев Г.И., Болихов К.В., Варданян А.В. Место лапароскопической илеостомии в лечении болезни Крона толстой кишки (обзор литературы). Колопроктология. – 2009. – №3 (29). – с. 52-58.

63. Sagar P.M., Dozois R.R., Wolff B.G. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Dis. Colon Rectum*. – 1996; 39: 893-8.

64. Simillis C., Purkayastha S., Yamamoto T., Strong S.A., Darzi A.W., Tekkis P.P. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis. Colon Rectum*. – 2007; 50 (10): 1674-87.

65. Stocchi L., Milsom J.W., Fazio V.W. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: follow-up of a prospective randomized trial. *Surgery*. – 2008; 144: 622-7.

66. Tekkis P.P., Purkayastha S., Lanitis S., Athanasiou T., Heriot A.G., Orchard T.R. et al. A comparison of segmental vs. subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. – 2006; 8: 82-90.

67. Vorobiev G.I., Bolikhov K.V., Romanov R.I., Vardanyan A.V., Laparoscopic ileostomy as the stage of surgical treatment complicated Crohn's disease of the colon. *Proktologia*. – 2008, 9, p. 145.

68. Byrne C.M., Solomon M.J., Young J.M., Selby W., Harrison J.D. Patient preferences between surgical and medical treatment in Crohn's disease. *Dis. Colon*

Rectum. – 2007; 50: 586-97.

69. Воробьев Г.И., Михайлова Т.Л., Болихов К.В., Варданыан А.В. Эффективность илеостомии в лечении пациентов с тяжелой формой болезни Крона толстой кишки. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии» (Василенковские чтения). – М., 2010. – с. 34.

70. Tichansky D., Cagir B., Yoo E., Marcus S.M., Fry R.D. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. – 2000; 43: 911-9.

71. Reese G.E., Purkayastha S., Tilney H.S., von Roon A., Yamamoto T., Tekkis P.P. Strictureplasty vs. resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis*. – 2007; 9: 686-94.

72. Yamamoto T., Fazio V.W., Tekkis P.P. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis. Colon Rectum*. – 2007; 50: 1968-86.

73. Caprilli R., Gassull M.A., Escher J.C. et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*. – 2006; 55 Suppl 1: i36-58.

74. Dietz D.W., Laureti S., Strong S.A., Hull T.L., Church J., Remzi F.H. et al. Safety and longterm efficacy of strictureplasty in 314 patients with obstructing small bowel Crohn's disease. *J. Am. Coll. Surg*. – 2001; 192: 330-7.

75. Щукина О.Б. Перианальная болезнь Крона: диагностика и медикаментозная терапия. *Фарматека*. – 2008. – № 13. – с. 22-30.

76. Keighley M.R., Allan R.N. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int. J. Colorectal Dis*. – 1986; 1: 104-7.

77. Tang L.Y., Rawsthorne P., Bernstein C.N. Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. – 2006; 4: 1130-4.

78. Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Кашников В.Н., Болихов К.В., Варданыан А.В. Илеостомия в лечении болезни Крона толстой кишки с перианальными поражениями. «Колопроктология». – 2011. – №3 (37). – с. 133.

79. Vardanyan A.V., Khalif I.L., Kashnicov V.N., Mikhailova T.L., Bolikhov K.V. Ileostomy effectiveness in the treatment of the patients with the severe form of perianal Crohn's disease. *Falk Symposium* 179, September 30 – October 1, 2011. Brussel, Belgium, p. 56.

80. Prantera C., Zannoni F., Scribano M.L. et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am. J. Gastroenterol*. – 1996; 91: 328-32.

81. van Dongen L.M., Lubbers E.J.C. Perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Arch. Surg*. – 1986; 121: 1187-90.

82. Yamamoto T., Allan R.N., Keighley M.R. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J. Surg*. – 2000; 24: 1258-62.

83. Rutgeerts P., Geboes K., Vantrappen G., Beyls J., Kerremans R., Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. – 1990; 99: 956-63.

84. Loftus Jr.E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. – 2004; 126 (6): 1504-17.

85. Головенко А.О., Халиф И.Л., Головенко О.В. Профилактика послеоперационных рецидивов болезни Крона. *Колопроктология*. – 2012. – №4. – с. 40-48.

86. Peyrin-Biroulet L. et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. – 2009. 104 (8): p. 2089-96.

87. Regueiro M., Schraut W., Baidoo L., Kip K.E., Sepulveda A.R., Pesci M. et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. – 2009; 136: 441-50.

88. Terdiman J.P. Prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. – 2008. 6 (6): p. 616-20.

89. Papamichael K. et al., Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *J. Crohns Colitis*. – 2012. 6 (9): p. 924-31.

90. Regueiro M. et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. – 2009. 136 (2): p. 441-50 e1; quiz 716.

91. Loly C., Belaiche J., Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol*. – 2008; 43: 948-54.

92. Rahier J.F. et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis*. – 2009. 3 (2): p. 47-91.

93. Frosli K.F., Jahnsen J., Moum B.A., Vatn M.H. Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. – 2007; 133: 412-22.

94. Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2010; 4, 7-27.

Приложение 1. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества			
1	Проводилась ли илеоколоноскопия в течение госпитализации или в течение 6 мес. до госпитализации?	5	D
2	В случае отсутствия эффекта от системной глюкокортикостероидной терапии, внесена ли в диагноз «гормональная резистентность»?	5	D
3	В случае развития обострения заболевания на фоне снижения дозы системных глюкокортикостероидов или в течение 3 месяцев после их отмены, внесена ли в диагноз «гормональная зависимость»?	5	D
4	Выполнена ли больному КТ-энтерография или МР-энтерография или исследование пассажа бариевой взвеси по ЖКТ или экспертная ультрасонография тонкой кишки?	5	D
5	Проводилась ли биопсия слизистой оболочки кишечника при установлении диагноза?	5	D
6	Проводилось ли пальцевое исследование прямой кишки?	5	D
7	В случае выявления воспалительного инфильтрата брюшной полости или внекишечных проявлений заболевания, назначены ли системные глюкокортикостероиды или генно-инженерные анти-ФНО-препараты?	1a	A
8	Назначены ли больному препараты 5-аминосалициловой кислоты или иммуносупрессоры или генно-инженерные анти-ФНО-препараты в качестве поддерживающей терапии?	1a	A
9	В случае назначения системных глюкокортикостероидов, содержит ли выписной эпикриз рекомендации по полной постепенной отмене системных глюкокортикостероидов?	1a	A
10	Содержит ли выписной эпикриз информацию о необходимости отказа от курения у пациентов-курильщиков?	3a	B
11	В случае выявления наружных кишечных свищей, свищей с полыми органами, межкишечных свищей, стриктуры кишечника и перианальных проявлений болезни Крона проведена ли консультация больного хирургом (колопроктологом) для решения вопроса о хирургическом лечении?	5	D
Временные критерии качества			
12	Сформулирован ли клинический диагноз в течение 3 суток с момента поступления?	5	D
13	Выполнялась ли обзорная рентгенография органов брюшной полости при наличии клинических признаков кишечной непроходимости в течение 2 часов с момента поступления?	5	D
Результативные критерии качества			
14	На фоне лечения достигнуто клиническое улучшение (уменьшение болевого синдрома, уменьшение частоты стула) на момент выписки из стационара?	5	D
Дополнительные критерии качества			
15	Удовлетворен ли пациент результатами лечения?	5	D

Приложение 2. Шкалы оценки тяжести болезни Крона

Таблица 8. Тяжесть атаки по критериям Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России

Критерий	Степень тяжести атаки		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Средняя частота стула/сутки за последние 3 дня	менее 4	4-6	7 и более
Боль в животе	отсутствует или незначительная	умеренная	сильная
Лихорадка, °С	отсутствует	< 38°	> 38°
Тахикардия	отсутствует	< 90 уд. в 1 мин.	> 90 уд. в 1 мин.
Снижение массы тела	отсутствует	< 5%	5% и более
Гемоглобин	> 100 г/л	90-100 г/л	< 90 г/л
СОЭ	норма	< 30 мм/час	> 30 мм/час
Лейкоцитоз	отсутствует	умеренный	высокий с изменением формулы
СРБ	норма	< 10 г/л	> 10 г/л
Гипопротеинемия	отсутствует	незначительная	выраженная
Внекишечные проявления (любые)	нет	есть	есть
Кишечные осложнения (любые)	нет	есть	есть

Таблица 9. Тяжесть атаки БК по индексу активности БК (CDAI; индекс Беста)

Критерий	Система подсчета	Коэффициент	Сумма баллов
Частота жидкого или кашицеобразного стула	Учитывается сумма дефекаций за последние 7 дней	× 2	=
Боль в животе 0 – отсутствие 1 – слабая 2 – умеренная 3 – сильная	Учитывается сумма баллов за 7 дней	× 5	=
Общее самочувствие 0 – хорошее 1 – удовлетворительное 2 – плохое 3 – очень плохое 4 – ужасное	Учитывается сумма баллов за 7 дней	× 7	=
Другие симптомы (внекишечные или кишечные осложнения) – артрит или артралгия – ирит или увеит – узловатая эритема – гангренозная пиодермия – афтозный стоматит – анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) – другие свищи	Наличие каждого из перечисленных осложнений добавляет 1 балл	× 20	=
Лихорадка ≥ 37,5	Учитывается сумма эпизодов лихорадки за 7 дней	× 20	=
Применение лоперамида (других опиатов) для купирования диареи 0 – нет 1 – да		× 30	=
Напряжение мышц живота (или пальпируемый инфильтрат) 0 – отсутствует 2 – сомнительно 5 – отчетливо	Оценка производится однократно в момент осмотра	× 10	=

Критерий	Система подсчета	Коэффициент	Сумма баллов
Гематокрит 47 минус показатель больного (М) 42 минус показатель больного (Ж)	Учитывается разница между нормальным уровнем и показателем больного (с учетом знака «+» или «-»)	× 6	=
Масса тела в кг	1 – (фактическая масса: идеальная масса)	× 100	=
Итого			Общее число баллов
< 150 баллов – неактивная БК (клиническая ремиссия), 150-300 баллов – легкая атака, 301-450 баллов – среднетяжелая атака, > 450 – тяжелая атака.			

Таблица 10. Индекс Харви-Брэдишоу

Симптом	Тяжесть	Оценка
Общее самочувствие	Хорошее	0
	Немного ниже среднего	1
	Плохое	2
	Очень плохое	3
	Ужасное	4
Боль в животе	Нет	0
	Слабая	1
	Умеренная	2
	Сильная	3
Диарея		1 балл для каждой дефекации жидким стулом за сутки
Инфильтрат брюшной полости	Нет	0
	Наличие сомнительно	1
	Наличие	2
	Наличие при напряжении мышц брюшной стенки	3
Осложнения	Артралгия, увеит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит, анальная трещина, новый свищ или абсцесс	По 1 балла за каждое осложнение
Сумма ≤ 4 – ремиссия, 5-6 – легкая атака, 7-8 – среднетяжелая атака, ≥ 9 – тяжелая атака		