



ISSN (print) 2073-7556
ISSN (online) 2686-7303

К О Л О П Р О К Т О Л О Г И Я

рецензируемый научно-практический
медицинский журнал

Russian Journal of Coloproctology
KOLOPROKTOLOGIA

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal

2023

Том
vol. 22, № 1

www.ruproctology.com

www.new.gnck.ru
www.akr-online.ru



СТЕЛАРА® – баланс эффективности системного биологического препарата и безопасности как у селективного

Скорость наступления эффекта

Уменьшение боли в животе и частоты дефекаций уже на 1-й неделе терапии препаратом Стелара® у пациентов с болезнью Крона¹ и уменьшение частоты дефекаций на 1-й неделе терапии при язвенном колите^{2,3}

Долгосрочная клиническая ремиссия

3 из 4 пациентов на терапии препаратом Стелара® сохраняют ремиссию в течение не менее 3 лет при болезни Крона⁴ и в течение не менее 2 лет при язвенном колите⁵

Благоприятный профиль безопасности

Профиль безопасности устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулёза, и малигнизации сопоставим с плацебо и препаратами селективного механизма действия⁶

Самая высокая выживаемость терапии

Стелара® демонстрирует самую высокую выживаемость терапии по сравнению с другими ГИБП при болезни Крона в любой линии – 75% пациентов за 2 года наблюдения остаются на терапии^{7,8}

Препарат Стелара® входит в российские и международные клинические рекомендации для терапии 1-й и 2-й линий БК и ЯК⁹⁻¹²

Приглашаем Вас посетить онлайн-ресурс для профессионального развития специалистов сферы здравоохранения www.JanssenMedicalCloud.ru

БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.
1. Sandborn WJ, et al. 2017 WCOG Poster Abstract P2145 (v1.0). 2. Sands BE, et al. Данные представлены на UEGW 2019, г. Барселона, Испания (постерная презентация P1089). 3. Sands BE, et al. Early Improvement After Intravenous Ustekinumab Induction in Patients With Ulcerative Colitis: Results From the UNIFI Induction Trial. *The American Journal of Gastroenterology*, October 2019; 114: S404. DOI: 10.14309/ajg.0000592292.98724.20. 4. Hanauer S, et al. IM-UNIT3 3 Year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J. Crohns Colitis*, 2019 Jun; 3, pii: j1110. DOI: 10.1093/ecco-ijc/jjz110. Epub ahead of print. 5. Sands B, et al. EFFICACY OF USTEKINUMAB FOR ULCERATIVE COLITIS IN BIOLOGIC NA-VE, BIOLOGIC NON-FAILURE, AND BIOLOGIC FAILURE POPULATIONS THROUGH 2 YEARS: UNIFI LONG-TERM EXTENSION. *Gastroenterology*, 158 (8): S-1203-S-1204. DOI: 10.1016/S0016-5085(20)33672-8. Adapted from Panaccione, et al. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2020; Epub, 21 OCT. DOI: 10.1111/apt.16119. 7. Ko Y, et al. Presentation at ECCO 2020; P361. 8. Lasa JS, Olivera EA, Danese S, Peyrin-Bidrot L. Efficacy and safety of biologics for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2022, Feb; 7(2): 161–170. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0. Epub. 2021 Nov 29. PMID: 34856198. 9. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых / МЗ РФ, 2020. URL: https://cm.mindzdrav.gov.ru/schema/176_1 (дата обращения: 06.11.2021). 10. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита у взрослых / МЗ РФ, 2020. URL: https://cm.mindzdrav.gov.ru/recomend/193_1 (дата обращения: 06.11.2021). 11. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease. *Medical Treatment. J. Crohns Colitis*, 2020, Jan; 1(1): 4–22. DOI: 10.1093/ecco-ijc/jjz180. PMID: 31711158. 12. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis. *Medical Treatment. Journal of Crohns Colitis*, January 2022, Vol. 16, Issue 1, P. 2–17. URL: <https://doi.org/10.1093/ecco-ijc/jjz178>.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА®, ЛП-001104, ЛСР-006465/09

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Стелара®. Перед применением ознакомьтесь с полной версией инструкции по применению. Регистрационный номер – ЛП-001104, ЛСР-006465/09. Торговое наименование препарата – Стелара®. Международное непатентованное наименование – устекинумаб. Лекарственная форма – раствор для подкожного введения. Показания к применению. **Бляшечный псориаз.** Препарат Стелара® показан для лечения бляшечного псориаза средней или тяжелой степени у взрослых пациентов при отсутствии ответа или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии, в том числе циклоспорина, метотрексата или ПУВА-терапии (псорален и ультрафиолет А). **Бляшечный псориаз у детей.** Препарат Стелара® показан для лечения бляшечного псориаза средней или тяжелой степени у детей и подростков в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа или непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. **Псориазительный артрит.** Лечение взрослых пациентов с активным псориазительным артритом (ПсА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при отсутствии адекватного ответа на предыдущую стандартную терапию. **Псориазительный артрит у детей.** Лечение детей в возрасте 5 лет и старше с активным ювенильным псориазительным артритом. Препарат Стелара® может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. **Болезнь Крона.** Лечение взрослых пациентов с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной терапии или терапии ингибиторами ФНО, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Язвенный колит.** Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной и тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 6 лет (по показанию «бляшечный псориаз»), до 5 лет (по показанию «псориазительный артрит»), до 18 лет (по показаниям «болезнь Крона» и «язвенный колит»); беременность и период грудного вскармливания; серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез, злокачественные новообразования, С осторожностью. Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст (≥65 лет). **Способ применения и дозы.** Препарат Стелара® – раствор для подкожного введения – предназначен для подкожных инъекций. **Взрослые пациенты. Бляшечный псориаз.** Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Коррекция дозы. Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования неэффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель. Возобновление лечения. Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективным и безопасным. **Псориазительный артрит.** Рекомендованная доза: 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. **Болезнь Крона и язвенный колит.** Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, индукционное введение внутривенного введения препарата Стелара® – концентрат для приготовления раствора для инфузий – в дозе, рассчитанной на основании массы тела, с последующим подкожным введением дозы 90 мг через 8 недель (первое подкожное введение) и 1 раз каждые 12 недель в дальнейшем. Подробная информация о внутривенном введении препарата Стелара® указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара®, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Пациенты, у которых через 8 недель после первого подкожного введения не удалось получить достаточный ответ, в это время могут получить вторую подкожную инъекцию. У пациентов с потерей ответа при введении 1 раз в 12 недель положительный результат может быть получен при увеличении частоты введения до 1 раза в 8 недель. В дальнейшем препарат пациентом можно вводить 1 раз в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации. При прерывании терапии болезни Крона или язвенного колита возобновление её посредством подкожных инъекций каждые

предназначено для специалистов сферы здравоохранения

8 недель является безопасным и эффективным. **Дети (6 лет и старше). Бляшечный псориаз.** Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента. При массе тела менее 60 кг рекомендованная доза составляет 0,75 мг/кг, от 60 кг до 100 кг – 45 мг, при массе тела более 100 кг – 90 мг. Для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с массой тела менее 60 кг составляет 0,75 мг/кг. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с массой тела 60 кг и более составляет 45 мг. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с сопутствующим бляшечным псориазом средней или тяжелой степени и массой тела более 100 кг составляет 90 мг. Детям препарат применяется в условиях стационара. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Дети (5 лет и старше). Псориазительный артрит.** Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с массой тела менее 60 кг составляет 0,75 мг/кг. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с массой тела 60 кг и более составляет 45 мг. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с сопутствующим бляшечным псориазом средней или тяжелой степени и массой тела более 100 кг составляет 90 мг. Детям препарат применяется в условиях стационара. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Побочное действие.** Инфекции и инвазии (инфекции верхних дыхательных путей, знофарингит, синусит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции), нарушения со стороны нервной системы (депрессия), нарушения со стороны нервной системы (головнокружение, головная боль), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (оросрафрингальная боль, заложенность носа), нарушения со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота), нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (зуд, акне), нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани (боль в спине, миалгия, артралгия), общие нарушения и реакции в месте введения препарата (усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, реакции в месте введения (в том числе кровотоечение, гематома, уплотнение, припухлость и зуд), астенция). **Пострегистрационные сообщения.** Нарушения со стороны иммунной системы (реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница), серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактические и ангионевротический отек), инфекции и инвазии (инфекции нижних отделов дыхательных путей), нарушения со стороны нервной системы (паралич лицевого нерва), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (аллергический альвеолит, зооинфекционная пневмония, организуемая пневмония), нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (пустулезный псориаз, шелушение кожи, эритродермический синдром, эксфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит). **Особые указания. Инфекции.** Препарат Стелара® является селективным иммуносупрессантом и потенциально может увеличивать риск возникновения инфекций и реактивации латентных инфекций. В ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат Стелара®, наблюдались случаи возникновения серьезных бактериальных и вирусных инфекций. Препарат Стелара® не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Следует с осторожностью применять препарат Стелара® у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. **Злокачественные новообразования.** Препараты-иммуносупрессанты могут способствовать увеличению риска развития злокачественных новообразований. У некоторых пациентов, получавших препарат Стелара® в рамках клинических исследований, наблюдались развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Стелара® пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Стелара® у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакции гиперчувствительности.** В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактикую и ангионевротический отек. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные вакцины одновременно с препаратом Стелара®. **Сопутствующая иммуносупрессивная терапия.** В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара® с иммуносупрессантами или с кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара®, **Иммуногенность.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний, не установлены.

Дата выпуска: февраль, 2023 CP-347498

На правах рекламы



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация колопроктологов России»



КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

том 22, № 1, 2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«АССОЦИАЦИЯ КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ»

Выходит один раз в три месяца. Основан в 2002 году.

Адрес редакции и издателя-учредителя:

ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423

Тел./факс: (499) 199-00-68

E-mail: proctologia@mail.ru

koloproktologia@akr-online.ru

САЙТ ЖУРНАЛА:

www.ruproctology.com

АРХИВ ЖУРНАЛА:

www.new.gnck.ru

www.akr-online.ru

<https://doi.org/10.33878/2073-7556>

Электронная версия журнала также представлена
на сайте научной электронной библиотеки по адресу:
<http://elibrary.ru/>

Ответственный секретарь:

Рыбаков Е.Г.

E-mail: proctologia@mail.ru

Зав. редакцией и выпускающий редактор:

Поликарпова Е.Е.

Тел.: (499) 199-00-68

Журнал зарегистрирован федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций

Регистрационное удостоверение

ПИ № 77-14097

Подписной индекс:

АО «Почта России» — ПП715

ООО «Урал-Пресс Округ» — 80978

для индивидуальных подписчиков

Журнал индексируется:

— SCOPUS

— Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

— Russian Science Citation Index (RSCI)

на платформе Web of Science

При размещении рекламы редакция руководствуется
рекламной политикой

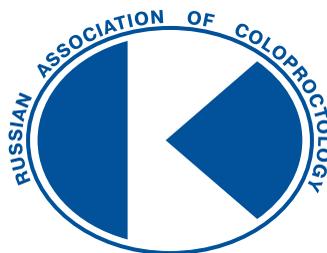
Подписано в печать 27.02.2023

Тираж 1000 экз. Заказ № 11

Отпечатано в ИП Ершов И.А.

Москва, Авиамоторная улица, д. 59

Информация о стоимости экз. — «Свободная цена»



Russian Journal of Coloproctology
KOLOPROKTOLOGIA
vol. 22, № 1, 2023

RUSSIAN ASSOCIATION OF COLOPROCTOLOGY

ISSN 2073-7556

Quarterly since 2002 year

EDITORIAL OFFICE

Salyama Adilya St., 2, Moscow, Russia, 123423

Phone & fax: +7 (499) 199-00-68

E-mail: proctologia@mail.ru
koloproktologia@akr-online.ru

<https://doi.org/10.33878/2073-7556>

<http://www.ruproctology.com>

<http://www.akr-online.ru>

<http://www.new.gnck.ru>

Responsible for the issue:

Doctor of Medical Sciences Alexey S. Tsukanov,
Candidate of Medical Sciences Dmitry Yu. Pikunov

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Certificate of registration PI

no. 77-14097

Subscription index:

AO «Pochta Rossii» — PP715

OOO «Ural-Press Okrug» — 80978

The journal is presented in the following research databases:

- SCOPUS
- Russian Science Citation Index (RSCI), integrated in Web of Science

When placing ads, the editorial Board of the journal is guided by the advertising policy

Signed to the press on 27.02.2023

Circulation 1000 copies

Printed by I.A. Ershov

Information about the cost of a copy — free price

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ»

Главный редактор

Шельгин Ю.А., д.м.н., профессор, академик РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Ачкасов С.И., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Papis Y., профессор, Université Paris VII (Париж, Франция)

Ответственный секретарь

Рыбаков Е.Г., д.м.н., профессор РАН, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Благодарный Л.А., д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)

Головнев О.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)

Григорьев Е.Г., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, Россия)

Грошили В.С., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Имянитов Е.Н., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.И. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Карачун А.М., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Карпунин О.Ю., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

Морозов Д.А., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

Муравьев А.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ставрополь, Россия)

Омельяновский В.В., д.м.н., профессор, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (Москва, Россия)

Поддубный И.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Половинкин В.В., д.м.н., профессор, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краснодар, Россия)

Поляков А.В., д.б.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (Москва, Россия)

Разумовский А.Ю., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Тимербулатов В.М., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)

Фролов С.А., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Цуканов А.С., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Чиссов В.И., д.м.н., профессор, академик РАН, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

Dziki A., профессор, Medical University of Lodz (Лодзь, Польша)

Haboubi N., профессор, University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust (Манчестер, Великобритания)

Mroczkowski P., профессор, руководитель клиники общей, висцеральной и онкологической хирургии, DRK-Kliniken Nordhessen Gemeinnützige GmbH, Standort Wehlheiden (Кассель, Германия)

Romano G., профессор, National Cancer Institute G. Pascale (Неаполь, Италия)

Santoro G., профессор, University of Padua (Тревизо, Италия)

Szczepkowski M., профессор, Centre of Postgraduate Medical Education in Warsaw (Варшава, Польша)

Tamelis A., профессор, Lithuanian University of Health Sciences (Каунас, Литва)

Zbar A., профессор, University of Melbourne (Мельбурн, Австралия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ»

Алиев Ф.Ш., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

Веселов В.В., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Денисенко В.Л., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии УО «Витебский государственный медицинский университет» (Витебск, Беларусь)

Зароднюк И.В., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Каторкин С.Е., д.м.н., ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Кашников В.Н., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Костенко Н.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Астрахань, Россия)

Кузьминов А.М., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Майновская О.А., к.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Москалев А.И., к.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Стойко Ю.М., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Титов А.Ю., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Трубачева Ю.Л., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Федянин М.Ю., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Хитарьян А.Г., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Хубезов Д.А., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Рязань, Россия)

Черданцев Д.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)

Черкасов М.Ф., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Шапина М.В., к.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Ялицкий Н.А., д.м.н., профессор, академик РАН, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Skříčka T., профессор, Medical Faculty, Masaryk University Brno (Брно, Чехия)

EDITORIAL BOARD OF "KOLOPROKTOLOGIA" JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Yuri A. Shelygin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., academician of RAS, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

CO-EDITORS

Sergei I. Achkasov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., corresponding member of RAS, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Yves Panis, MD, Prof., Université Paris VII (Paris, France)

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny G. Rybakov, Dr. of Sci. (Med.), Prof. of RAS, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Elena A. Belousova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia)

Leonid A. Blagodarny, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia)

Valery I. Chissov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., academician of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Adam Dziki, MD, Prof., Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

Sergey A. Frolov, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Oleg V. Golovenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia)

Evgeny G. Grigoryev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., corresponding member of RAS, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia)

Vitalii S. Groshilin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Najib Haboubi, MD, Prof., University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust (Manchester, Great Britain)

Evgeny N. Imyanitov, Dr. of Sci., Prof., corresponding member of RAS (Saint-Petersburg, Russia)

Aleksey M. Karachun, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia)

Oleg Yu. Karpukhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan National Medical University (Kazan, Russia)

Dmitry A. Morozov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Paweł Mroczkowski, MD, Prof., Chief of the general, visceral and oncology surgery clinic, DRK-Kliniken Nordhessen Gemeinnutzige GmbH, Standort Wehlheiden (Kassel, Germany)

Alexander V. Muraviev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Vitaly V. Omelyanovskiy, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Center of Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Igor V. Poddubny, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Vadim V. Polovinkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Regional Clinical Hospital No 1 named after S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia)

Alexander V. Polyakov, Dr. of Sci. (Bio), Prof., corresponding member of RAS (Moscow, Russia)

Alexander Yu. Razumovsky, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Research Medical University (Moscow, Russia)

Giovanni Romano, MD, Prof., National Cancer Institute G. Pascale (Naples, Italy)

Giulio Santoro, MD, Prof., University of Padua (Treviso, Italy)

Marek Szczepkowski, MD, Prof., Centre of Postgraduate Medical Education in Warsaw (Warsaw, Poland)

Algimantas Tamelis, MD, Prof., Lithuanian University of Health Sciences (Kaunas, Lithuania)

Alexey S. Tsukanov, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Vil M. Timerbulatov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., corresponding member of RAS, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Andrew Zbar, MD, Prof., University of Melbourne (Melbourne, Australia)

ADVISORY BOARD OF "KOLOPROKTOLOGIA" JOURNAL

Fuad Sh. Aliev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

Dmitry V. Cherdantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Mikhail F. Cherkasov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Valery L. Denisenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Educational Establishment Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Vitebsk, Belarus)

Mikhail Yu. Fedyanin, Dr. of Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Vladimir N. Kashnikov, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Sergey E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia)

Dmitry A. Khubezov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)

Alexander G. Khitaryan, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Nikolay V. Kostenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)

Alexander M. Kuzminov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Olga A. Mainovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Alexey I. Moskalev, Cand. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Marina V. Shapina, Cand. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Tomáš Skříčka, MD, Prof., Medical Faculty, Masaryk University Brno (Brno, Czech Republic)

Yuri M. Stoiko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Medical Surgery Center (Moscow, Russia)

Alexander Yu. Titov, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Yulia L. Trubacheva, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Viktor V. Veselov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Nicolay A. Yaitski, Dr. of Sci. (Med.), Prof., academician of RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint-Petersburg, Russia)

Irina V. Zarodnuk, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Целью журнала «Колопроктология» является освещение современных тенденций и научно-практических достижений в колоректальной хирургии.

Заболевания толстой кишки, заднего прохода, тазового дна и промежности являются одними из наиболее распространённых, а колопроктология — наиболее динамично развивающейся хирургической специальностью.

Колоректальный рак занимает одну из ведущих позиций в структуре онкологических заболеваний, наблюдается неуклонный рост воспалительных заболеваний кишечника, дивертикулярной болезни. Постоянно изменяются диагностические и лечебные подходы при лечении геморроидальной болезни, свищей заднего прохода, анальной трещины, анальной инконтиненции.

Колопроктологи в России, как и во всем остальном мире, интенсивно взаимодействуют с онкологами, гастроэнтерологами, общими хирургами, эндоскопистами, патофизиологами и специалистами других научно-практических направлений врачебной деятельности.

Целевой аудиторией журнала являются колопроктологи, а также врачи других специальностей, интерес которых сконцентрирован на заболеваниях толстой кишки, заднего прохода, тазового дна и промежности.

Журнал «Колопроктология» объединяет колопроктологов России в тесном сотрудничестве с профессиональными объединениями мира и ведущими международными экспертами в области колоректальной хирургии.

В журнале публикуются оригинальные статьи, результаты фундаментальных исследований, направленные на изучение общепатологических процессов с целью улучшения лечения больных, описание клинических наблюдений, мета-анализы и обзоры литературы по широкому спектру вопросов колопроктологии, а также результаты клинических и экспериментальных исследований.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шельгин Юрий Анатольевич (Москва, Россия) — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России», Почетный член Европейского общества колопроктологов (ESCP), главный внештатный специалист-колопроктолог Министерства здравоохранения РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, Председатель диссертационного совета 208.021.01

SPIN-код: 7989-8228

ORCID: 0000-0002-8480-9362

Author ID: 480259

SCOPUS: ID 57213760286

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Ачкасов Сергей Иванович (Москва, Россия) — директор, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Европейского общества колопроктологов (ESCP), член правления Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России», Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники

SPIN-код: 5467-1062

ORCID: 0000-0001-9294-5447

Author ID: 265142

SCOPUS: ID 6603349645

Yves Panis (Париж, Франция) — профессор, Université Paris VII, Professor of Digestive Surgery, Заведующий отделением колоректальной хирургии Beaujon hospital, член Европейской Ассоциации колопроктологов

ORCID: 0000-0001-9553-9727

SCOPUS: ID 35275860400

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Рыбаков Евгений Геннадьевич (Москва, Россия) — доктор медицинских наук, профессор РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела онкопроктологии, Ответственный секретарь журнала «Колопроктология», член правления Ассоциации колопроктологов России, почетельского совета European Society of Coloproctology (ESCP), Лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники

SPIN-код: 9599-3390

SCOPUS: ID 6602247157

Author ID: 676063

AIM AND SCOPE

The purpose of the journal *Koloproktologia* (Russian Journal of Coloproctology) is to highlight current trends and scientific achievements in colorectal surgery.

Diseases of the colon, anus, pelvic floor, and perineum are among the most common; and coloproctology is the most dynamically developing surgical specialty.

Colorectal cancer occupies one of the leading positions in the structure of oncological diseases. There is a steady increase in inflammatory bowel diseases, diverticular disease, stoma patients.

Diagnostic and treatment options for hemorrhoid disease, anal fistula, anal fissure, and anal incontinence are constantly changing.

Coloproctologists in Russia, as in the rest of the world, intensively interact with oncologists, gastroenterologists, general surgeons, endoscopists, pathophysiology, and specialists in other scientific and practical areas of medical activity.

The target audience of the journal is coloproctologists, as well as doctors of other specialties, whose interest is focused on diseases of the colon, rectum, anus, pelvic floor and perineum.

The journal *Koloproktologia* (Russian Journal of Coloproctology) unites coloproctologists of Russia in close cooperation with professional associations of the world and leading international experts in the field of colorectal surgery.

The journal publishes original articles, the results of basic research aimed at studying general pathological processes in order to improve the treatment of patients, clinical cases, meta-analyses, and literature reviews on a wide range of coloproctology issues, as well as the results of clinical and experimental studies.

CHIEF EDITOR

Yuri A. Shelygin (Moscow, Russia) — Dr. of Sci. (Med.), Professor, academician of RAS, President of the All-Russian public organization "Russian Association of Coloproctology", Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Honorary member of ESCP

SPIN-код: 7989-8228

ORCID: 0000-0002-8480-9362

Author ID: 480259

SCOPUS: ID 57213760286

CO-EDITORS

Sergei I. Achkasov (Moscow, Russia) — Dr. of Sci. (Med.), Professor, corresponding member of RAS, director of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, member of ESCP.

SPIN-код: 5467-1062

ORCID: 0000-0001-9294-5447

Author ID: 265142

SCOPUS: ID 6603349645

Yves Panis (Paris, France) — MD, PhD, Université Paris VII, Professor of Surgery, Head of the Department of Colorectal Surgery, Beaujon Hospital.

ORCID: 0000-0001-9553-9727

SCOPUS: ID 35275860400

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny G. Rybakov (Moscow, Russia) — Dr. of Sci. (Med.), professor of RAS, Head of oncoproctology department at the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

SPIN-код: 9599-3390

SCOPUS: ID 6602247157

Author ID: 676063

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК, для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по научным специальностям (по состоянию на 07.12.2022)

с 28.12.2018:

14.01.13 — Лучевая диагностики, лучевая терапия (медицинские науки)

14.01.12 — Онкология (медицинские науки)

14.01.17 — Хирургия (медицинские науки)

14.01.19 — Детская хирургия (медицинские науки)
14.03.02 — Патологическая анатомия (медицинские науки)

с 15.10.2019:

14.01.28 — Гастроэнтерология (медицинские науки)

с 01.02.2022:

3.1.6 — Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

3.1.9 — Хирургия (медицинские науки)

3.1.11 — Детская хирургия (медицинские науки)

3.3.2 — Патологическая анатомия (медицинские науки)

с 14.04.2022:

1.5.7 — Генетика (биологические науки)

1.5.7 — Генетика (медицинские науки)

3.1.25 — Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30 — Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Язвенный колит (K51), взрослые. 10

СТАТЬЯ НОМЕРА

Мингазов А.Ф., Варданян А.В., Сушков О.И., Шахматов Д.Г., Нанаева Б.А., Баранова Т.А., Каторкин С.Е., Костенко Н.В., Ачкасов С.И.

Факторы риска колэктомии у больных сверхтяжелой атакой язвенного колита . . . 45

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Белоусова Е.А., Абдулхаков Р.А., Бакулин И.Г., Куляпин А.В., Ткачев А.В., Коллин Марано, Йе Миао

Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным язвенным колитом в российской популяции: субанализ международного исследования III фазы индукционной и поддерживающей терапии (UNIFI) на протяжении 3 лет 54

Белоусова Е.А., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Хатьков И.Е., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Князев О.В., Каграманова А.В., Шкурко Т.В., Нанаева Б.А., Никитина Н.В., Захарова М.Н., Тарасова Л.В., Алексеева О.П., Злобин М.В., Павленко В.В., Мищенко Е.В., Долгушина А.И., Лахин А.В., Ткачев А.В., Абдулганиева Д.И., Васильева О.В., Губонина И.В.

Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа Национального Регистра 65

Варданян А.В., Аносов И.С., Михальченко В.А., Нанаева Б.А.

Влияет ли тип формирования анастомоза на риск рецидива при болезни Крона? 83

Расмагина И.А., Бакулин И.Г., Стамболцян В.Ш., Машевский Г.А., Шелякина Н.М.

Клинико-лабораторные маркеры предтестовой вероятности воспалительных заболеваний кишечника 91

Тишаева И.А., Князев О.В., Баранова Т.А., Подольская Д.В., Александров Т.Л., Нанаева Б.А.

Предикторы гормональной зависимости и резистентности у больных язвенным колитом 99

Чашкова Е.Ю., Коротаяева Н.С., Пак В.Е., Григорьев Е.Г., Шедоева Л.Р., Тунгусова Н.В.

Клинико-эпидемиологические аспекты язвенного колита в Иркутской области . . . 108

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Варданян А.В., Меркулова Е.С., Белинская В.А., Фролова К.С., Майновская О.А.

Гранулематозные заболевания кишечника: болезнь Крона и туберкулез. Сложности дифференциальной диагностики (клиническое наблюдение и обзор литературы) 117

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТААНАЛИЗ

Аносов И.С., Нанаева Б.А., Варданян А.В., Захаров М.А.

Перианальные свищи при болезни Крона (обзор литературы) 128

Расулов А.О., Куликов А.Э., Мадьяров Ж.М., Расулов З.Р.

Колоректальный рак на фоне язвенного колита (обзор литературы) 138

Успенская Ю.Б., Нанаева Б.А., Олейник В.А.

Лекарственная терапия воспалительных заболеваний кишечника у беременных. Обзор актуальных данных по безопасности и эффективности 147

НОВОСТИ

Юбилей. Хитарьян А.Г. 55 лет 160

CONTENTS

Responsible for the issue:

Candidate of Medical Sciences Bella A. Nanaeva,
Candidate of Medical Sciences Tatiana V. Shkurko,
Candidate of Medical Sciences Armen V. Vardanyan

CLINICAL GUIDELINES

Ulcerative colitis (K51), adults 10

LEADING ARTICLE

Airat F. Mingazov, Armen V. Vardanyan, Oleg I. Sushkov, Dmitriy G. Shahmatov, Bella A. Nanaeva, Tatiana A. Baranova, Sergey E. Katorkin, Nikolai V. Kostenko, Sergey I. Achkasov

Results of multicenter observational study «predictors of colectomy in patients with «extremely severe» ulcerative colitis 45

ORIGINAL ARTICLES

Elena A. Belousova, Rustam A. Abdulkhakov, Igor G. Bakulin, Andrey V. Kulyapin, Alexander V. Tkachev, Colleen Marano, Ye Miao

Efficacy and safety of ustekinumab in Russian patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a subanalysis of global phase 3 induction and maintenance studies (UNIFI) up to 3 years. 54

Elena A. Belousova, Yuri A. Shelygin, Sergey I. Achkasov, Igor E. Khatkov, Igor G. Bakulin, Maria I. Skalinskaya, Oleg V. Knyazev, Anna V. Kagramanova, Tatiana V. Shkurko, Bella A. Nanaeva, Nataliya V. Nikitiina, Maria N. Zakharova, Larisa V. Tarasova, Olga P. Alekseeva, Maksim V. Zlobin, Vladimir V. Pavlenko, Elena V. Mishchenko, Anastasiya I. Dolgushina, Alexander V. Lakhin, Alexander V. Tkachev, Diana I. Abdulganieva, Olga V. Vasilyeva, Irina V. Gubonina

Clinical and Demographic Features and Treatment Approaches for Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease, Ulcerative Colitis) in the Russia. The Primery Results of the Analysis of the National Register 65

Armen V. Vardanyan, Ivan S. Anosov, Vera A. Michalchenko, Bella A. Nanaeva

Does the type of anastomosis affect the risk of recurrence in Crohn disease? 83

Irina A. Rasmagina, Igor G. Bakulin, Venera Sh. Stamboltsyan, Gleb A. Mashevskiy, Natalya M. Shelyakina

Clinical and laboratory markers of the pre-test probability of inflammatory bowel diseases. 91

Irina A. Tishaeva, Oleg V. Knyazev, Tatiana A. Baranova, Darya V. Podolskaya, Timofei L. Alexandrov, Bella A. Nanaeva

Predictors of steroid dependence and resistance in patients with ulcerative colitis 99

Elena Yu. Chashkova, Natalia S. Korotaeva, Vladislav E. Pak, Evgeny G. Grigoryev, Liudmila R. Shedoeva, Natalia V. Tungusova

Clinical and epidemiological aspects of ulcerative colitis in the Irkutsk region 108

CONTENTS

Responsible for the issue:

Candidate of Medical Sciences Bella A. Nanaeva,
Candidate of Medical Sciences Tatiana V. Shkurko,
Candidate of Medical Sciences Armen V. Vardanyan

CASE REPORT

Armen V. Vardanyan, Ekaterina S. Merkulova, Victoria A. Belinskaya, Ksenia S. Frolova,
Olga A. Mainovskaya

Granulomatous bowel disease: Crohn's disease and tuberculosis. Difficulties in
differential diagnosis (case report and review) 117

REVIEW

Ivan S. Anosov, Bella A. Nanaeva, Armen V. Vardanyan, Mark A. Zakharov

Perianal fistulas in Crohn's disease (review) 128

Arsen O. Rasulov, Artur E. Kulikov, Jasur M. Madyarov, Zaur R. Rasulov

Colorectal cancer in ulcerative colitis (review) 138

Yulia B. Uspenskaya, Bella A. Nanaeva, Victoria A. Oleynik

Conservative treatment of inflammatory bowel diseases during pregnancy. Review
of current safety and efficacy data 147

NEWS

Alexander G. Khitaryan. 55 years 160

Уважаемые читатели!

Архив журнала «Колопроктология» за 2002–2022 гг.
находится в открытом (бесплатном) доступе на сайтах:

- ◇ www.ruproctology.com
- ◇ Общероссийской общественной организации
«Ассоциация колопроктологов России» — <http://akr-online.ru/>
- ◇ ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России —
<http://www.new.gnck.ru/>
- ◇ Научной электронной библиотеки — <http://www.elibrary.ru/>

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Язвенный колит (K51), взрослые

Шелыгин Ю.А.^{1,29}, Ивашкин В.Т.², Белоусова Е.А.³, Решетов И.В.²,
Маев И.В.⁴, Ачкасов С.И.^{1,29}, Абдулганиева Д.И.⁵, Алексеева О.А.⁶,
Бакулин И.Г.⁷, Барышева О.Ю.⁸, Болихов К.В.²⁷, Варданян А.В.¹,
Веселов А.В.⁹, Веселов В.В.^{1,29}, Головенко О.В.^{1,29}, Губонина И.В.¹⁰,
Денисенко В.Л.¹⁹, Долгушина А.И.¹¹, Кашников В.Н.¹, Князев О.В.¹²,
Костенко Н.В.¹³, Лахин А.В.¹⁴, Макарчук П.А.³, Москалев А.И.¹,
Нанаева Б.А.¹, Никитин И.Г.¹⁵, Никитина Н.В.³, Одинцова А.Х.¹⁶,
Омельяновский В.В.²⁹, Ощепков А.В.¹⁷, Павленко В.В.¹⁸, Полуэктова Е.А.²,
Ситкин С.И.⁷, Сушков О.И.¹, Тарасова Л.В.²⁰, Ткачев А.В.²¹,
Тимербулатов В.М.²², Успенская Ю.Б.²³, Фролов С.А.¹, Хлынова О.В.²⁴,
Чашкова Е.Ю.²⁵, Чеснокова О.В.²⁶, Шапина М.В.^{1,29}, Шептулин А.А.²,
Шифрин О.С.², Шкурко Т.В.¹, Щукина О.Б.²⁸

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саяма Адила, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия)

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» (пр-т Мира, д. 61/2, г. Москва, 129090, Россия)

⁴ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, г. Москва, 127473, Россия)

⁵ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань, 420012, Россия)

⁶ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России (пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603005, Россия)

⁷ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России (ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)

⁸ФГБОУ ВО ПетрГУ Минобрнауки России (пр-т Ленина, д. 33, г. Петрозаводск, 185910, Россия)

⁹Министерство здравоохранения Хабаровского края (ул. Муравьева-Амурского, д. 32, г. Хабаровск, 680000, Россия)

¹⁰Многопрофильная клиника Скандинавия (Литейный пр-т., д. 55А, г. Санкт-Петербург, 191014, Россия)

¹¹ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454092, Россия)

¹²ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы (ш. Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия)

¹³ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия)

¹⁴ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница» (ул. Московская, д. 6А, г. Липецк, 398055, Россия)

¹⁵ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

¹⁶ГАУЗ «РКБ» Минздрава Республики Татарстан (Оренбургский тракт, д. 138, г. Казань, 420064, Россия)

¹⁷ГБУЗ СО «СОКБ №1» Минздрава Свердловской области (ул. Волгоградская, д. 185, г. Екатеринбург, 620102, Россия)

¹⁸ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России (ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355017, Россия)

¹⁹УО «Витебский государственный медицинский университет» (пр-т Фрунзе, д. 27, г. Витебск, 210023, Беларусь)

- ²⁰ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова Минздрава России (Московский пр-т, д. 15, г. Чебоксары, 428015, Россия)
- ²¹ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России (пер. Нахичиванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия)
- ²²ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России (ул. Заки Валиди, д. 47, г. Уфа, 450008, Россия)
- ²³ООО «Медсанчасть №14», (пер. Столярный, д. 3, корп. 2, г. Москва, 123242, Россия)
- ²⁴ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614000, Россия)
- ²⁵ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ул. Борцов Революции, д. 1, г. Иркутск, 664003, Россия)
- ²⁶ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1» (ул. Алеутская, д. 57, г. Владивосток, 690091, Россия)
- ²⁷Клиника «К+31» на Лобачевского (ул. Лобачевского, д. 42, корп. 4, г. Москва, 119415, Россия)
- ²⁸ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России (ул. Льва Толстого, д. 6-8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия)
- ²⁹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, г. Москва, 123995, Россия)

CLINICAL GUIDELINES

Ulcerative colitis (K51), adults

Yuri A. Shelygin^{1,29}, Vladimir T. Ivashkin², Elena A. Belousova³,
 Igor V. Reshetov², Igor V. Maev⁴, Sergey I. Achkasov^{1,29},
 Diana I. Abdulganieva⁵, Olga A. Alekseeva⁶, Igor G. Bakulin⁷,
 Olga Yu. Barysheva⁸, Kirill V. Bolikhov²⁷, Armen V. Vardanyan¹,
 Alexey V. Veselov⁹, Viktor V. Veselov^{1,29}, Oleg V. Golovenko^{1,29},
 Irina V. Gubonina¹⁰, Valery L. Denisenko¹⁹, Anastasia I. Dolgushina¹¹,
 Vladimir N. Kashnikov¹, Oleg V. Knyazev¹², Nikolay V. Kostenko¹³,
 Aleksandr V. Lakhin¹⁴, Pavel A. Makarchuk³, Aleksey I. Moskalev¹,
 Bella A. Nanaeva¹, Igor G. Nikitin¹⁵, Natalia V. Nikitina³,
 Alfiya Kh. Odintsova¹⁶, Vitaly V. Omelyanovskiy²⁹, Andrey V. Oshchepkov¹⁷,
 Vladimir V. Pavlenko¹⁸, Elena A. Poluektova², Stanislav I. Sitkin⁷, Oleg I. Sushkov¹,
 Larisa V. Tarasova²⁰, Aleksandr V. Tkachev²¹, Vil M. Timerbulatov²²,
 Yulia B. Uspenskaya²³, Sergey A. Frolov¹, Olga V. Khlynova²⁴, Elena Yu. Chashkova²⁵,
 Olga V. Chesnokova²⁶, Marina V. Shapina^{1,29}, Arcadiy A. Sheptulin²,
 Oleg S. Shifrin², Tatiana V. Shkurko¹, Oksana B. Shchukina²⁸

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), (Trubetskaya st., 8, bld. 2, Moscow, 119991, Russia)

³Moscow Regional Research and Clinical Institute (Prospect Mira, 61/2, Moscow, 129090, Russia)

⁴Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Delegatskaya st., 20, bld. 1, Moscow, 127473, Russia)

⁵Kazan State Medical University (Butlerova st., 49, Kazan, 420012, Russia)

⁶Privolzhsky Research Medical University (Minin and Pozharsky sq., 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia)

⁷North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Kirochnaya st., 41, St. Petersburg, 191015, Russia)

⁸Petrozavodsk State University (Lenin Ave., 33, 185910, Petrozavodsk, Russia)

⁹Ministry of Health of the Khabarovsk Territory (Muravyov-Amursky st., 32, Khabarovsk, 680000, Russia)

- ¹⁰Multidisciplinary clinic Scandinavia (Liteiny pr., 55A, St. Petersburg, 191014, Russia)
- ¹¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Ural State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Vorovskogo st., 64, Chelyabinsk, 454092, Russia)
- ¹²GBUZ Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD (shosse Entuziastov, 86, Moscow, 111123, Russia)
- ¹³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Bakinskaya st., 121, Astrakhan, 414000, Russia)
- ¹⁴GUZ «Lipetsk Regional Clinical Hospital» (Moskovskaya st., 6A, Lipetsk, 398055, Russia)
- ¹⁵Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovityanova st., 1, Moscow, 117997, Russia)
- ¹⁶GAUZ «RCH» of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Orenburgsky Trakt, 138, Kazan, 420064, Russia)
- ¹⁷GBUZ SO «SOKB No. 1» of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region (Volgogradskaya st., 185, Yekaterinburg, 620102, Russia)
- ¹⁸Stavropol State Medical University (Mira st., 310, Stavropol, 355017, Russia)
- ¹⁹Educational Establishment Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Frunze Ave., 27, Vitebsk, 210023, Belarus)
- ²⁰Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Chuvash State University named after I.N. Ulyanov» (Moskovsky Ave., 15, Cheboksary, 428015, Russia)
- ²¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Nakhchivansky lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia)
- ²²Bashkir State Medical University (Zaki Validi st., 47, Ufa, 450008, Russia)
- ²³LLC «Medsanchast No. 14» (per. Stolyarny, 3, bld. 2, Moscow, 123242, Russia)
- ²⁴Perm State Medical University named after E.A. Wagner (PSMU) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Petropavlovskaya st., 26, Perm, 614000, Russia)
- ²⁵Federal State Budgetary Scientific Institution «Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology», (Bortsov Revolution st., 1, Irkutsk, 664003, Russia)
- ²⁶GBUZ «Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1» (Aleutskaya st., 57, Vladivostok, 690091, Russia)
- ²⁷Clinic «K+31» on Lobachevsky (Lobachevsky str., 42, bld. 4, Moscow, 119415, Russia)
- ²⁸First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of Russia (Lva Tolstoy st., 6-8, St. Petersburg, 197022, Russia)
- ²⁹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, Moscow, 123995, Russia)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспартатаминотрансфераза
5-АСК — 5-аминосалициловая кислота
АЗА — азатиоприн
Анти-ФНО — антитела к фактору некроза опухоли альфа
БК — болезнь Крона
БОС — биологическая обратная связь
ВЗК — воспалительные заболевания кишечника
гамма-ГТ — гамма-глутамилтранспептидаза
ГИБП — генно-инженерный биологический препарат
ГКС — глюкокортикостероиды
ДИ — доверительный интервал
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИАРА — илеоанальный резервуарный анастомоз
ИМТ — индекс массы тела
КТ — компьютерная томография
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ММХ — мультиматриксная оболочка
МП — меркаптопурин
МРТ — магнитно-резонансная томография

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
РКИ — рандомизированное контролируемое испытание
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СРБ — С-реактивный белок
ТИС — таргетные иммуносупрессоры
ФНО-альфа — фактор некроза опухоли-альфа
ЯК — язвенный колит

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Язвенный колит (ЯК) — 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.

Стероидорезистентность — в случае тяжелой атаки — отсутствие положительной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей, несмотря на применение системных ГКС в дозе, эквивалентной 2 мг/кг массы тела преднизолона** в сутки, в течение более чем 7 дней;

В случае среднетяжелой атаки — сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг массы тела преднизолона**, в течение 2 недель [3,4].

Стероидозависимость — увеличение активности болезни, возникшее при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения.

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

Бионаивный пациент — пациент, не получавший ранее генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных иммуносупрессоров (ТИС).

Колэктомия — хирургическая операция по удалению слепой и всей ободочной кишки от илеоцекального клапана до ректосигмоидного перехода.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки.

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.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология ВЗК, в том числе ЯК, не установлена. Заболевание развивается в результате сочетания

нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, нарушения кишечной микрофлоры и влияние факторов окружающей среды. Описано около 100 генетических полиморфизмов, ассоциированных с ЯК. Генетическая детерминированность приводит к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, нарушению механизмов распознавания микроорганизмов, нарушению эпителиального барьера и, как результат, извращению адаптивного иммунитета. Ключевым дефектом, предрасполагающим к развитию ВЗК, является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей. Также при ВЗК отмечается уменьшение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. На этом фоне развитие ВЗК происходит 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 инфекция *Clostridioides difficile* и цитомегаловирусная инфекция.

Результатом взаимного влияния генетических и предрасполагающих факторов является активация различных субпопуляций Т-лимфоцитов: Т-хелперов 1,2, 17 типов и регуляторных Т-лимфоцитов на разных этапах воспаления, что ведет к гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкинов 1, 12, 23, 17 (ИЛ1, ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17) и других и молекул клеточной адгезии. Вследствие этих нарушений формируется воспалительная лимфоплазмочитарная инфильтрация и деструкция слизистой оболочки толстой кишки с характерными для ЯК макроскопическими изменениями.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Максимальная распространенность ЯК в мире в настоящее время составляет 505/100000 населения (в Европе), а заболеваемость в разных регионах колеблется в интервале от 0,6 до 24,3 на 100000 населения. Самая высокая заболеваемость ЯК — 24,3/100000 — отмечена в Европе, 19,2/100000 — в Северной Америке [4–8].

Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены [9,10]. Распространенность ЯК выше в северных широтах и в западных регионах. Заболеваемость и распространенность ЯК в Азии ниже, однако в настоящее время увеличивается. Европеиды страдают заболеванием чаще,

Таблица 1. Монреальская классификация ЯК по протяженности поражения [12]**Table 1.** Montreal classification of UC by lesion extent [12]

Протяженность воспаления	Обозначение по Монреальской классификации	Характеристика
Проктит	E1	Дистальный ЯК, ограниченный прямой кишкой
Левосторонний колит	E2	Поражение толстой кишки от анального сфинктера до левого изгиба ободочной кишки
Тотальный колит (панколит)	E3	Поражение распространяется проксимальнее левого изгиба, захватывая всю толстую кишку, иногда в сочетании с ретроградным илеитом (вовлечением в воспалительный процесс 10–15 см подвздошной кишки)

Таблица 2. Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove-Witts [3,4]**Table 2.** Severity of UC attack according to Truelove-Witts criteria [3,4]

Показатель	Легкая атака	Среднетяжелая атака	Тяжелая атака
Частота стула с кровью в сутки	< 4	≥ 4, если:	≥ 6 и:
ЧСС в 1 мин.	< 90 уд./мин.	≤ 90 уд./мин.	> 90 уд./мин. или
Температура	< 37,5 °С	≤ 37,8 °С	> 37,8 °С или
Гемоглобин	> 115 г/л	≥ 105 г/л	< 105 г/л или
СОЭ или СРБ	≤ 20 мм/ч Норма	≤ 30 мм/ч ≤ 30 мг/л	> 30 мм/ч или > 30 мг/л

чем представители негроидной и монголоидной рас. Пик заболеваемости приходится на возрастной интервал 20–30 лет, в некоторых странах отмечен второй пик заболеваемости в возрасте 60–70 лет. Заболеваемость среди мужчин и женщин приблизительно одинакова.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

- K51.0** — Язвенный (хронический) энтероколит
K51.1 — Язвенный (хронический) илеоколит
K51.2 — Язвенный (хронический) проктит
K51.3 — Язвенный (хронический) ректосигмоидит
K51.4 — Псевдополипоз ободочной кишки
K51.5 — Мукозный проктоколит
K51.8 — Другие язвенные колиты
K51.9 — Язвенный колит неуточненный

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Существующая классификация ЯК по протяженности поражения, характеру течения, тяжести атаки и наличию осложнений определяет выбор медикаментозной терапии, показания и выбор вида операции, а также периодичность скрининга на колоректальный рак [11].

Для описания протяженности поражения применяется Монреальская классификация (Табл. 1), оценивающая протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки. Особо следует отметить, что проктосигмоидит включен в понятие левостороннего ЯК, а тотальный колит

включает и субтотальное поражение ободочной кишки проксимальнее левого изгиба.

По характеру течения выделяют:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания);
2. Хроническое непрерывное течение (длительность ремиссии менее 6 месяцев на фоне адекватной терапии);
3. Хроническое рецидивирующее течение (длительность ремиссии более 6 месяцев).

Для правильного формулирования диагноза и определения тактики лечения следует оценивать тяжесть текущего обострения (атаки), для чего используются простые критерии Truelove-Witts, как правило, применяемые в повседневной клинической практике, и индекс активности ЯК (индекс Мейо; DAI), как правило, применяемый в клинических испытаниях. Однако для оценки прогноза заболевания и определения социального статуса пациента, включая получение инвалидности, льготного лекарственного обеспечения, бесплатного санаторно-курортного лечения и других социальных льгот необходимо учитывать тяжесть заболевания в целом, что определяется тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и осложнений, рефрактерностью к лечению, в частности, развитием стероидной зависимости и резистентности. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки ЯК (Табл. 2,3).

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 °С, тяжелой гипопроотеинемией и электролитными сдвигами, высоким уровнем

Таблица 3. Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индекс Мейо)**Table 3.** Severity of the attack according to the UC activity index (Mayo index)

Значение индекса (баллы)	0	1	2	3
Частота стула	обычная	на 1–2 в день больше обычной	на 3–4 в день больше обычной	на 5 в день больше обычной
Примесь крови в стуле	нет	прожилки	видимая кровь	преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	норма	минимальная активность (1 балл по Schroeder)	умеренная активность (2 балла по Schroeder)	выраженная активность (3 балла по Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	норма	удовлетворительное состояние	состояние средней тяжести	тяжелое состояние
Тяжесть атаки ЯК устанавливается по сумме баллов 4 параметров из таблицы: 0–2 баллов: ремиссия (при этом оценка параметров ректального кровотечения и эндоскопического состояния слизистой = 0 баллов); 3–5 баллов: легкая атака ЯК; 6–9 баллов: среднетяжелая атака ЯК 10–12 баллов: тяжелая атака ЯК				
Частичный (неполный) индекс Мейо без данных эндоскопии: 0–1 балл: клиническая ремиссия (при этом параметр «ректальное кровотечение» = 0 баллов) 1–2 балла: легкая атака 3–5 баллов: среднетяжелая атака ≥ 6 баллов: тяжелая атака				

Таблица 4. Классификация ЯК в зависимости от эндоскопической активности (по Schroeder) [17]**Table 4.** Classification of UC depending on endoscopic activity (according to Schroeder) [17]

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

С-реактивного белка (СРБ) [13–15]. Подходы к лечению такого колита отличаются от обычных. В англоязычной литературе такое состояние называется «острый тяжелый ЯК» (acute severe UC) [16].

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

Классификация ЯК в зависимости от ответа на глюкокортикостероиды (ГКС) облегчает выбор рациональной лечебной тактики, поскольку целью консервативного лечения является достижение стойкой ремиссии с прекращением терапии ГКС. Для этих целей выделяются [3,4]:

1. Стероидорезистентность:

- в случае тяжелой атаки — отсутствие положительной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей, несмотря на применение системных ГКС в дозе, эквивалентной 2 мг/кг массы тела преднизолона в сутки, в течение более чем 7 дней;
- в случае среднетяжелой атаки — сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг массы тела преднизолона, в течение 2 недель.

2. Стероидозависимость:

- увеличение активности болезни, возникшее при уменьшении дозы ГКС после достижения

исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения;

- 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 стероидной зависимости или резистентности, а также наличие внекишечных проявлений или кишечных осложнений ЯК. Ниже приведены примеры формулировок диагноза:

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

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина ЯК включает четыре клинических синдрома:

Таблица 5. Основные внекишечные (системные) проявления язвенного колита
Table 5. The main extra-intestinal (systemic) manifestations of ulcerative colitis

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) Поражение печени (аутоиммунный гепатит)	Первичный склерозирующий холангит Анкилозирующий спондилит (сакроилеит) Остеопороз, остеомалация Псориаз, псориатический артрит	Холелитиаз Стеатоз печени, стеатогепатит Тромбоз периферических вен, тромбоз легочной артерии Амилоидоз

Кишечный синдром. Типичные кишечные симптомы включают диарею, преимущественно, в ночное время (65% случаев), кровь в стуле (95–100% случаев), тенезмы (чаще при проктитах и проктосигмоидитах), иногда тенезмы в сочетании с запором при дистальном ограниченном поражении. При проктитах и проктосигмоидитах диарея может отсутствовать, в клинической картине преобладают тенезмы. Для ЯК, в отличие от БК, боль в животе не характерна. Может быть умеренно выраженный болевой абдоминальный синдром спастического характера, чаще перед стулом.

Эндотоксемия — признаки системного воспаления, обусловленные высокой активностью воспалительного процесса в толстой кишке. Эндотоксемия в разной степени сопутствует среднетяжелым и тяжелым формам ЯК. Основные симптомы — общая интоксикация, лихорадка, тахикардия, анемия, увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение уровня острофазных белков: СРБ, фибриногена.

Метаболические расстройства являются следствием диареи, токсемии, избыточной потери белка с калом вследствие экссудации и нарушением всасывания воды и электролитов. Клинические симптомы типичны: потеря массы тела (иногда до степени истощения), обезвоживание, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия с развитием отеочного синдрома, гипокалиемия и другие электролитные нарушения, гиповитаминоз.

Внекишечные системные проявления (ВКП) встречаются в 20–25% случаев ЯК и обычно сопровождают тяжелые формы болезни [18] (Табл. 5).

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 Разделе 3.2 «Хирургическое лечение».

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Критерии установления диагноза/состояния на основании патогномичных данных:

- 1) анамнестических данных;
- 2) физикального обследования;
- 3) лабораторных исследований;
- 4) инструментального обследования.

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

2.1 Жалобы и анамнез

• У всех пациентов при подозрении на ЯК **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб для верификации диагноза [19–22].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

• В том числе при сборе анамнеза **рекомендуется** уточнить наличие факта курения для сужения круга диагностического поиска и верификации диагноза [23].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: следует обратить внимание на частоту и характер стула (жидкий многократный стул, тенезмы), оценить суточный объем стула, длительность указанных симптомов, наличие примеси крови в каловых массах, характер болей в животе; поездки в южные страны; принимаемые лекарственные препараты (в частности, антибиотики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВП)); курение; наличие воспалительных

и злокачественных заболеваний кишечника у родственников [24,25].

2.2 Физикальное обследование

• У всех пациентов с подозрением на ЯК в обязательном порядке **рекомендуется** физикальное обследование с целью сужения круга диагностического поиска и верификации диагноза:

– осмотр перианальной области;

– пальцевое исследование прямой кишки [26].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: 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.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

• **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на ЯК развернутый общий (клинический) анализ крови для диагностики анемии, сопутствующей патологии, а также определения степени активности ЯК [27–32].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: при клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемии (железодифицитная, анемия хронического заболевания, V_{12} - или фолиеводефицитная анемия), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления или на фоне стероидной терапии), тромбоцитоз, увеличение СОЭ.

• **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на ЯК биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глюкоза, АЛТ, АСТ, общий билирубин, гамма-ГТ, холестерин, ЛДГ, К+, Na+, Cl-, С-реактивный белок, щелочная фосфатаза, фибриноген) для диагностики сопутствующей патологии [29,32–36].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: биохимическое исследование позволяет выявить электролитные нарушения, гипопротейнемию (в частности, гипоальбуминемию), а также повышение щелочной фосфатазы, что является возможным проявлением ассоциированного с ЯК первичного склерозирующего холангита.

• **Рекомендуется** пациентам с острым течением ЯК (первой атаке заболевания) проводить дифференциальную диагностику с острой кишечной инфекцией [37].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

• **Рекомендуется** пациентам с обострением ЯК выполнить исследование кала на токсины А и В *Cl. difficile* для исключения клостридиальной инфекции [38–41].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

• **Рекомендуется** выполнение лабораторного исследования кала токсигенной *Cl. difficile* методами: иммуноферментного анализа с определением токсинов А и В и/или иммунохемилюминесцентного анализа с определением токсинов А и В и/или полимеразной цепной реакции.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

• Всем пациентам при подозрении на ЯК, среднетяжелой и тяжелой атаках ЯК, при стероидорезистентности или резистентности к биологической терапии **рекомендуется** морфологическое исследование биоптатов и/или проведение ПЦР в материале биоптатов слизистой оболочки толстой кишки (из очагов поражения) на наличие цитомегаловируса (ЦМВ) [42,43].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

• **Рекомендуется** всем пациентам с легкой и умеренной активностью ЯК проведение илеоколоноскопии для верификации диагноза. Пациентам с выраженной активностью ЯК **рекомендуется** проведение сигмоидоскопии [25,44].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: колоноскопия обязательна для установления диагноза ЯК и оценки активности ЯК, а также для решения вопроса о колэктомии. Эндоскопическое исследование толстой кишки является основным методом диагностики ЯК, однако специфичные эндоскопические признаки отсутствуют. Наиболее характерными являются диффузное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее, с четкой границей воспаления. Эндоскопическую активность ЯК наилучшим образом отражают контактная ранимость (выделение крови при контакте с эндоскопом), отсутствие сосудистого рисунка и наличие эрозий и изъязвлений. Обнаружение стойкого сужения кишки на фоне ЯК требует обязательного исключения колоректального рака.

• **Рекомендуется** пациентам с тяжелой атакой ЯК обзорная рентгенография брюшной полости для исключения перфорации толстой кишки [45].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

- **Рекомендуется** пациентам с тяжелой атакой ЯК обзорная рентгенография брюшной полости для исключения токсической дилатации толстой кишки [25].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Всем пациентам с подозрением на ЯК при первичной постановке диагноза, при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза, **рекомендуется** выполнение биопсии толстой кишки с целью верификации диагноза [46,47].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: при длительном анамнезе ЯК (более 7–10 лет) целесообразна хромоэндоскопия с прицельной биопсией или ступенчатая биопсия (из каждого отдела толстой кишки) для исключения дисплазии эпителия. 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.

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ЯК при первичной постановке диагноза, при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза, при длительном анамнезе ЯК, при подозрении на осложнения ЯК, а также для исключения патологии других органов брюшной полости — ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза [48,49].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2)

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на ЯК, в качестве скрининговой диагностики, а также оценки эффективности проводимой терапии проведение ультразвукового исследования кишечника для оценки протяженности и выраженности поражения толстой кишки [50].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ЯК при необходимости дифференциальной диагностики или при невозможности проведения полноценной илеоколоноскопии одно из следующих визуализирующих методов исследования:
 - магнитно-резонансная томография (МРТ) толстой кишки с контрастированием [51];

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

- компьютерная томография (КТ) с контрастированием кишечника (в случае недоступности экспертной оценки или невозможности выполнения МРТ) [52,53].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на ЯК при необходимости дифференциальной диагностики или при невозможности проведения полноценной колоноскопии, МРТ и КТ проведение ирригоскопии с двойным контрастированием для оценки протяженности поражения толстой кишки, уточнения наличия образований, стриктур и т.д. [26,54,55].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарий: пациентам с подозрением на ЯК также возможно выполнение дополнительных исследований в зависимости от клинической ситуации.

2.5 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, дифференциальный диагноз ЯК проводится с БК толстой кишки, острыми кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз), паразитозами, поражениями кишечника, ассоциированными с *Cl. difficile*, в том числе вызванными антибиотиками [56], туберкулезом кишечника, системными васкулитами, раком толстой кишки, дивертикулитом, микроскопическими колитами (коллагеновым и лимфоцитарным) [56], радиационным проктитом.

С целью дифференциальной диагностики и подбора терапии при внекишечных проявлениях ЯК и сопутствующих состояниях может потребоваться консультация:

- врача-психотерапевта или медицинского психолога (невроз, планируемая операция с наличием стомы и т.п.);
- врача-эндокринолога (стероидный сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность у пациентов на длительной терапии ГКС);
- врача-дерматовенеролога (дифференциальный диагноз узловатой эритемы, пиодермии и т.п.);
- врача-ревматолога (артропатии, сакроилеит и т.п.);
- врача-акушера-гинеколога (беременность).

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Цели и принципы терапии

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

Глобально цели лечения ЯК в настоящее время определены стратегией «Тreat-to-target (T2T)», что означает «Лечение до достижения цели». Эта концепция направлена на достижение долгосрочного эффекта лечения, профилактики осложнений, уменьшение частоты госпитализаций, снижение риска операций и колоректального рака, улучшение качества жизни и снижение частоты инвалидизации у пациентов с хроническими заболеваниями [57,58]. С точки зрения ежедневной клинической практики целями терапии ЯК являются достижение и поддержание долговременной бесстероидной клинко-эндоскопической ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала терапии) [59].

В соответствии со стратегией «T2T» при ЯК первоочередной целью терапии должно быть полное купирование клинических симптомов (отсутствие крови в стуле и нормализация стула), о которых сообщает сам пациент. Обязательным является достижение эндоскопической ремиссии.

При прогрессировании процесса и/или развитии опасных для жизни осложнений конкретной целью является своевременное проведение хирургического лечения.

В рамках стратегии «T2T» предусмотрен непрерывный мониторинг эффективности лечения путем регулярного исследования биологических маркеров (СРБ, ФК) и проведения эндоскопического исследования [58].

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью

поражения толстой кишки, наличием ВКП, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК [59,60] и наличием факторов риска негативного прогноза течения ЯК [61–64].

Факторы риска негативного прогноза течения ЯК Предикторы агрессивного течения и предикторы риска колэктомии.

- Возраст установления диагноза ≤ 40 лет (ассоциирован с более тяжелым течением заболевания, коротким периодом ремиссий и более высоким риском колэктомии);
- возраст ≥ 65 лет на момент установления диагноза (ассоциирован с риском ранней колэктомии);
- распространенное поражение;
- высокая активность по данным эндоскопии (большие и/или глубокие язвы);
- наличие внекишечных проявлений;
- ранняя потребность в системных ГКС (назначение в дебюте заболевания) или потребность хотя бы в одном курсе ГКС;
- тяжелое обострение по Truelove-Witts (количество критериев дополнительно к частоте стула с кровью ≥ 6 раз/сутки коррелирует с прогнозом: частотой колэктомии в исходе текущего обострения) [65];
- сверхтяжелая атака ЯК с диареей более 10–15 раз в сутки, прогрессирующей анемией, лихорадкой выше 38°C , гипоальбуминемией ≤ 27 г/л, высоким уровнем СРБ и глубокими обширными язвами слизистой оболочки толстой кишки ассоциирована с высоким риском колэктомии в первые дни обострения [13,15];
- повышенные уровни маркеров воспаления;
- некурящие и бывшие курильщики имеют тенденцию к большей протяженности воспаления и к более медленному заживлению. У курильщиков отмечены более редкие обострения и госпитализации.

Поскольку полное излечение пациентов ЯК достигается только путем удаления толстой кишки (колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный пациент 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 [26].

3.1.2 Проктит. Легкая и среднетяжелая атака

- Этой группе пациентов **рекомендовано** местное лечение.

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарий: в данной ситуации целесообразно назначение суппозиториев с месалазином** (1 г/сут,

при необходимости дозу можно увеличить до 2 г/сутки) или ректальной пены месалазина (1 г 1 раз/сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 2 раз/сутки) [26,66,67]. Оценка терапевтического ответа проводится через 2 недели [66], при положительном ответе лечение в указанных дозах пролонгируется до 6–8 недель.

- **Рекомендуется** пациентам при неэффективности лечения ректальными формами месалазина назначение ректальных форм ГКС.

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарий: в данной ситуации целесообразно назначать ректальную пену будесонида 2 мг в сутки, суппозитории с преднизолоном 10 мг (extempore) 2 раза в сутки с оценкой ответа через 2 недели для достижения ремиссии [26,68,69].

- **Рекомендуется** при достижении ремиссии поддерживающая терапия — ректальное введение месалазина (свечи или ректальная пена) 1 г 3 раза в неделю в виде монотерапии не менее 2 лет для поддержания ремиссии [26,70].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 3)

- **Рекомендуется** при неэффективности местного лечения подключить пероральные формы месалазина (гранулы, таблетки**, таблетки в мультиматриксной оболочке (ММХ)**) в терапевтической дозе согласно инструкции по применению для достижения ремиссии [71].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарий. Допустимо назначение сульфасалазина** вместо месалазина** [74,77].

- **Рекомендуется** пациентам при отсутствии эффекта от пероральных форм месалазина назначение ГКС для достижения ремиссии [26,69].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: в данной клинической ситуации ГКС назначаются в таблетках в дозе, эквивалентной преднизолону 0,5–0,75 мг/кг массы тела в сутки для достижения ремиссии.

- **Рекомендуется** в случае рецидива, требующего повторного назначения ГКС, комбинировать ГКС с азатиоприном** (АЗА) или меркаптопурином** (МП) для достижения ремиссии [26,72].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: АЗА назначается по 2–2,5 мг/кг, а МП — по 1,5 мг/кг. Местная терапия (ректальная пена будесонида 2 мг в сутки, свечи с преднизолоном 10 мг × 1–2 раза в сутки) может быть продолжена.

- **Рекомендуется** при достижении ремиссии, индуцированной ГКС, проводить поддерживающую

терапию АЗА 2–2,5 мг/кг (или МП 1,5 мг/кг) не менее 2 лет для сохранения ремиссии [71,72].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1)

- **Рекомендуется** пациентам, у которых обнаружена ДНК цитомегаловируса в слизистой оболочке толстой кишки терапия ганцикловиром** в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14–21 дней для элиминации возбудителя [26,73].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: на период проведения лечения ганцикловиром** отмена базисной терапии не требуется.

3.1.3 Проктит. Тяжелое течение (развивается крайне редко)

- **Рекомендуется** пациентам при тяжелом язвенном проктите внутривенное введение ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону** 1–1,5 мг/кг массы тела в сутки в комбинации с местной терапией месалазином** (суппозитории, ректальная пена) или в комбинации с ГКС ректально (пена будесонида 2 мг в сутки, свечи с преднизолоном 10 мг × 2 раза в сутки) для достижения ремиссии [26,69].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

- В случае первой атаки ЯК при достижении ремиссии для ее поддержания пациентам **рекомендуется** терапия местными формами препаратов месалазина (суппозитории, ректальная пена) 1 г × 3 раза в неделю в виде монотерапии или в комбинации с пероральным месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 2–2,4 г — не менее 2 лет для поддержания ремиссии [26,67,70,71,74–76].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарий. Допустимо назначение сульфасалазина** 2 г/сут. вместо месалазина** [74,77].

- **Рекомендуется** в случае рецидива, требующего повторного назначения ГКС (системных или топических), одновременно с ГКС назначать АЗА 2–2,5 мг/кг (или #МП 1,5 мг/кг) и затем продолжать поддерживающую терапию иммуносупрессорами (АЗА или #МП) не менее 2 лет для сохранения ремиссии [72].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Рекомендуется** пациентам, у которых обнаружена ДНК цитомегаловируса в слизистой оболочке толстой кишки терапия ганцикловиром** в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14–21 дней для элиминации возбудителя [26,73].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: на период проведения лечения ганцикловиром** отмена базисной терапии не требуется.

3.1.4 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Легкая атака

• **Рекомендуется** пациентам при первой атаке или рецидиве назначение месалазина внутрь (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в максимальных терапевтических дозах в соответствии с инструкциями по применению в комбинации с месалазином** в клизмах 4 г/сут. для достижения ремиссии [26,70,78,79].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: терапевтический ответ оценивается через 2 недели. При улучшении клинической картины и положительной лабораторной динамике терапия продолжается до 6–8 недель.

• **Рекомендуется** при отсутствии эффекта от комбинированной терапии препаратами месалазина** назначение ректальных форм ГКС [79,80].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарий: целесообразно назначение ректальной пены будесонида 2 мг/сут. или суспензии гидрокортизона-ацетата с лидокаином 125–250 мг 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения для достижения ремиссии.

• **Рекомендуется** пациентам при достижении ремиссии проводить поддерживающую терапию пероральным месалазином** (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2–2,4 г/сут. для сохранения ремиссии [81].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарий: дополнительное введение месалазина** в клизмах по 2 г × 2 раза в неделю («терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии.

• **Рекомендуется** пациентам при отсутствии ответа на комбинированную терапию пероральными препаратами месалазина** в сочетании с любым ректальным лекарственным средством назначение топических ГКС (будесонид ММХ) или системных ГКС (см. раздел 3.1.4) для индукции ремиссии [82].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 3)

• **Рекомендуется** пациентам, у которых обнаружена ДНК цитомегаловируса в слизистой оболочке толстой кишки терапия ганцикловиром** в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14–21 дня для элиминации возбудителя [26,73].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: на период проведения лечения ганцикловиром** отмена базисной терапии не требуется.

3.1.5 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Среднетяжелая атака

• **Рекомендуется** пациентам при первой атаке или рецидиве ЯК назначение перорального месалазина (гранулы, таблетки**, таблетки** ММХ) в максимальной терапевтической дозе (в соответствии с инструкцией по применению) в комбинации с месалазином** в клизмах 4 г/сут. для достижения ремиссии [26,75,76].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарий: терапевтический ответ оценивается через 2 недели. При улучшении клинической картины и положительной лабораторной динамике терапия продолжается до 6–8 недель.

• **Рекомендуется** пациентам при достижении ремиссии поддерживающая терапия препаратами месалазина** (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2,0–2,4 г/сут. внутрь + месалазин** в клизмах по 4 г × 2 раза в неделю для сохранения ремиссии [26,75,76,79].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарий: допустимо назначение сульфасалазина** 2 г/сут. вместо месалазина** [74,77].

• **Рекомендуется** пациентам без ответа на месалазин в течение 2 недель, но при отсутствии признаков системного воспаления назначение топических ГКС (будесонид ММХ). Топические ГКС назначают в дозе 9 мг/сут. После 10-недельного приема будесонида ММХ, снижение дозы проводится через день в течение 1–2 недель до полной отмены [46,83–85].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2)

• **Рекомендуется** пациентам при неэффективности месалазина в течение 2 недель и при признаках системного воспаления назначение системных ГКС для достижения терапевтического эффекта [46,82,86–88].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарий: системные ГКС назначают в дозе, эквивалентной преднизолону** 1 мг/кг массы тела в сутки до достижения клинического ответа с последующим снижением по 5 мг в 5–7 дней до полной отмены, в течение не более 12 недель.

• **Рекомендуется** пациентам при снижении дозы ГКС до эквивалентной 35–45 мг преднизолону**, назначить дополнительно месалазин** (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в максимальной терапевтической дозе в соответствии с инструкциями к препаратам для поддержания терапевтического эффекта (в том случае, если пациент не получает иммуносупрессоров и ГИБТ [78].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: дальнейшее снижение ГКС следует проводить на фоне месалазина** с последующим переходом на поддерживающую терапию месалазином** (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2,0–2,4 г в сутки.

• **Рекомендуется** пациентам в случае непереносимости препаратов месалазина** или при необходимости повторного назначения ГКС в течение года и менее комбинировать ГКС с АЗА** 2,0–2,5 мг/кг или МП 1,5 мг/кг для достижения терапевтического эффекта [72,89].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2)

• **Рекомендуется** пациентам при достижении ремиссии продолжение поддерживающей терапии АЗА 2,0–2,5 мг/кг/сут. или МП 1,5 мг/кг не менее 2 лет для сохранения ремиссии [72,89].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2)

• **Рекомендуется** пациентам при отсутствии эффекта от ГКС в течение 2 недель назначение ГИБП (инфликсимаб**, адалимумаб**, голимумаб**, ведолизумаб**, устекинумаб**) или ТИС (тофацитиниб**, упадацитиниб** или озанимод**) для достижения ремиссии в виде индукционного (иницирующего) курса и поддерживающей терапии [90–96].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2)

Схемы и дозы препаратов для ГИБП и ТИС в рамках индукционного (иницирующего) курса и поддерживающей терапии:

- для инфликсимаба индукционный (иницирующий) курс предусматривает трехкратное введение на 0, 2 и 6 неделе внутривенно в дозе 5 мг/кг массы тела, затем такая же доза для поддерживающей терапии 1 раз в 8 недель;
- для адалимумаба индукционный (иницирующий) курс состоит из первого подкожного введения в дозе 160 мг, затем второго подкожного введения через 2 недели в дозе 80 мг, затем — поддерживающая терапия в дозе 40 мг каждые 2 недели;
- для голимумаба индукционный (иницирующий) курс состоит из первого подкожного введения 200 мг, второго подкожного введения через 2 недели в дозе 100 мг, третьего введения — 100 мг или 50 мг, исходя из массы тела пациента, далее поддерживающая терапия проводится в той же дозировке, подкожно каждые 4 недели;
- для ведолизумаба индукционный (иницирующий) курс предусматривает трехкратное введение на 0, 2 и 6 неделе внутривенно в дозе 300 мг, затем поддерживающее лечение по 300 мг внутривенно каждые 8 недель;

• для устекинумаба индукционная (иницирующая) доза вводится внутривенно в первый день с расчетом дозы по массе тела пациента на момент введения, далее через 8 недель — первое поддерживающее подкожное введение в дозе 90 мг и далее — терапия в дозе 90 мг подкожно каждые 8 или 12 недель (в зависимости от характера течения заболевания);

• для тофацитиниба 8-недельный индукционный (иницирующий) курс в дозе 10 мг × 2 раза в сутки, затем 5 мг × 2 раза в сутки в качестве поддерживающей терапии;

• для упадацитиниба 8-недельный индукционный (иницирующий) курс в дозе 45 мг в таблетках 1 раз в сутки и затем 30 мг или 15 мг в таблетках 1 раз в сутки в качестве поддерживающей терапии;

• для озанимода индукционный (иницирующий) курс составляет 7 дней с постепенным увеличением дозы перорально (начиная с 0,23 мг в сутки до 0,92 мг в сутки) согласно инструкции по применению, на 8-й день и далее полная доза составляет 0,92 мг 1 раз в сутки.

Комментарий: у бионаивных пациентов любой из указанных препаратов может быть использован в качестве первой линии терапии [203]. Следует иметь в виду, что в первой линии терапии ведолизумаб эффективнее адалимумаба [210].

• **Рекомендуется** пациентам, получающим инфликсимаб**, комбинировать его с иммуносупрессорами (АЗА** 2,0–2,5 мг/кг) для повышения эффективности лечения [72,97,98].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарий: допустимо применение #МП 1,5 мг/кг вместо АЗА в связи с тем, что МП является метаболитом АЗА. Для других ГИБП эффективность комбинации с иммуносупрессорами не доказана. Совместное применение азатиоприна и тофацитиниба противопоказано [99,100].

• **Рекомендуется** пациентам при эффективности индукционного курса ГИБП и ТИС проводить противорецидивную терапию тем же препаратом в течение, как минимум, 2-х лет для поддержания ремиссии [91–93,101,102].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2)

• **Рекомендуется** пациентам при первичной неэффективности или потере ответа на любой из анти-ФНО препаратов смена терапии на ведолизумаб**, тофацитиниб**, устекинумаб**, упадацитиниб** или озанимод** для достижения ремиссии [93,95,96,103,104].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: любой из указанных препаратов может быть назначен в качестве 2-й и последующих линий терапии на фоне ГКС или без них. При выборе ведолизумаба после анти-ФНО следует иметь в виду, что его эффективность в качестве препарата 2-й линии ниже, чем в 1-й линии [211]. Выбор устекинумаба в качестве второй линии ГИБП при неэффективности первого анти-ФНО ассоциирован с лучшим результатом (достижением клинического ответа и клинической ремиссии) по сравнению с переводом пациента на другой анти-ФНО или ведолизумаб [225, 226].

- **Рекомендуется** пациентам при потере ответа на анти-ФНО препараты в 1-й линии терапии (рецидив ЯК на фоне ранее достигнутой ремиссии) оптимизация терапии в виде увеличения дозы препарата (10 мг/кг инфликсимаба** каждые 8 недель, 100 мг голимумаба** каждые 4 недели, 80 мг адалимумаба каждые 2 недели) или сокращения интервалов между введениями (инфликсимаб** до 4–6 недель, адалимумаб** 40 мг каждую неделю) или назначение препаратов другого механизма действия: ведолизумаба**, тофацитиниба**, устекинумаба**, упадацитиниба** или озанимода** для достижения терапевтического эффекта [91–93,101,102,104,105].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарий: смена на другой анти-ФНО препарат возможна, но ее эффективность ниже, чем при переходе на препараты других классов (ведолизумаб**, тофацитиниб**, устекинумаб**, упадацитиниб** или озанимод**).

- **Рекомендуется** пациентам при потере ответа на ведолизумаб** в стандартной дозе 300 мг каждые 8 недель оптимизация терапии в виде сокращения интервалов между введениями до 4 недель или смена на биологический препарат другого класса (анти-ФНО, устекинумаб**, тофацитиниб**, упадацитиниб**, озанимод**) [106,211].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: эффективность анти-ФНО во 2-й линии терапии после потери ответа на ведолизумаб не снижается по сравнению с их эффективностью в 1-й линии, т.е. применение ведолизумаба не влияет на последующую эффективность анти-ФНО [211,212].

- **Рекомендуется** пациентам при потере ответа на устекинумаб** в стандартном режиме введения каждые 12 недель оптимизация терапии в виде сокращения интервалов между введениями до 8 недель или смена на препарат другого класса (ГИБП или ТИС) [104].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

- **Рекомендуется** пациентам при потере ответа на тофацитиниб** в стандартной дозе 10 мг в день оптимизация терапии до 20 мг в день [107].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: доказательная база о возможности перехода с тофацитиниба на биологические препараты недостаточна. Смена препаратов возможна и остается на усмотрение лечащего врача. При достижении стабильной клинико-эндоскопической бестероидной ремиссии 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 ГИБП и ТИС, поддерживающая терапия проводится только иммуносупрессорами.

- **Рекомендуется** пациентам при рецидиве, возникшем на фоне поддерживающей терапии тиопуринами, назначение ГИБП (инфликсимаб**, адалимумаб**, голимумаб**, ведолизумаб** или устекинумаб**) или ТИС (тофацитиниба**, упадацитиниба** или озанимода**) с отменой тиопуринов согласно инструкции по медицинскому применению [91–93,95,96,101].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарий: любой из указанных препаратов может назначаться в качестве первой линии терапии (см. раздел 3.1.5).

- **Рекомендуется** пациентам, у которых обнаружена ДНК цитомегаловируса в слизистой оболочке толстой кишки терапия ганцикловиром** в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14–21 дня для элиминации возбудителя [26,73].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: на период проведения лечения ганцикловиром** отмена базисной терапии не требуется.

3.1.6 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Тяжелая атака

- **Рекомендуется** пациентам в качестве первой линии терапии внутривенное введение ГКС для достижения ремиссии [26,108].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарий: применение ГКС целесообразно в дозе, эквивалентной преднизолону** 2 мг/кг массы тела внутривенно (при высокой массе тела возможно назначение 1,5 мг/кг) в течение 7 дней или применение гидрокортизона** в эквивалентной дозе. Эквивалентность доз и длительность действия ГКС приведена в таблице 6. Ответ оценивается в интервале от 3 до 7 дней. Если в течение трех

Таблица 6. Сравнительная характеристика ГКС
Table 6. Comparative characteristics of GCS

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

дней состояние стабильно, то терапию продолжают до 7 дней. Если состояние больного в течение трех дней ухудшается, ставится вопрос о «терапии спасения» или о колэктомии. Если через 7 дней отмечено клиническое улучшение, то терапию ГКС можно продолжить до стабильного улучшения и затем переходить на пероральный прием препаратов и медленно снижать дозу по 5 мг в 5–7 дней. В случае отсутствия значимого клинического улучшения через 7 дней состояние расценивается как стероидорезистентность.

• **Рекомендуется** пациентам дополнительно назначить местную терапию клизмами с месалазином** 4 г в сутки или суспензией #гидрокортизона-ацетата с лидокаином 250 мг × 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения для достижения ремиссии [79,80].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

• **Рекомендуется** пациентам при наличии метаболических нарушений проводить инфузионную терапию с целью регидратации, коррекции белково-электролитных нарушений [59].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: гипокалиемия и гипомагниемия повышают риск токсической дилатации ободочной кишки.

• **Рекомендуется** пациентам при уровне гемоглобина ниже 80 г/л для коррекции анемии в виде гемотрансфузии (эритромаасса), при уровне гемоглобина от 80 до 100 г/л — терапия препаратами железа парентерально: гидрооксид сахарозный комплекс**, железа (III) гидроксид декстрана, железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, железа карбоксимальтозат** [109].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуется** пациентам для снижения риска тромбообразования проведение профилактической терапии низкомолекулярными гепаринами (АХТ В01АВ), нефракционированным гепарином**, фондапаринуксом натрия** [204,205].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 2)

• **Рекомендуется** у пациентов с дефицитом массы тела (ИМТ менее 18) назначение дополнительного

энтерального, в том числе зондового, питания для улучшения трофологического статуса [110].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарий: полное парентеральное питание и/или временное ограничение приема пищи внутрь нецелесообразно.

• При развитии признаков системного воспаления у пациентов **рекомендуется** назначение антибиотиков с целью профилактики септических осложнений:

1 линия — #метронидазол** + фторхинолоны (ципрофлоксацин**, офлоксацин**) [111];

2 линия — цефалоспорины [112,113].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1)

• **Рекомендуется** пациентам при клиническом ответе на ГКС через 7 дней перевод на пероральный прием преднизолона** с последующим снижением до полной отмены по 5–10 мг преднизолона** в 5–7 дней для поддержания ремиссии [59].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: схема перехода с внутривенных ГКС на пероральные формы рассматривается индивидуально лечащим врачом в зависимости от скорости достижения эффекта и выраженности терапевтического ответа.

При развитии стероидорезистентности, если нет непосредственной угрозы жизни или тяжелых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства, показана «терапия спасения» на фоне сохраняющегося лечения ГКС, т.е. усиление консервативной терапии, которая проводится инфликсимабом в дозе 5 мг/кг в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6 неделе или циклоспорином А в/в в дозе 2–4 мг/кг в течение 7 дней (с мониторингом показателей функции почек и определением концентрации препарата в крови) или тофацитинибом (20 мг/сут. в рамках индукционного курса в течение 8 недель) [103,206–208]. Клинический результат такой терапии оценивается через 7 дней. Исследования показали, что эффективность двух схем (с инфликсимабом и циклоспорином) на 8 день лечения идентична, поэтому в настоящее время в зарубежной практике используется в основном инфликсимаб, как препарат более безопасный и не

требующий трудоемкого и дорогостоящего определения концентрации. При отсутствии эффекта через 7–8 дней рассматриваются варианты хирургического лечения. При невозможности назначения инфликсимаба допустимо назначение тофацитиниба с учетом скорости достижения эффекта [207,208] (см. раздел 3.1.5).

- **Рекомендуется** пациентам при достижении ремиссии на инфликсимабе** продолжить поддерживающую противорецидивную терапию этим же препаратом по стандартной схеме в комбинации с АЗА** 2–2,5 мг/кг (или #МП 1,5 мг/кг) или без него [98,102,114].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 3)

- **Рекомендуется** пациентам при положительном ответе на в/в #циклоsporин** через 7 дней перейти на пероральный прием препарата в дозе 2 мг/кг веса с дополнительным назначением АЗА** 2 мг/кг (на фоне терапевтической дозы ГКС) с постепенной отменой ГКС в течение 12 недель до момента достижения терапевтической концентрации и начала действия АЗА** для увеличения продолжительности ремиссии у пациента. При достижении ремиссии можно отменять пероральный циклоспорин, оставив пациента на поддерживающей терапии АЗА** не менее 2 лет [72,89,115,116].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: Существенный недостаток такой схемы лечения обусловлен одновременным применением сразу трех иммуносупрессивных препаратов с повышением риска нежелательных явлений.

3.1.7 Сверхтяжелый язвенный колит любой протяженности

В такой форме может протекать как первая атака ЯК, так и любое из последующих обострений (характеристику см. в разделе «классификация ЯК»). Пациент должен быть госпитализирован в многопрофильный (специализированный) стационар для консервативного лечения с последующим обязательным наблюдением врачом-гастроэнтерологом и врачом-колопроктологом (врачом-хирургом) для решения вопроса о целесообразности выполнения хирургического вмешательства в течение 24 часов.

- **Рекомендуется** пациентам при сверхтяжелой атаке ЯК назначение в/в ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону** 2 мг/кг массы тела для достижения терапевтического эффекта [117].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: эффективность консервативной терапии при сверхтяжелой атаке ЯК не превышает 50%. При этом производят оценку клинической картины и лабораторных параметров каждые 24 часа,

а при необходимости — чаще. При ухудшении клинической картины и лабораторных показателей единственным путем спасения жизни пациента при сверхтяжелой атаке ЯК является колэктомия. При существенной положительной динамике со стороны клинической картины и лабораторных показателей с достаточной степенью осторожности можно продолжить в/в терапию ГКС до 14 дней. Если в течение 3 дней положительная динамика отсутствует, то это состояние расценивается как стероидорезистентность.

- В случае стероидорезистентности, если нет непосредственной угрозы жизни пациента или развития тяжелых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства, данной группе пациентов **рекомендуется** назначение терапии «второй линии» (в англоязычной литературе «терапии спасения»), которая включает следующие варианты лечения:

- инфликсимаб** 5 мг/кг (введения в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6 неделе) [118,119] или
- #циклоsporин** (лучше в/в) 2–4 мг/кг в течение 7 дней с мониторингом показателей функции почек [120,121] или
- тофацитиниб 20 мг/сут. в рамках индукционного курса в течение 8 недель [103,206–208].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарий: другие биологические препараты в качестве «терапии спасения» не используются. Данной группе пациентов при отрицательной динамике или при отсутствии ответа на 7 день терапии инфликсимабом**, циклоспорином** или тофацитинибом** показано хирургическое лечение [122].

- **Рекомендуется** пациентам при достижении ремиссии на инфликсимабе** продолжить поддерживающую противорецидивную терапию этим же препаратом по стандартной схеме в комбинации с АЗА** 2–2,5 мг/кг (или #МП 1,5 мг/кг) или без него [98,102,114].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 3)

- **Рекомендуется** пациентам при достижении ремиссии на тофацитинибе** продолжить поддерживающую терапию этим же препаратом 10 мг/сут. [103].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

- **Рекомендуется** пациентам при положительном ответе на в/в #циклоsporин** через 7 дней 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** для увеличения

продолжительности ремиссии у пациента. При достижении ремиссии можно отменять пероральный циклоспорин, оставив пациента на поддерживающей терапии АЗА** не менее 2 лет [72, 89, 115, 116].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.1.8 Биосимиляры (Биоаналоги)

Биосимиляры — это биологические лекарственные средства, содержащие версию активного вещества, уже разрешенного оригинального биологического лекарственного средства (эталонного препарата) [213]. В настоящее время рынок биосимиляров постоянно расширяется. Применительно к ВЗК это пока касается биоаналогов на основе моноклональных антител к ФНО-альфа. Только в Европе в последнюю декаду был зарегистрирован 21 биосимиляр, из них 14 — на основе адалимумаба и 4 — на основе инфликсимаба [214]. В РФ также зарегистрированы биосимиляры инфликсимаба и адалимумаба, недавно появились аналоги тофацитиниба. Применение биосимиляров снижает экономическую нагрузку на систему здравоохранения и, тем самым, значительно расширяет возможности использования и доступность ГИБП. Сейчас существует достаточная доказательная база эффективности и безопасности биосимиляров, однако среди клиницистов остается предубеждение против них, как препаратов с более низкой эффективностью [215]. Европейская организация по изучению ВЗК (ЕССО) в 2017 г. декларировала позицию по использованию биоаналогов при ВЗК, в которой подчеркивается, что после регистрации биоаналог считается таким же эффективным препаратом, как и оригинальный продукт, а для оценки его долговременной эффективности и безопасности требуются большие наблюдательные исследования [216]. Именно с этих позиций систематический обзор 90 исследований при разных иммуно-воспалительных заболеваниях 2018 года показал, что в подавляющем большинстве исследований не наблюдалось различий в безопасности, эффективности или иммуногенности между биоаналогами и соответствующими оригинальными препаратами, что свидетельствует о сохранении достаточного профиля польза-риск при переходе с оригинального препарата на биоаналог [217]. Реальная клиническая практика европейских стран и США демонстрирует сходную эффективность, безопасность и иммуногенность при переключении пациентов ВЗК с оригинального инфликсимаба на его биоаналоги [218–222]. Лишь в одном исследовании в 9,9% случаев фиксировали необходимость обратного переключения с биосимиляра на эталонный препарат вследствие нежелательных проявлений со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта или из-за потери ответа на препарат. У подавляющего большинства больных

ответ на лечение после обратного переключения восстановился [220]. Сравнение адалимумаба и двух его аналогов у больных ВЗК в Италии не показало значимой разницы в эффективности, безопасности и иммуногенности между препаратами после индукционного курса и после 6 месяцев поддерживающего лечения [223]. Результаты долгосрочного постмаркетингового наблюдения за эффективностью и безопасностью биосимиляров на основе моноклональных антител в течение 7 лет не выявили каких-либо побочных эффектов, специфичных для биосимиляров [224]. ЕССО консенсус подчеркивает, что принятие решения о переходе с оригинального препарата на биоаналог по немедицинским показаниям должно проводиться в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, и вся информация должна быть доведена до сведения пациента и объяснена ему [216]. Несмотря на достаточно четко сформулированные утверждения относительно биосимиляров, существуют и определенные противоречия в этом вопросе, согласно которым принятые положения основаны на исследованиях с разными методологическими подходами и недостаточным числом наблюдений, что ограничивает их достоверность [227].

Российские публикации свидетельствуют, что частота вторичной потери ответа и нежелательных явлений у пациентов ВЗК при переводе с оригинального инфликсимаба на его биосимиляр составляет около 30%, что достоверно выше, чем у тех, кто постоянно получает оригинальный препарат. Кроме того, частота нежелательных явлений достоверно выше у больных, получающих препарат по МНН, что ведет к неоправданному и нерегулируемому чередованию оригинального препарата и биоаналогов по сравнению с больными, получающими препараты по торговому наименованию [228].

В Российские клинические рекомендации по ЯК положение о биосимилярах вносится впервые. Поскольку российские биосимиляры не представлены на зарубежном рынке, то международные данные об успешном опыте переключения будут иметь для России ограниченную применимость. Поэтому следует с осторожностью экстраполировать эти данные на отечественную клиническую практику.

• **Рекомендуется** при показаниях к назначению ГИБП класса ингибиторов ФНО-альфа (инфликсимаба и адалимумаба) использовать как оригинальный препарат, так и его биоаналоги, как равноценные лекарственные средства [215, 216].

Комментарий: *это положение касается в равной мере как первичного назначения анти-ФНО препаратов у биоинвазивных пациентов, так и переключения с оригинального препарата на биоаналог по немедицинским показаниям. Однако следует иметь в виду, что неконтролируемое переключение с оригинала*

на биосимиляр или разные биосимиляры и обратно по МНН может привести к ухудшению течения заболевания, быстрой потере ответа и нежелательным явлениям [228].

Переход с одного анти-ФНО препарата на другой в рамках одного класса при потере ответа на первый препарат не рекомендуется ни для оригинальных препаратов, ни для биосимиляров (см. раздел 3.1.5). Достаточной доказательной базы для использования биоаналогов на основе лекарственных препаратов других классов для лечения ЯК пока нет.

3.2 Хирургическое лечение

3.2.1 Показания к хирургическому лечению ЯК: неэффективность или невозможность продолжения консервативной терапии.

Показаниями к хирургическому лечению ЯК служат неэффективность консервативной терапии (стероидорезистентность, неэффективность ГИБП) или невозможность их продолжения (стероидозависимость, непереносимость или противопоказания для проведения консервативной терапии), 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 1.5):

- стероидная резистентность;
- стероидная зависимость.

Стероидозависимость удается эффективно преодолеть при помощи ГИБП и/или иммуносупрессоров (АЗА**, МП**) в 40–55% случаев [78,116], а при стероидорезистентности назначение #циклоsporина** или инфликсимаба** позволяет индуцировать ремиссию в 43–80% случаев [118–120]. Однако у части пациентов с высоким риском осложнений и неэффективностью консервативной терапии при развитии стероидорезистентности или зависимости возможно проведение хирургического лечения без попытки применения ГИБП или иммуносупрессоров.

3.2.2 Показания к хирургическому лечению ЯК: кишечные осложнения ЯК

- Пациентам с осложнениями ЯК (кишечное кровотечение, перфорация толстой кишки, токсическая дилатация на фоне адекватной инфузионной терапии) **рекомендуется** экстренная операция в объеме субтотальной колэктомии или тотальной колэктомии или колпроктэктомии (при выраженной активности в прямой кишке) для увеличения продолжительности жизни пациента [123–125].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон) представляет собой не связанное с обструкцией расширение

ободочной кишки 6 см и более с явлениями интоксикации. К факторам риска токсической дилатации относятся гипокалиемия, гипомagneмия, 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). Перфорация толстой кишки является наиболее опасным осложнением ЯК с почти 50% летальностью.

3.2.3 Показания к хирургическому лечению ЯК: колоректальный рак

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

- а) длительность анамнеза ЯК: риск колоректального рака составляет 2% при 10-летнем, 8% — при 20-летнем и 18% — при 30-летнем анамнезе [126];
- б) начало заболевания в детском и подростковом возрасте, хотя этот фактор может лишь отражать длительность анамнеза и не являться независимым предиктором колоректального рака [127];
- в) 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;
- г) наличие первичного склерозирующего холангита [128];
- д) семейный анамнез колоректального рака;
- е) тяжелые обострения ЯК в анамнезе или непрерывное течение ЯК. Последствием высокой активности ЯК может стать воспалительный полипоз, также являющийся фактором риска развития колоректального рака [129].

Контрольная колоноскопия должна проводиться в условиях хорошей подготовки кишки и, желательного, в период ремиссии, поскольку активное воспаление затрудняет выявление дисплазии.

Для скрининга неопластических изменений слизистой оболочки используются уточняющие эндоскопические методики: видеоколоноскопия с хромоскопией в сочетании с красителем или виртуальная (оптическая) хромоскопия с выполнением прицельной биопсии [130–132]. При использовании уточняющих эндоскопических методик выполнение поисковой биопсии не требуется.

Результаты скрининговой биопсии влияют на тактику дальнейшего лечения и наблюдения.

• **Рекомендуется** пациентам с ЯК при обнаружении дисплазии высокой степени в биопсийном материале из макроскопически неизменной слизистой оболочки хирургическое лечение в объеме тотальной колэктомии [126].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: возможно выполнение колпроктэктомии с формированием постоянной концевой илеостомы или колпроктэктомии с одномоментным формированием тонкокишечного резервуара под прикрытием петлевой илеостомы. Наличие дисплазии в эпителии слизистой оболочки толстой кишки должно быть подтверждено вторым независимым патоморфологом. Объем хирургического лечения обсуждается совместно с пациентом, тем самым учитывается его желание в отношении сохранения анальной дефекации или формирования постоянной илеостомы.

• **Рекомендуется** при обнаружении дисплазии легкой степени в эпителии макроскопически неизменной слизистой оболочки индивидуально обсуждать совместно с пациентом два варианта хирургического лечения — тотальная колэктомия (колпроктэктомия) с формированием постоянной концевой илеостомы и колпроктэктомия с одномоментным формированием тонкокишечного резервуара под прикрытием петлевой илеостомы для улучшения качества жизни пациента или продолжение регулярного эндоскопического скрининга с сокращением интервала между исследованиями в периоде от 6 до 12 месяцев [126].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: объем хирургического лечения обсуждается совместно с пациентом, тем самым учитывается его желание в отношении сохранения анальной дефекации или формирования постоянной илеостомы. Пациент вправе воздержаться от оперативного лечения, в таком случае предлагается эндоскопический скрининг.

• **Рекомендуется** пациентам с ремиссией ЯК, при подтверждении наличия аденоматозного полипа (эндоскопически и по результатам патоморфологического исследования), выполнение стандартной полипэктомии для вторичной профилактики рака [128].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: пациентам с ремиссией ЯК при наличии крупных неопластических образований толстой кишки и отсутствием дисплазии в эпителии слизистой оболочки вне указанных образований возможно выполнение мукозэктомии или диссекции в подслизистом слое [133,134].

• **Не рекомендуется** колэктомия пациентам с ЯК при наличии аденоматозного полипа с дисплазией тяжелой степени, если в других отделах толстой кишки дисплазия в эпителии слизистой оболочки отсутствует или соответствует легкой степени [128].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

• **Рекомендуется** пациентам ЯК при наличии участка сужения в толстой кишке проводить эндоскопическое исследование с биопсией из зоны сужения для исключения колоректального рака [129].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: дисплазия в эпителии слизистой оболочки должна быть подтверждена вторым патоморфологом, а затем программа лечения должна обсуждаться врачом мультидисциплинарным консилиумом. Если колоноскопия не тотальная из-за наличия сужения, необходима КТ с внутривенным и внутривидеоскопическим контрастированием для оценки характера изменений стенки толстой кишки проксимальнее сужения [135]. Всем пациентам с колоректальным раком на фоне язвенного колита, после проведения онкологического консилиума, показано хирургическое лечение в объеме тотальной колэктомии с брюшно-анальной резекцией прямой кишки для исключения риска злокачественной трансформации в оставшихся отделах толстой кишки.

3.2.4 Виды хирургических вмешательств

У большинства пациентов ЯК современная консервативная терапия позволяет контролировать течение воспалительного процесса, однако у 10–30% пациентов в связи с неэффективностью медикаментозного лечения приходится прибегать к хирургическому вмешательству, направленному на удаление толстой кишки [123,124]. До начала 1980-х годов стандартом хирургического лечения являлась колпроктэктомия с концевой илеостомой, несмотря на эпизодическое формирование илеоректального анастомоза. За последние 20 лет новым «золотым стандартом» стала восстановительно-пластическая операция — тотальная колэктомия с формированием резервуара (колпроктэктомия с илеоанальным резервуарным анастомозом (ИАРА)) [136,137] (Табл. 7). При отсутствии осложнений данная операция обеспечивает возможность контролируемой дефекации через задний проход с удовлетворительным качеством жизни [136]: частота дефекации после формирования ИАРА составляет 4–8 раз в сутки [138–140], а средний суточный объем полуоформленного/жидкого стула — около 700 мл в сутки (в сравнении с 200 мл/сутки у здорового человека).

Всем пациентам, которым предстоит хирургическое вмешательство (тотальная или субтотальная

Таблица 7. Методы хирургического лечения ЯК
Table 7. Methods of surgical treatment of UC

С формированием постоянной илеостомы	С восстановлением дефекации через задний проход		
	С формированием ИАРА, в 2 этапа:	С формированием ИАРА, в 3 этапа:	Субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илеоректального анастомоза (в исключительных случаях)
Колэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки и формированием постоянной концевой илеостомы	1. Колэктомия с резекцией прямой кишки, формирование ИАРА, петлевая илеостомия; 2. Закрытие петлевой илеостомы	1. Субтотальная резекция ободочной кишки (субтотальная колэктомия), концевая илеостомия; 2. Проктэктомия, формирование ИАРА, петлевая илеостомия; 3. Закрытие петлевой илеостомы	

колэктомия или колэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки) по поводу неэффективности консервативной терапии язвенного колита, за исключением кишечных осложнений, предпочтительней применять лапароскопические технологии для уменьшения частоты интраоперационных и послеоперационных осложнений, более быстрого восстановления, уменьшения риска развития спаечного процесса в брюшной полости, уменьшения риска снижения фертильности и улучшения косметического результата [141–146].

3.2.5 Выбор вида хирургического лечения

Проведение реконструктивно-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% пациентов [147–149].

У пациентов старших возрастных групп с ЯК, несмотря на более высокую частоту сопутствующих заболеваний, само хирургическое вмешательство с формированием тонкокишечного резервуара безопасно [150]. Функция анального держания, играющая ключевую роль для нормального функционирования ИАРА, как правило, ухудшается у лиц старших возрастных групп [151].

Кроме того, у пациентов старше 60 лет чаще развиваются осложнения, в частности резервуарит и стриктура анастомоза [152,153]. В то же время, какой-либо конкретный возрастной порог для отказа от формирования ИАРА не определен.

Формирование тонкокишечного резервуара (ИАРА) на 30–70% [154–158] повышает риск бесплодия у женщин детородного возраста с ЯК.

Риск бесплодия связан со спаечным процессом, увлекающим маточные трубы. 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 всех пациенток с ЯК, при возникновении показаний к операции, использование лапароскопических технологий снижает риск развития бесплодия на 90% [158]. Приблизительно у 10% пациентов даже при патоморфологическом изучении операционного препарата после колэктомии, не удается провести дифференциальный диагноз между БК и ЯК, в связи с чем им устанавливается диагноз колит неуточненный. Решение о формировании ИАРА в таких случаях принимается индивидуально, при этом пациент должен быть предупрежден о рисках неэффективности реконструктивно-пластической операции и иных осложнениях, связанных с БК.

Пациентам с ЯК при наличии таких сопутствующих заболеваний, как рак прямой кишки и выраженное анальное недержание 2 или 3 степени формирование тонкокишечного резервуара (ИАРА) нецелесообразно.

- **Рекомендуется** пациентам с тяжелой атакой ЯК, не ответивших на консервативное лечение, а также пациентам с ЯК, у которых к моменту установления показаний к операции, в течение более 6 недель была проведена гормональная терапия преднизолоном** в дозе не менее 20 мг в сутки в течение более чем 6 недель выполнять трехэтапное хирургическое лечение (колэктомия с формированием илеостомы на первом этапе, формирование тонкокишечного резервуара и петлевой илеостомы — на втором этапе, и закрытие петлевой илеостомы — на третьем этапе) для снижения риска послеоперационных осложнений [159–161].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: у всех пациентов с тяжелой или сверхтяжелой атакой язвенного колита, при возникновении показаний к операции, хирургическое вмешательство должно быть в объеме не менее колэктомии с формированием концевой илеостомы, что позволяет улучшить общее состояние пациента, устранить метаболические нарушения, а патоморфологическое исследование операционного препарата исключает БК. Колэктомия является относительно безопасным вмешательством даже у пациентов в критическом состоянии [159–161].

При достаточной квалификации хирурга безопасным является использование лапароскопических технологий [162,163].

Формирование илеоректального анастомоза не приводит к излечению пациента и не исключает возможность рецидива воспаления в прямой кишке и развития рака [164–166]. Данная операция при ЯК может выполняться только в исключительных случаях у женщин, планирующих беременность. Обязательным условием является наличие ремиссии в прямой кишке и согласие пациентки на регулярное обследование прямой кишки с биопсией слизистой оболочки [165,167].

3.2.6 Особенности хирургического вмешательства при формировании тонкокишечного резервуара

Пациентам ЯК, подвергшимся колэктомии, реконструктивно-пластические операции с формированием тонкокишечного резервуара (ИАРА) выполняются в специализированных стационарах, поскольку частота осложнений и функциональный исход таких вмешательств существенно зависят от личного опыта хирурга [165].

Длина сохраняемой прямой и/или сигмовидной кишки

Пациентам ЯК при выполнении колэктомии по срочным показаниям, которым в дальнейшем планируется формирование тонкокишечного резервуара, целесообразно сохранить всю прямую кишку и нижние брыжеечные сосуды для улучшения качества жизни. Прямую кишку целесообразно пересекать на уровне мыса крестца или дополнительно сохранять дистальный отдел сигмовидной кишки (решение принимается оперирующим хирургом). При сохранении дистального отдела сигмовидной кишки она выводится на переднюю брюшную стенку в виде концевой 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 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 пациентов после колэктомии не проводились. Эмпирическое лечение заключается в местном применении месалазина [168], стероидов, промывании отключенной прямой кишки растворами антисептиков.

Наложение анастомоза при формировании ИАРА

Пациентам ЯК, которым планируется хирургическое лечение с формированием тонкокишечного

резервуара, с целью улучшения функциональных результатов, целесообразно сохранять дистальный участок прямой кишки длиной не более 2 см выше зубчатой линии. Сохранение протяженного участка прямой кишки (более 2 см выше зубчатой линии) может быть причиной хронического воспаления в ней с дисфункцией резервуара, а также способствует сохранению риска дисплазии и (очень редко) рака [164]. При невозможности сформировать резервуарно-ректальный анастомоз при помощи сшивающего аппарата следует выполнить брюшно-анальную резекцию прямой кишки и наложить ручной илеоанальный анастомоз.

Морфологические изменения эпителиальной выстилки резервуара обычно развиваются через 12–18 месяцев после закрытия илеостомы и характеризуются уплощением и сокращением числа ворсинок, и нередко сопровождается развитием толстокишечной метоплазии [169,170], что 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), а также у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Научное обоснование частоты контрольных обследований пациентов 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.

3.2.7 Медикаментозная терапия в период хирургического лечения

Влияние лекарственной терапии на риск хирургических вмешательств.

- **Рекомендуется** с осторожностью проводить медикаментозную терапию (гормональную, иммунодепрессивную, ГИБТ) в период хирургического лечения для снижения риска послеоперационных осложнений [171–176].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: прием преднизолона** в дозе более 20 мг в течение более чем 6 недель увеличивает частоту послеоперационных осложнений [171,172]. Предоперационный прием АЗА и МП не ухудшает исход хирургического лечения [173], в то время как введение инфликсимаба** и циклоспорина**# незадолго до операции может увеличивать частоту послеоперационных осложнений [174,175], хотя данные по инфликсимабу** остаются противоречивыми

[176]. Резкое прекращение терапии ГКС может вызвать синдром отмены (острую надпочечниковую недостаточность, так называемый Аддисонический криз), что обуславливает необходимость временного продолжения гормональной терапии после операции до полной отмены. 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) [26], 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 на пероральный прием ГКС в дозе не ниже верхней границы суточной стрессовой продукции кортизола, то есть не ниже 20 мг преднизолона**.

3.2.8 Резервуарит и другие осложнения хирургического лечения при формировании 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 [177–179]. 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 аденоматозного полипоза) [180,181].

У пациентов с признаками и симптомами, характерными для резервуарита, следует выполнить интестиноскопию (резервуароскопию) для оценки степени воспалительных изменений слизистой оболочки резервуара с исследованием биопсийного материала. Резервуарит сопровождается образованием абсцессов, свищей, стеноза резервуаро-анального анастомоза и риском развития рака в резервуаре. Последнее осложнение встречается исключительно редко и почти всегда — при выявленной дисплазии тяжелой степени или раке в операционном препарате после колэктомии.

Дифференциальный диагноз при подозрении на резервуарит проводится с синдромом раздраженного резервуара (СРР), ишемическими поражениями, БК и другими редкими причинами дисфункции

резервуара, такими как коллагенозный, цитомегаловирусный и *Clostridioides difficile*-ассоциированный резервуарит. Следует учитывать возможность развития неспецифического илеита, вызываемого приемом НПВС, и синдрома избыточного бактериального роста.

Основными препаратами, применяемыми для лечения резервуарита, остаются антибиотики, что позволяет классифицировать резервуарит как антибиотикочувствительный, антибиотикозависимый и антибиотикорезистентный.

• **Рекомендуется** пациентам с резервуаритом первая линия терапии, включающая 14-дневный курс перорального метронидазола** (15–20 мг/кг/сутки) или ципрофлоксацина** (1000 мг/сут) для достижения терапевтического эффекта [182].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: нежелательные явления значительно чаще отмечаются при приеме метронидазола. В случаях антибиотикорезистентного резервуарита возможно назначение перорального будесонида (9 мг) в течение 8 недель.

• **Рекомендуется** пациентам с резервуаритом при отсутствии эффекта или при развитии зависимости от приема указанных препаратов назначение резервных препаратов — рифаксимина (2000 мг/сут) и тинидазола (1000–1500 мг/сут), в том числе в комбинации с ципрофлоксацином (1000 мг/сут), ректальных ГКС, ректальных препаратов месалазина**, азатиоприна** для достижения терапевтического эффекта [182].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуется** пациентам с хроническим резистентным к терапии резервуаритом при неэффективности первой линии терапии и резервных лекарственных средств назначение #блокаторов ФНО-α [183], #ведолизумаба [184] или #устекинумаба [185] для индукции и поддержания ремиссии.

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Воспаление слизистой оболочки сохраненного участка прямой кишки

Другим потенциальным осложнением ИАРА является воспаление слизистой оболочки прямой кишки, сохраняемой при наложении аппаратного анастомоза.

• **Рекомендуется** пациентам с проктитом после формирования тонкокишечного резервуара, лечение проводить свечами месалазина** 500 мг 2 раза в сутки и/или ректальными ГКС для достижения терапевтического эффекта [68].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1)

3.2.9 Дисфункция илеостомы после хирургического лечения ЯК

Под дисфункцией илеостомы понимается увеличение объема кишечного отделяемого по илеостоме более 1000 мл в сутки. Данное состояние также сопровождается быстро прогрессирующими метаболическими и водно-электролитными нарушениями [186,187].

• **Рекомендуется** пациентам с дисфункцией илеостомы для лабораторной диагностики *Clostridioides difficile*-ассоциированной диареи использовать алгоритм, включающий молекулярно-биологическое исследование фекалий на возбудителя *Cl. difficile* или иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А, В и бинарный токсин *Cl. difficile* [186,188].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: помимо обильного жидкого отделяемого по стоме, в клинической картине также отмечается повышение температуры тела до 39 °С, метеоризм, редко жалобы на тошноту, рвоту, боли в животе спастического характера. При лабораторных исследованиях: анемия, гипопротейнемия, гипоальбуминемия, гипокалиемия, повышение уровня СРБ, редко увеличение концентрации креатинина.

• **Рекомендуется** пациентам с лёгкой дисфункцией илеостомы диетотерапия, спазмолитики и препараты, замедляющие пассаж по ЖКТ для достижения терапевтического эффекта и улучшения качества жизни пациента [186–188].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: лёгкая форма заболевания характеризуется увеличением объема кишечного отделяемого по илеостоме, без признаков системного воспаления.

• **Рекомендуется** пациентам со среднетяжёлой формой дисфункции илеостомы, при подтверждении диагноза клостридиальной инфекции, метронидазол в дозе 500 мг внутрь три раза в день в течение 10 дней. При отсутствии клинического эффекта от метронидазола** через 5–7 дней производят смену препарата на ванкомицин** в дозе 1000 мг в день *per os* в течение 10 дней для достижения терапевтического эффекта и улучшения качества жизни пациента [186,187,189,190].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: среднетяжёлая форма характеризуется увеличением объема кишечного отделяемого по илеостоме, повышением температуры тела и изменениями лабораторных показателей: при увеличении уровня лейкоцитов в крови более $15 \times 10^9/\text{л}$, креатинина в сыворотке крови выше 115 мкмоль/л,

подъёме температуры тела выше 38 °С и снижении уровня альбумина менее 25 г/л, пациенты должны получать лечение в условиях круглосуточного стационара. В случае подтверждения клостридиальной инфекции показано назначение ванкомицина** в дозе 1000 мг внутрь в день в течение 10 дней.

• **Рекомендуется** пациентам с тяжелой формой дисфункции илеостомы при подтверждении диагноза клостридиальной инфекции наряду с инфузионной терапией назначение ванкомицина внутрь в дозе 500 мг 4 раза в день в сочетании с метронидазолом** в дозе 500 мг 3 раза в день внутривенно [187,191].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: тяжёлая форма дисфункции илеостомы, помимо увеличения объема кишечного отделяемого по илеостоме, проявляется болями в животе спастического характера, развитием лихорадки вплоть до гектических значений, лейкоцитозом, гипоальбуминемией. При невозможности введения препарата через рот ванкомицин** назначается внутрикисечно — при этом препарат в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в просвет кишки четыре раза в день. Ухудшение состояния пациента с возникновением гипотонии, гипертермия выше 38,5 °С, задержка стула, выраженное вздутие живота, изменение сознания, лейкоцитоз свыше 15×10^9 или лейкопения ниже 2×10^9 , повышение уровня лактата в сыворотке крови выше 2,2 ммоль/л, развитие синдрома полиорганной недостаточности требует его перевода в отделение интенсивной терапии для дальнейшего лечения.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ РЕАБИЛИТАЦИИ

Специфические меры реабилитации пациентов с ЯК отсутствуют.

Поскольку в ряде случаев терапия ЯК сопряжена с применением иммуносупрессоров, основным способом реабилитации пациентов является профилактика оппортунистических инфекций, описанная в разделе 5.

У пациентов, которым потребовалось хирургическое лечение язвенного колита, возможна реабилитация в три этапа.

1-й этап — ранняя реабилитация, осуществляется непосредственно после хирургического лечения со 2-х по 14-е сутки. Основной задачей 1 этапа реабилитации является восстановление нормального функционирования желудочно-кишечного тракта после

хирургического вмешательства. Именно на этом этапе чаще всего выявляются и должны быть скорректированы нарушения мочеиспускания. Важная роль отводится также контролю гомеостаза, мероприятиям, направленным на заживление послеоперационных ран, купированию послеоперационного болевого синдрома, активизации пациента. В данный период проводится контроль лабораторных показателей путем назначения общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы крови, общего анализа мочи.

2-й этап реабилитации начинается после 15 суток и направлен на окончательное заживление послеоперационных ран с контролем за деятельностью желудочно-кишечного тракта и других систем организма. Данный этап возможно осуществлять как амбулаторно, так и в условиях стационара дневного или круглосуточного пребывания.

3-й этап реабилитации осуществляется в поздний послеоперационный период у пациентов как с постоянной илеостомой, так и перед реконструктивно-восстановительной операцией. Основной задачей на данном этапе является нормализация функции желудочно-кишечного тракта, проведение мероприятий, направленных на выявление и коррекцию нарушений функции запирающего аппарата прямой кишки.

Недостаточность анального сфинктера

Реабилитация возможна на 2 и 3 этапах. У ряда пациентов, у которых оперативное вмешательство по поводу ЯК завершилось формированием тонкокишечного резервуара, отмечается снижение функции держания.

Пациентам ЯК с недостаточностью анального сфинктера перед реконструктивно-восстановительным лечением целесообразно исследование функции запирающего аппарата прямой кишки (сфинктерометрия, профилометрия, исследование проводимости по срамному нерву) с последующей консультацией врача физиотерапевта для проведения лечения, направленного на улучшение функции держания [192].

Пациентам ЯК при выявлении недостаточности анального сфинктера 2–3 степени, целесообразно проведение в условиях дневного или круглосуточного стационара 10-дневного цикла электростимуляции, БОС-терапии и тиббиальной нейромодуляции, направленной на улучшение сократительной способности мышц наружного сфинктера и тазового дна за счет увеличения как силы, так и длительности произвольного сжатия [192,193].

БОС-терапия является неинвазивным методом, вовлекающим в процесс реабилитации собственные ресурсы организма с выработкой правильных навыков на уровне создания новых условно-рефлекторных

связей. Так же эффективным является метод тиббиальной нейромодуляции. Нейромодуляция — это процесс, при котором электрический ток по одним нервным путям модулирует существовавшую ранее активность в других нервных путях или центрах. Чрескожная электростимуляция заднего большеберцового нерва применяется при функциональных заболеваниях органов малого таза, так как в составе заднего большеберцового нерва проходят волокна из II и III крестцовых сегментов спинного мозга, играющие значительную роль в иннервации прямой кишки, мочевого пузыря и их сфинктеров. Доказано, что мышечные структуры отключенного запирающего аппарата могут реагировать на проводимую терапию, увеличивая как тонус, так и силу волевых сокращений [192,193]. Стимуляцию тиббиального нерва проводят с помощью накожного стимулирующего электрода, что позволяет пациенту после курса предварительного обучения продолжить курс лечения самостоятельно в домашних условиях. В таком случае курс лечения с ежедневными сеансами стимуляции может продлеваться до 1–3 месяцев. Контроль эффективности терапии производится перед началом и по окончании каждого курса процедур путем комплексного физиологического исследования функции запирающего аппарата прямой кишки. При улучшении показателей тонуса и сократительной способности анальных сфинктеров, можно ставить вопрос о выполнении реконструктивно-восстановительной операции, направленной на возобновление естественного пассажа по желудочно-кишечному тракту.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Язвенный колит характеризуется хроническим рецидивирующим течением. Диспансерное наблюдение при ЯК проводится пожизненно. 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. К особенностям наблюдения за пациентами, получающими иммуносупрессоры и/или биологические препараты, относится профилактика оппортунистических инфекций. К факторам риска развития оппортунистических инфекций относят: прием преднизолона** 20 мг в сутки и более в течение 2 недель, прием иммуносупрессоров (АЗА**, МП**, МТ**) и биологических препаратов, возраст старше

50 лет, сопутствующие заболевания (хронические заболевания легких, алкоголизм, органические заболевания головного мозга, сахарный диабет).

Пациентам 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.

• **Рекомендуется** всем пациентам с ЯК обязательная вакцинопрофилактика в соответствии с Европейским консенсусом по профилактике, диагностике и лечению оппортунистических инфекций. Необходимым минимумом вакцинопрофилактики является [194]:

- 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.

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: пациентам в период терапии ГКС необходим мониторинг уровня гликемии (исследование уровня глюкозы в крови) для профилактики побочного действия глюкокортикоидов. Также необходим пациентам в период терапии иммуносупрессорами ежемесячный контроль уровня лейкоцитов (общий анализ крови) и печёночных ферментов (АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза, ГГТ) в начале лечения раз в две недели, далее раз в месяц в течение первых 6 месяцев терапии, далее раз в три месяца для профилактики побочных эффектов от терапии.

• **Рекомендуется** пациентам перед проведением ГИБП или ТИС и далее каждые 6 месяцев консультация врача-фтизиатра и скрининг на туберкулез (квантифероновый тест, а при невозможности — проведение внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном — проба Манту, диаскин-тест) для диагностики туберкулеза [195].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: пациенткам с ЯК необходима ежегодная консультация гинеколога и проведение скрининга рака шейки матки (мазок по Папаниколау с цитологическим исследованием) для диагностики интраэпителиальной неоплазии шейки матки [209].

• **Рекомендуется** пациентам до назначения иммуносупрессивной терапии, включая ГИБП или ТИС и на фоне лечения проводить скрининг для диагностики сопутствующих заболеваний в соответствии с профессиональными клиническими рекомендациями:

- 1) На наличие маркеров вирусных гепатитов (определение антител к вирусу гепатита С в крови; определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В в крови) [194].
- 2) На иммунодефицит человека (определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 в крови) [194].
- 3) На сифилис (определение антител к бледной трепонеме в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови).

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуется** всем пациентам каждые 6 месяцев выполнять исследование кала на уровень кальпротектина и/или ректороманоскопию с целью оценки эффективности проводимой терапии [197–202].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: с точки зрения долгосрочного прогноза течения ЯК целесообразно регулярно оценивать наличие эндоскопической ремиссии (заживления слизистой оболочки).

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 28.12.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», постановлением Правительства Российской Федерации от 17.11.2021 № 1968 «Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6–9 и 11 статьи 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядками оказания помощи по профилям «гастроэнтерология», «колопроктология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;

4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь больным ЯК оказывается врачом-гастроэнтерологом, врачом-колопроктологом и иными врачами-специалистами в медицинских организациях, имеющих лицензию на оказание соответствующих видов медицинской деятельности.

При подозрении или выявлении язвенного колита у пациента врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в медицинскую организацию, имеющую в своем составе кабинет врача-гастроэнтеролога, врача-колопроктолога, и/или амбулаторный гастроэнтерологический центр (отделение), и/или амбулаторный колопроктологический центр (отделение), и/или центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника (при наличии в субъекте, организуется на функциональной основе) для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи. Консультация в указанных структурных подразделениях медицинской организации должна быть проведена не позднее 15 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию, а в случаях тяжелой формы язвенного колита — не позднее 3 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию.

Врач-гастроэнтеролог, врач-колопроктолог медицинской организации, имеющей в своем составе кабинет врача-гастроэнтеролога, врача-колопроктолога, амбулаторный гастроэнтерологический центр (отделение), амбулаторный колопроктологический центр (отделение), центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, организует своевременное квалифицированное обследование и лечение пациента, включая определение степени выраженности воспалительного процесса, протяженности поражения, наличия кишечных и внекишечных проявлений, в том числе взятие биопсийного материала.

При необходимости лечения и углубленного обследования в стационарных условиях, пациент направляется лечащим врачом в гастроэнтерологическое отделение, колопроктологическое отделение, центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь в стационарных условиях пациентам по профилю «гастроэнтерология», «колопроктология».

При подозрении и (или) выявлении язвенного колита у пациента в ходе оказания ему скорой медицинской помощи таких пациентов переводят или

направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь по профилю «гастроэнтерология», «колопроктология» для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного лечения, включая проведение таргетной биологической терапии.

Врач-гастроэнтеролог, врач-колопроктолог медицинской организации, имеющей в своем составе кабинет врача-гастроэнтеролога, врача-колопроктолога, амбулаторный гастроэнтерологический центр (отделение), амбулаторный колопроктологический центр (отделение), центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника направляет пациента в медицинские организации, имеющие для оказания медицинской помощи в стационарных условиях в своем составе гастроэнтерологическое отделение и/или колопроктологическое отделение, и/или центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза при оказании первичной специализированной медико-санитарной помощи) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи определяется по решению комиссии по отбору пациентов для госпитализации в зависимости от тяжести язвенного колита, характера течения, распространенности воспалительного процесса, не должен превышать 30 календарных дней с даты выдачи направления на госпитализацию.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь при язвенном колите оказывается врачами-гастроэнтерологами, врачами-колопроктологами в медицинских организациях, имеющих в своем составе гастроэнтерологическое отделение и/или колопроктологическое отделение, и/или центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение язвенного колита, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь при язвенном колите определяются врачом-гастроэнтерологом и/или врачом-колопроктологом с проведением при необходимости мультидисциплинарного консилиума.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме является:

- 1) наличие осложнений язвенного колита, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- 2) наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, биологическая терапия, гормональная и цитостатическая терапия и т.д.) язвенного колита.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме является:

- 1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- 2) наличие показаний к специализированному лечению язвенного колита (хирургическое вмешательство, гормональная и цитостатическая терапия, биологическая и таргетная терапия), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации является:

- 1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей лечение язвенного колита при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции, и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 3) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи. Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ

Риск тяжелого обострения ЯК в течение жизни составляет 15%, при этом вероятность тяжелой атаки выше у пациентов с тотальным поражением толстой кишки. При проведении адекватной противоревматической терапии в течение 5 лет обострений удастся избежать у половины пациентов, а в течение 10 лет — у 20% пациентов. 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. 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 и препаратов 5-АСК, содержащих дибутилфталат. Отмена анти-ФНО или переход на монотерапию возможны лишь у ограниченного числа пациенток с низким риском реактивации ВЗК. Лечение генноинженерными 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. ГКС 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;
- 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.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым при язвенном колите

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога и/или врача-колопроктолога с обязательным трансректальным пальцевым исследованием (при установлении диагноза)	Да/Нет
2.	Выполнена колоноскопия или ректосигмоидоскопия (при установлении диагноза)	Да/Нет
3.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (при установлении диагноза)	Да/Нет
4.	Выполнено исследование кала на наличие токсина <i>Clostridioides difficile</i> или иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В <i>Clostridioides difficile</i> или определение ДНК возбудителя <i>Clostridioides difficile</i> в образцах фекалий методом ПЦР (при остром течении язвенного колита и/или наличии подозрений на данную патологию)	Да/Нет
5.	Назначена терапия препаратами группы аминосалициловая кислота и аналогичные препараты или глюкокортикостероиды для местного применения	Да/Нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при язвенном колите

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога и/или врача-колопроктолога с обязательным трансректальным пальцевым исследованием (при установлении диагноза)	Да/Нет
2.	Выполнена колоноскопия (если не была выполнена в амбулаторных условиях ранее в течение предшествующих 12 месяцев)	Да/Нет
3.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (при установлении диагноза в случае, если не была выполнена в амбулаторных условиях)	Да/Нет
4.	Выполнена биопсия слизистой оболочки толстой кишки в зоне поражения (при установлении диагноза в случае, если не была выполнена в амбулаторных условиях или если ранее установленный диагноз сомнителен, кроме стадии очень высокой активности заболевания)	Да/Нет
5.	Проведена терапия лекарственными препаратами группы 5-аминосалициловой кислоты и аналогичными препаратами и/или системными глюкокортикостероидами и/или другими иммунодепрессантами и/или ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или устекинумабом или ведолизумабом или тофацитинибом или упадацитинибом или озанимодом и/или хирургическое вмешательство (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

Клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита обсуждены на заседании профильной комиссии по специальности «Колопроктология» 8 октября 2022 г. в рамках Всероссийской научно-практической конференции

с международным участием «Съезд колопроктологов России», на заседании комиссии по хирургическим наукам научного совета ОМедН РАН 25 ноября 2022 г. в рамках XVI Всероссийской конференции с международным участием «Левитановские чтения».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Travis SP, Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract Gastroenterology*. 2010;30:17–20.
- D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BJ, 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.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041–1048.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser Ch, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):965–90. doi: [10.1016/j.crohns.2012.09.003](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003)
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1785–94.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54.
- De Groof EJ, Rossen NGM, Van Rhijn BD, et al. Burden of disease and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in a population based cohort in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:1065–72.
- Qiu Y, Wen Ren W, Liu Y, Chen W, Pan X, et al. Disease burden of inflammatory bowel disease in China from 1990 to 2017: Findings from the global burden of diseases 2017. *E Clinical Medicine*. 2020;27:100544. doi: [10.1016/j.eclinm.2020.100544](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100544)
- Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А. и соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445–463. doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463) / Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A. et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *Almanac of clinical medicine*. 2018;46(5):445–463. (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463)
- Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe:

The ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588–97.

11. Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, Riis L, 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.
12. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(Suppl A):5–36.
13. Seah D, De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb;43(4):482–513.
14. Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;13(11):654–664.
15. Ачкасов С.И., Шапина М.В., Веселов В.В., Варданян А.В., Мингазов А.Ф., и соавт. Предикторы колэктомии у пациентов со сверхтяжелым язвенным колитом. *Колопроктология*. 2020;19(3):37–48. doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48) / Achkasov S.I., Shapina M.V., Veselov V.V., Vardanyan A.V., Mingazov A.F., et al. Predictors of colectomy in patients with «extremely severe» ulcerative colitis. *Koloproktologiya*. 2020;19(3):37–48. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48)
16. Chen JH, Andrews JM, Kariyawasam V, Moran N. IBD Sydney Organization 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.
17. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317:1625–9.
18. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. *Фарматека*. 2011;15:44–49. / Grigorieva G.A., Meshalkina N.Yu. On the problem of systemic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Pharmateca*. 2011;15:44–49. (in Russ.).
19. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126:1518–32.
20. Perler B, Ungaro R, Baird G, Malette M, et al. Presenting symptoms in inflammatory bowel disease: descriptive analysis of a community-based inception cohort. *BMC Gastroenterol*. 2019;19:47.
21. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1999;116:1464–86.
22. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1035–43.
23. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1462–71.
24. Vermeire S. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:2–10.
25. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section. British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53:1–16.
26. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, et al. European Crohn's and Colitis Organization [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan 28;11(7):769–84. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjx009](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009)
27. Travis SP, Jewell DP. Ulcerative colitis: clinical presentation and diagnosis. In: Satsangi J, Sutherland LR, editors. *Inflammatory Bowel Diseases*. London: Churchill Livingstone. 2003:169–81.
28. Lucendo AJ, Arias A, Roncero O, Hervás D, et al. Anemia at the time of diagnosis of inflammatory bowel disease: Prevalence and associated factors in adolescent and adult patients. *Sao Paulo Med J*. 2014;132(3):140–6.
29. Irwin JR, Ferguson E, Simms LA, Hanigan K, et al. Detectable Laboratory Abnormality Is Present up to 12 Months Prior to Diagnosis in Patients with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2019 Feb;64(2):503–517.
30. Cherfane CE, Gessel L, Cirillo D, Zimmerman MB, Polyak S. Monocytosis and a Low Lymphocyte to Monocyte Ratio Are Effective Biomarkers of Ulcerative Colitis Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1769–75.
31. Feng JR, Qiu X, Wang F, Chen PF, et al. Diagnostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2017. doi: [10.1155/2017/3526460](https://doi.org/10.1155/2017/3526460)
32. Yoon JY, Park SJ, Hong SP, Kim TI, et al. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2014 Apr;59(4):829–37.
33. Yamamoto-Furusho JK, Sánchez-Osorio M, Uribe M. Prevalence and factors associated with the presence of abnormal function liver tests in patients with ulcerative colitis. *Ann Hepatol*. 2010 Oct-Dec;9(4):397–401.
34. Archampong EQ, Harris J, Clark CG. The absorption and secretion of water and electrolytes across the healthy and the diseased human colonic mucosa measured in vitro. *Gut*. 1972 Nov;13(11):880–6.
35. Maharshak N, Arbel Y, Gal-Oz A, Rogowski O, et al. Comparative analysis of Bayer wide-range C-reactive protein (wr-CRP) and the Dade-Behring high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2008 Aug;9(3):140–3.
36. Weber P, Husemann S, Vielhaber H, Zimmer KP, Nowak-Göttl U. Coagulation and fibrinolysis in children, adolescents, and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999 Apr;28(4):418–422.
37. Axelrad JE, Joelson A, Green PHR, Lawlor G, et al. Enteric Infections Are Common in Patients with Flares of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018 Oct;113(10):1530–1539. doi: [10.1038/s41395-018-0211-8](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0211-8)
38. Issa M, Vikayapal A, Gracham MB et al. Impact of Clostridium difficile in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:345–351.
39. Rodeman JF, Dubberke ER, Reske KA et al. Incidence of Clostridium difficile in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:339–344.
40. Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1432–42.
41. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML 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.
42. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, et al. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010 Apr;55(4):1059–65. doi: [10.1007/s10620-010-1126-4](https://doi.org/10.1007/s10620-010-1126-4)
43. Levin A, Yaari S, Stoff R, Caplan O, Wolf DG, et al. Diagnosis of Cytomegalovirus Infection during Exacerbation of Ulcerative Colitis. *Digestion*. 2017;96(3):142–148. doi: [10.1159/000479865](https://doi.org/10.1159/000479865)
44. Lin WC, Chang CW, Chen MJ, Hsu TC, et al. Effectiveness of sigmoidoscopy for assessing ulcerative colitis disease activity and therapeutic response. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(21):e15748. doi: [10.1097/MD.00000000000015748](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015748)
45. Bansal J, Jenaw RK, Rao J, et al. Effectiveness of plain radiography in diagnosing hollow viscus perforation: study of 1,723 patients of perforation peritonitis. *Emerg Radiol*. 2012 Apr;19(2):115–9. doi: [10.1007/s10140-011-1007-y](https://doi.org/10.1007/s10140-011-1007-y)

46. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7(12):982–1018.
47. Tanaka M, Saito H, Fukuda S, Sasaki Y, et al. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol*. 2000 Mar;35(3):281–6.
48. Parente F, Greco S, Molteni M, et al. Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2003;18:1009–1016.
49. Socaciu M, Ciobanu L, Diaconu B, Hagiu C, et al. Non-Invasive Assessment of Inflammation and Treatment Response in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis using Contrast-Enhanced Ultrasonography Quantification. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015 Dec;24(4):457–65. doi: [10.15403/jgld.2014.1121.244.chr](https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.244.chr)
50. Smith R, Taylor K, Friedman AB, et al. Systematic Review: Clinical Utility of Gastrointestinal Ultrasound in the Diagnosis, Assessment and Management of Patients With Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2020 May 21;14(4):465–479. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjz163](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz163)
51. Kılıçkesmez O, Soylu A, Yaşar N, Demirbaş T, et al. Is quantitative diffusion-weighted MRI a reliable method in the assessment of the inflammatory activity in ulcerative colitis? *Diagn Interv Radiol*. 2010 Dec;16(4):293–8. doi: [10.4261/1305-3825.DIR.2989-09.1](https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.2989-09.1)
52. Jia Y, Li C, Yang X, Dong Z, et al. CT Enterography score: a potential predictor for severity assessment of active ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2018 Nov 9;18(1):173. doi: [10.1186/s12876-018-0890-z](https://doi.org/10.1186/s12876-018-0890-z)
53. Gashin L, Villafuerte-Galvez J, Leffler DA, et al. Utility of CT in the emergency department in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Apr;21(4):793–800. doi: [10.1097/MIB.0000000000000321](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000321)
54. Милько В.И., Минцер О.П., Топчий Т.В., Корсуновский А.А. Клиническая оценка данных ирригоскопии при неспецифическом язвенном колите. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 1983;5:46–50. / Milko V.I., Mintser O.P., Topchiy T.V., Korsunovskiy A.A. Clinical evaluation of irrigoscopy data in non-specific ulcerative colitis. *Bulletin of Radiology and Radiology*. 1983;5:46–50. (in Russ.).
55. Fraser GM, Findlay JM. The double contrast enema in ulcerative and Crohn's colitis. *Clin Radiol*. 1976 Jan;27(1):103–12
56. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Галимова С.Ф., и соавт. Микроскопический колит: клинические формы, диагностика, лечение. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006;16(6):56–60. / Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Galimova S.F., et al. Microscopic colitis: clinical forms, diagnosis, treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2006;16(6):56–60 (in Russ.).
57. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–1338. doi: [10.1038/ajg.2015.233](https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233)
58. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570–1583. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33359090. doi: [10.1053/j.gastro.2020.12.031](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031)
59. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006;16(3):58–62. / Khalif I.L. Therapeutic tactics for ulcerative colitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2006;16(3):58–62. (in Russ.).
60. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека*. 2013;2:42–46. / Belousova E.A., Nikitina N.V., Tsoidikova O.M. Treatment of ulcerative colitis of mild and moderate course. *Pharmateca*. 2013;2:42–46 (in Russ.).
61. Reinisch W, Reinink AR, Higgins PDR. Factors Associated With Poor Outcomes in Adults With Newly Diagnosed Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13:635–642.
62. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis*. 2015;9:156–63.
63. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(11):945–65.
64. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и соавт. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(6):422–436. doi: [10.18786/2072-0505-2020-48-050](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-050) / Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A. et al. Early administration of genetically engineered biological drugs in immunoinflammatory diseases: opportunities and prospects. The position of experts. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(6):422–436 (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2020-48-050](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-050)
65. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis*. 2010;4(4):431–437. doi: [10.1016/j.crohns.2010.02.001](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.02.001)
66. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010, Issue 1. Art. No.:CD004115. doi: [10.1002/14651858.CD004115](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004115)
67. 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;56:513–2256,57.
68. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 1997;40:775–81.
69. Pokrotnieks J, Sitkin S. A proposed treatment algorithm for mild to moderate ulcerative colitis—with an emphasis on budesonide foam and mucosal healing. *J Gastroenterol*. 2018 Jun;53(6):799–800. doi: [10.1007/s00535-018-1458-y](https://doi.org/10.1007/s00535-018-1458-y)
70. Regueiro M, Loftus Jr EV, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:979–94.
71. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, 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.
72. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 18;(5):CD000478. doi: [10.1002/14651858.CD000478.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000478.pub4)
73. Ahmed I, Kassem W, Salam Y, Furnari M, Mehta T. Outcome of Cytomegalovirus Colitis in Inflammatory Bowel Disease with Different Regimes of Ganciclovir. *Middle East J Dig Dis*. 2018 Oct;10(4):220–229. doi: [10.15171/mejdd.2018.114](https://doi.org/10.15171/mejdd.2018.114)
74. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD000543.
75. Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:601–16.
76. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastro-*

- enterology. 2012;107:167–76.
77. Nikfar S, et al. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of remission and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences*. 2009;54(6):1157–1170.
78. Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord*. 2003;3:210–8.
79. Zhang Y, Chen D, Wang F, Li X, Xue X, et al. Comparison of the efficiency of different enemas on patients with distal ulcerative colitis. *Cell Prolif*. 2019 Mar;52(2):e12559. Epub 2019 Jan 18. doi: [10.1111/cpr.12559](https://doi.org/10.1111/cpr.12559)
80. Danielsson A, Löfberg R, Persson T, Salde L, et al. A steroid enema, budesonide, lacking systemic effects for the treatment of distal ulcerative colitis or proctitis. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27(1):9–12.
81. Nguyen NH, Fumery M, Dulai PS, Prokop LJ, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Nov;3(11):742–753. doi: [10.1016/S2468-1253\(18\)30231-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30231-0)
82. D'Haens G. Systematic review: second-generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:1018–1029.
83. Hartmann F, Stein J; Bud Mesa-Study Group. Clinical trial: controlled, open, randomized multicentre study comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide or mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Aug;32(3):368–76.
84. Gross V, Bar-Meir S, Lavy A, Mickisch O, et al. Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jan 15;23(2):303–12.
85. Matzen P. Budesonide enema in distal ulcerative colitis. A randomized dose-response trial with prednisolone enema as positive control. The Danish Budesonide Study Group. *Scand J Gastroenterol*. 1991 Dec;26(12):1225–30.
86. Lichtenstein GR. Budesonide Multi-matrix for the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. 2016 Feb;61(2):358–70.
87. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 26;(10):CD007698.
88. Danese S, Siegel CA, 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.
89. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mate J, et al. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:126–37.
90. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:2462–2476.
91. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:257–65 e1-3.
92. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:85–95; quiz e14-5.
93. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2013;369:699–710.
94. Sandborn W SB, D'Haens GR, et al. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from two phase 3 randomized controlled trials. *Gastroenterology*. 2016:S157.
95. Danese S, Vermeire S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022 Jun 4;399(10341):2113–2128. doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)00581-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00581-5)
96. Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2021 Sep 30;385(14):1280–1291. doi: [10.1056/NEJMoa2033617](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033617)
97. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:392–400.e3.
98. 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. doi: [10.1002/14651858.CD000478.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000478.pub4)
99. Yarur AJ, Rubin DT. Therapeutic Drug Monitoring of Anti-tumor Necrosis Factor Agents in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jul;21(7):1709–18.
100. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Ainsworth MA. 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.
101. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723–36.
102. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:201–11.
103. Danese S, D'Amico F, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning Tofacitinib in the Treatment Algorithm of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(10):2106–2112. doi: [10.1093/ibd/izy076](https://doi.org/10.1093/ibd/izy076)
104. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1201–1214. doi: [10.1056/NEJMoa1900750](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900750)
105. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(2):162–175. doi: [10.1111/apt.14422](https://doi.org/10.1111/apt.14422)
106. Schmidt E, Kochhar G, Hartke J, et al. Predictors and Management of Loss of Response to Vedolizumab in Inflammatory. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(11):2461–2467. doi: [10.1093/ibd/izy171](https://doi.org/10.1093/ibd/izy171)
107. Sands BE, Armuzzi A, Marshall JK, et al. DOP026 Efficacy and safety of dose escalation to tofacitinib 10 mg BID for patients with ulcerative colitis following loss of response on tofacitinib 5 mg BID maintenance therapy: results from OCTAVE open. *J Crohns Colitis*. 2018;12:49. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjx180.063](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.063)
108. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:103–110.
109. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9:211–22.
110. Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:227–32.
111. Parlak E, Dağlı U, Ulker A, et al. Comparison of 5-amino salicylic acid plus glucocorticosteroid with metronidazole and ciprofloxacin in patients with active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 200;33(1):85–6.
112. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:661–73.

113. Ohkusa T, Kato K, Terao S, Chiba T, et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1820–9.
114. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, 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.
115. Chebli LA, LDdM Chaves, Pimentel FF, Guerra DM, 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.
116. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:47–53.
117. Халиф И.Л., Нанаева Б.А., Головенко А.О., Головенко О.В. Отдаленные результаты консервативного лечения больных с тяжелым обострением язвенного колита. *Терапевтический архив*. 2015;87(2):34–38. doi: [10.17116/terarkh201587234-38](https://doi.org/10.17116/terarkh201587234-38) / Khalif I.L., Nanaeva B.A., Golovenko A.O., Golovenko O.V. Long-term results of conservative treatment of patients with severe exacerbation of ulcerative colitis. *Therapeutic Archive*. 2015;87(2):34–38. (in Russ.). doi: [10.17116/terarkh201587234-38](https://doi.org/10.17116/terarkh201587234-38)
118. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805–11.
119. Lees CW, Heys D, Ho GT, Noble CL, 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.
120. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, 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.
121. Sjoberg M, Walch A, Meshkat M, Gustavsson A, 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):212–8.
122. 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;5(23):65–73. / Golovenko A.O., Khalif I.L., Golovenko O.V., Veselov V.V. Predictors of infliximab efficacy in patients with severe ulcerative colitis attack. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;5(23):65–73 (in Russ.).
123. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut*. 1975;16:579–84.
124. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905–10.
125. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2363–2371.
126. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48:526–35.
127. Jess T, Loftus Jr EV, Velayos FS, Harmsen WS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology*. 2006;130:1039–46.
128. Bergeron V, Vienne A, Sokol H, Seksik P, et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2405–11.
129. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:451–9.
130. Feuerstein JD, Rakowsky S, Sattler L, et al. Meta-analysis of dye-based chromoendoscopy compared with standard- and high-definition white-light endoscopy in patients with inflammatory bowel disease at increased risk of colon cancer. *Gastrointest Endosc*. 2019;90:186–195.
131. Iannone A, Ruospo M, Wong G, et al. Chromoendoscopy for surveillance in ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1684–1697.
132. Bessissow T, Dulai PS, Restellini S, et al. Comparison of endoscopic dysplasia detection techniques in patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:2518–2526.
133. Alkandari A, Thayalasekaran S, Bhandari M, et al. Endoscopic Resections in Inflammatory Bowel Disease: A Multicentre European Outcomes Study. *J Crohns Colitis*. 2019;28:13(11):1394–1400.
134. Kinoshita S, Uraoka T, Nishizawa T et al. The role of colorectal endoscopic submucosal dissection in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(4):1079–1084.
135. Andersen K, Vogt C, Blondin D, et al. Multi-detector CT-colonography in inflammatory bowel disease: prospective analysis of CT-findings to high-resolution video colonoscopy. *Eur J Radiol*. 2006;58:140–6.
136. Richards DM, Hughes SA, Irving MH, Scott NA. Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal. *Colorectal Dis*. 2001;3:223–6.
137. McLaughlin SD, Clark SK, Thomas-Gibson S, Tekkis P, et al. 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.
138. Marcello PW, Roberts PL, Schoetz Jr DJ, Collier JA, et al. Long-term results of the ileoanal pouch procedure. *Arch Surg*. 1993;128:500–3 [discussion 503–4].
139. Sagar PM, Pemberton JH. Ileo-anal pouch function and dysfunction. *Dig Dis*. 1997;15:172–88.
140. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, et al. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg*. 1998;85:800–3.
141. Fleming FJ, Francone TD, Kim MJ, Gunzler D, et al. A laparoscopic approach does reduce short-term complications in patients undergoing ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:176–82.
142. Colombo F, Pellino G, Selvaggi F, et al. Minimally invasive surgery and stoma-related complications after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. A two-centre comparison with open approach. *Am J Surg*. 2019;217:682–8.
143. Ahmed A, Keus F, Heikens J, et al. Open versus laparoscopic [assisted] ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1:CD006267.
144. Tilney HS, Lovegrove RE, Heriot AG, et al. Comparison of short-term outcomes of laparoscopic vs open approaches to ileal pouch surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:531–42.
145. Hull TL, Joyce MR, Geisler DP, Coffey JC. Adhesions after laparoscopic and open ileal pouch-anal anastomosis surgery for ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2012;99:270–5.
146. Sofo L, Caprino P, Sacchetti F, Bossola M. Restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: a narrative review. *World J Gastrointest Surg*. 2016;8:556–63.
147. Setti-Carraro P, Ritchie JK, Wilkinson KH, et al. The first 10 years' experience of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut*. 1994;35:1070–1075.
148. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg*. 1995;222:120–127.
149. Belliveau P, Trudel J, Vasilevsky CA, et al. Ileoanal anastomosis with reservoirs: complications and long-term results. *Can J Surg*. 1999;42:345–352.
150. Pinto RA, Canedo J, Murad-Regadas S, Regadas SF, et al. Ileal

- pouch-anal anastomosis in elderly patients: is there a difference in morbidity compared with younger patients? *Colorectal Dis.* 2011;13:177–83.
151. Church JM. 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.
 152. Chapman JR, Larson DW, Wolff BG, Dozois EJ, et al. Ileal pouch-anal anastomosis: does age at the time of surgery affect outcome? *Arch Surg.* 2005;140:534–40.
 153. Delaney CP, Davdand B, Remzi FH, et al. Functional outcome, quality of life, and complications after ileal pouch-anal anastomosis in selected septuagenarians. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:890–4.
 154. Olsen KO, Joelsson M, Laurberg S, Oresland T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg.* 1999;86:493–5.
 155. Ording OK, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, et al. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology.* 2002;122:15–9.
 156. Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, Thornton J, et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery.* 2004;136:795–803.
 157. Johnson P, Richard C, Ravid A, Spencer L, et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1119–26.
 158. Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, Berndtsson I, et al. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis.* 1994;9:77–81.
 159. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Maylin V, et al. 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
 160. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg.* 2002;184:45–51.
 161. Hyman NH, Cataldo P, Osler T. Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:70–3.
 162. Holubar SD, Larson DW, Dozois EJ, Pattana-Arun J, et al. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? *Dis Colon Rectum.* 2009;52:187–92.
 163. Marceau C, Alves A, Ouassini M, Bouhnik Y, et al. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery.* 2007;141:640.
 164. Annibali R, Oresland T, Hulten L. Does the level of stapled ileo-anal anastomosis influence physiologic and functional outcome? *Dis Colon Rectum.* 1994;37:321–9.
 165. Burns EM, Bottle A, Aylin P, Clark SK, et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br J Surg.* 2011;98:408–17.
 166. Tekkis PP, Fazio VW, Lavery IC, Remzi FH, et al. Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. *Ann Surg.* 2005;241:262–8.
 167. Lepisto A, Järvinen HJ. Fate of the rectum after colectomy with ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Surg.* 2005;94:40–2. doi: [10.1177/145749690509400110](https://doi.org/10.1177/145749690509400110)
 168. Edwards CM, George B, Warren B.F. Diversion colitis: new light through old windows. *Histopathology.* 1999. 35(1):86–7.
 169. Shepherd NA, Jass JR, Duval I, Moskowitz RL, et al. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. *J Clin Pathol.* 1987;40:601–7.
 170. SettiCarraro PG, Talbot IC, Nicholls JR. 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.
 171. 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.
 172. Lake JP, Firoozmand E, Kang JC, Vassiliu 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.
 173. Mahadevan U, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, 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.
 174. Pugliese D, Armuzzi A, Rizzo G, et al. Effect of anti-TNF-alpha treatment on short-term post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2010;59(Suppl III):A13.
 175. Subramanian V, Pollok RC, Kang JY, Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg.* 2006;93:793–9.
 176. Yang Z, Wu Q, Wang F, Wu K, Fan D. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Nov;36(10):922–8. Epub 2012 Sep 24. doi: [10.1111/apt.12060](https://doi.org/10.1111/apt.12060)
 177. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, et al. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg.* 1998;85:800–3.
 178. Simchuk EJ, Thirlby RC. Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomoses. *World J Surg.* 2000;24:851–6.
 179. Stahlberg D, Gullberg K, Liljeqvist L, Hellers G, et al. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. Incidence, cumulative risk, and risk factors. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:1012–8.
 180. Penna C, Turet E, Kartheuser A, Hannoun L, et al. Function of ileal J pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 1993;80:765–7.
 181. Tjandra JJ, Fazio VW, Church JM, Oakley JR, et al. Similar functional results after restorative proctocolectomy in patients with familial adenomatous polyposis and mucosal ulcerative colitis. *Am J Surg.* 1993;165:322–5.
 182. Shen B, Lashner BA. Diagnosis and Treatment of Pouchitis. *Gastroenterology & Hepatology.* 2008;4(5):355–361.
 183. Viazis N, Giakoumis M, Koukouratos T, et al. Long term benefit of one year infliximab administration for the treatment of chronic refractory pouchitis. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2013 Nov;7(10):e457–e460.
 184. Travis S, Silverberg MS, Danese S, et al. OP04 Vedolizumab intravenous is effective across multiple treatment targets in chronic pouchitis: Results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EARNEST trial. *Journal Crohns Colitis.* 2022;16(Supplement_1):i004–5
 185. Peter J, Zeitz J, Stallmach A. Ustekinumab Rescue Therapy in a Patient With Chronic Refractory Pouchitis. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2018;12(8):1008–1009.
 186. Сухина М.А., Образцов И.В., Михалеvская В.И., Ачкасов С.И., и соавт. Алгоритм лабораторной диагностики *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ).* 2018;(2):45–53. / Sukhina M.A., Obraztsov I.V., Mikhalevskaya V.I., Achkasov S.I., et al. An algorithm for laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2018;(2):45–53. (in Russ.).
 187. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Миронов А.Ю., и соавт. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России»

- по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диарее (cdi). *Колопроктология*. 2018;3:7–23. doi: [10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23) / Shelygin Yu.A., Aleshkin V.A., Sukhina M.A., Mironov A.Yu., et al. Clinical recommendations of the national association of specialists for the healthcare related infections control and the Russian Association of coloproctology on diagnosis, treatment and prophylaxis of *Clostridium difficile* associated diarrhea (cdi). *Koloproktologia*. 2018;(3):7–23. (In Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23)
187. Aguado JM, Anttila VJ, Galperine T, Goldenberg SD, et al. Highlighting clinical needs in *Clostridium difficile* infection: the views of European healthcare professionals at the front line. *J Hosp Infect*. 2015;2(50):117–125.
189. Metan G, Türe Z, Kaynar L. Tigecycline for the treatment of *Clostridium difficile* infection refractory to metronidazole in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of Chemotherapy*. 2015;6(27):354–357.
190. Chiu CY, Sarwal A, Feinstein A, Hennessey K. Effective Dosage of Oral Vancomycin in Treatment for Initial Episode of *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2019 Oct 1;8(4). pii: E173. doi: [10.3390/antibiotics8040173](https://doi.org/10.3390/antibiotics8040173)
191. Tschudin-Sutter S, Braissant O, Erb S, et al. Growth Patterns of *Clostridium difficile* — Correlations with Strains, Binary Toxin and Disease Severity: A Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016;9(11):e0161711.
192. Фоменко О.Ю., Ачкасов С.И., Титов А.Ю., Алешин Д.В., и соавт. Современные возможности улучшения функционального состояния запирательного аппарата у пациентов с наличием превентивных кишечных стом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;5:77–83. / Fomenko O.Yu., Achkasov S.I., Titov A.Yu., Aleshin D.V., et al. Modern possibilities of improving the functional state of the locking device in patients with the presence of preventive intestinal stomas. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;5:77–83. (in Russ.).
193. Фоменко О.Ю., Ачкасов С.И., Титов А.Ю., Джанаев Ю.А., и соавт. Роль аноректальной манометрии, БОС-терапии и тибальной нейромодуляции в диагностике и консервативном лечении анальной инконтиненции у пожилых. *Клиническая геронтология*. 2015;5–6:16–20. / Fomenko O.Yu., Achkasov S.I., Titov A.Yu., Dzhanayev Yu.A., et al. The role of anorectal manometry, BOS therapy and tibial neuromodulation in the diagnosis and conservative treatment of anal incontinence in the elderly. *Clinical gerontology*. 2015;5–6:16–20 (in Russ.).
194. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Jun;8(6):443–68. Epub 2014 Mar 6. doi: [10.1016/j.jcrohns.2013.12.013](https://doi.org/10.1016/j.jcrohns.2013.12.013)
195. 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):1169–227.
196. Franchimont D, Ferrante M, Louis E et al. Belgian IBD research group (BIRD) position statement 2017 on the use of biosimilars in inflammatory bowel diseases (IBD). *Acta Gastroenterol Belg*. 2018;81:49–53.
197. Lin WC, Chang CW, Chen MJ, Hsu TC, Wang HY. Effectiveness of sigmoidoscopy for assessing ulcerative colitis disease activity and therapeutic response. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(21):e15748. doi: [10.1097/MD.00000000000015748](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015748)
198. Colombel JF, Ordás I, Ullman T, Rutgeerts P, et al. Agreement Between Rectosigmoidoscopy and Colonoscopy Analyses of Disease Activity and Healing in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2016 Feb;150(2):389–95.e3. doi: [10.1053/j.gastro.2015.10.016](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.10.016)
199. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(12):982–1018.
200. Puolanne AM, Kolho KL, Alfthan H, Färkkilä M. Is home monitoring of inflammatory bowel disease feasible? A randomized controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 2019 Jul;54(7):849–854. doi: [10.1080/00365521.2019.1618910](https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1618910)
201. Kato J, Yoshida T, Hiraoka S. Prediction of treatment outcome and relapse in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Jun;15(6):667–677. doi: [10.1080/1744666X.2019.1593140](https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1593140)
202. Князев О.В., Каграманова А.В., Корнеева И.А. и соавт. Значение фекального кальпротектина в мониторинге активности воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2019;91(4):53–61. doi: [10.26442/00403660.2019.04.000229](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000229) / Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Korneeva I.A., et al. The importance of fecal calprotectin in monitoring the activity of inflammatory bowel diseases. *Therapeutic Archive*. 2019;91(4):53–61 (in Russ.). doi: [10.26442/00403660.2019.04.000229](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000229)
203. Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, et al. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm*. 2018 Dec;40(6):1411–1419. doi: [10.1007/s11096-018-0743-4](https://doi.org/10.1007/s11096-018-0743-4)
204. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014;146:835–848.
205. Olivera P, Zuilly S. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec;18(12):857–873. doi: [10.1038/s41575-021-00492-8](https://doi.org/10.1038/s41575-021-00492-8)
206. Подольская Д.В., Шапина М.В., Баранова Т.А., Тишаева И.А., и соавт. Эффективность тофацитиниба в качестве «терапии спасения» у пациентов с язвенным колитом тяжелой степени. *Колопроктология*. 2021;20(3):43–50. doi: [10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50) / Podolskaya D.V., Shapina M.V., Baranova T.A., Tishaeva I.A., et al. The effectiveness of tofacitinib as a “rescue therapy” in patients with severe ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2021;20(3):43–50. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50)
207. Kotwani P, Terdiman J, Lewin S. Tofacitinib for Rescue Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis: A Real-world Experience. *J Crohns Colitis*. 2020 Jul 30;14(7):1026–1028. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjaa018](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa018)
208. Xiao Y, Benoit N, Sedano R, et al. Effectiveness of Tofacitinib for Hospitalized Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis: Case Series. *Dig Dis Sci*. 2022. PMID: 35244825. doi: [10.1007/s10620-022-07439-2](https://doi.org/10.1007/s10620-022-07439-2)
209. Goetgebuer L, et al. Kreijne Increased Risk of High-grade Cervical Neoplasia in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Case-controlled Cohort Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021. 1464–1473. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab036](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab036)
210. Sands B, Peyrin-Biroulet L, Loftus E, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1215–1226. doi: [10.1056/NEJMoa1905725](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905725)
211. Bressler B, Yarur A, Silverberg M, et al. Vedolizumab and Anti-Tumour Necrosis Factor α Real-World Outcomes in Biologic-Naïve Inflammatory Bowel Disease Patients: Results from the EVOLVE Study. *J Crohns Colitis*. 2021 Oct 7;15(10):1694–1706. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab058](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab058)
212. Bressler B, Yarur A, Kopylov U, et al. Clinical Effectiveness of First-Line Anti-TNF Therapies and Second-Line Anti-TNF Therapy Post-Vedolizumab Discontinuation in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(8(Suppl)). Poster P1091.
213. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues

- (revision 1) EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf. Last accessed: September 2022.
214. IQVIA. The impact of biosimilar competition in Europe. 2021. Available at: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/white-papers/the-impact-of-biosimilar-competition-in-europe-2021.pdf>. Last accessed: 17 October 2022.
215. Humphry N. The Rise of Anti-TNF Biosimilars: Guidelines, Real-World Evidence, and Challenges to Acceptance. *EMJ Gastroenterol.* 2022;11[Suppl 7]:2–10. doi: [10.33590/emjgastroenterol/10106137](https://doi.org/10.33590/emjgastroenterol/10106137)
216. Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease—an update. *J Crohns Colitis.* 2017;11:26–34. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjw198](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw198)
217. Cohen H, Blauvelt A, Rifkin RM, et al. Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes. *Drugs.* 2018;78:463–78. doi: [10.1007/s40265-018-0881-y](https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y)
218. Massimi D, Barberio B, Bertani L, et al. Switching from infliximab originator to SB2 biosimilar in inflammatory bowel diseases: a multicentric prospective real-life study. *Ther Adv Gastroenterol.* 2021;14:1–11.
219. Trystram N, Abitbol V, Tannoury J, et al. Outcomes after double switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 and biosimilar SB2 in patients with inflammatory bowel disease: a 12-month prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53:887–99.
220. Mahmmod S, Schultheiss JPD, van Bodegraven AA, et al. Outcome of reverse switching from CT-P13 to originator infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27:1954–62.
221. Kaniewska M, Rosolowski M, Moniuzsko A, et al. Biosimilar infliximab versus originator in Crohn's disease anti-TNF- α naïve and non-naïve patients. *Prz Gastroenterol.* 2021;16:207–12.
222. Morris GA, McNikol M, Boyle B, et al. Increasing biosimilar utilization at a pediatric inflammatory bowel disease center and associated cost savings: show me the money. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28:531–8.
223. Barberio B, Cingolani L, Canova C, et al. A propensity score-weighted comparison between adalimumab originator and its biosimilars, ABP501 and SB5, in inflammatory bowel disease: a multicenter Italian study. *Ther Adv Gastroenterol.* 2021;14:175–82.
224. Kurki P, Barry S, Bourges I, et al. Safety, immunogenicity and interchangeability of biosimilar monoclonal antibodies and fusion proteins: a regulatory perspective. *Drugs.* 2021;81:1881–96.
225. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017 Jan;11(1):3–25. Epub 2016 Sep 22. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjw168](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168)
226. Cordón JP, Arranz EM, Ramírez L, Arranz M. What is the best strategy after failure to anti-TNF? Ustekinumab or other anti-TNF? A. Cerpa Arencibia, C. Suarez Ferrer. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2020 Jan;14 (Supplement_1):S554–S554.
227. Stavem K. Switching from one reference biological to another in stable patients for non-medical reasons: a literature search and brief review. *J Mark Access Health Policy.* 2021;9(1):1964792. Published online 2021 Aug 20. doi: [10.1080/20016689.2021.1964792](https://doi.org/10.1080/20016689.2021.1964792) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8381978/>
228. Князев О.В., Звяглова М.Ю., Каграманова А.В., и соавт. Потеря ответа и частота нежелательных явлений у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона при переходе с оригинального препарата инфликсимаб на его биосимиляры. *Терапевтический архив.* 2021;93(2):150–157. doi: [10.26442/00403660.2021.02.200624](https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200624) / Knyazev O.V., Zvyaglova M.Yu., Kagramanova A.V., et al. Loss of response and frequency of adverse events in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease when switching from the original infliximab to its biosimilars. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(2):150–157. (in Russ.). doi: [10.26442/00403660.2021.02.200624](https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200624)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-45-53>



Факторы риска колэктомии у больных сверхтяжелой атакой язвенного колита

Мингазов А.Ф.^{1,2}, Варданян А.В.¹, Сушков О.И.¹, Шахматов Д.Г.^{1,2},
Нанаева Б.А.¹, Баранова Т.А.¹, Каторкин С.Е.³, Костенко Н.В.⁴,
Ачкасов С.И.^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ФГБОУ РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, г. Москва, 125993, Россия)

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия)

⁴ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница» (ул. Татищева, д. 2, г. Астрахань, 414056, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: улучшение результатов лечения больных со сверхтяжелой атакой язвенного колита (ЯК).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: проведено многоцентровое обсервационное проспективное исследование по типу «случай-контроль». В исследование включен 71 пациент старше 18 лет со «сверхтяжелой» атакой ЯК с июня 2019 по октябрь 2021 года. Всем пациентам проводилась консервативная терапия в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Оценка эффективности лечения проводилась на 3 и 7 сутки терапии, констатировался «ответ» или «отсутствие ответа» на терапию глюкокортикостероидами.

РЕЗУЛЬТАТЫ: всего за период наблюдения в течение госпитализации хирургическому лечению подверглись 48 (68,0%) пациентов. «Отвечили» на консервативную терапию и были выписаны без колэктомии 23 (32,0%) пациента. Достоверным независимым предиктором колэктомии на момент госпитализации являлся уровень альбумина менее 29 г/л (ОШ = 8,6; 95%ДИ: 2,5–39,9; $p = 0,002$). На 3 сутки достоверными предикторами являлись уровень С-реактивного белка более 40 мг/л (ОШ = 9; 95% ДИ: 2,4–46,1; $p = 0,003$) и значение индекса Мейо (без эндоскопической картины) выше 7 баллов (ОШ = 13,3; 95% ДИ: 3,3–75,7; $p = 0,0009$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: единственным достоверным и независимым предиктором колэктомии на момент госпитализации является уровень альбумина менее 29 г/л. Достоверными факторами, позволяющими оценить и прогнозировать эффективность проводимой терапии, являются уровень С-реактивного белка более 40 мг/л, и значение индекса Мейо выше 7 баллов на 3 сутки проводимой терапии, а также уровень С-реактивного белка выше 30 мг/л на 7 сутки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, тяжелая атака, колэктомия, предикторы колэктомии

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мингазов А.Ф., Варданян А.В., Сушков О.И., Шахматов Д.Г., Нанаева Б.А., Баранова Т.А., Каторкин С.Е., Костенко Н.В., Ачкасов С.И. Факторы риска колэктомии у больных сверхтяжелой атакой язвенного колита. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 1, с. 45–53. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-45-53>

Results of multicenter observational study «predictors of colectomy in patients with «extremely severe» ulcerative colitis

Airat F. Mingazov^{1,2}, Armen V. Vardanyan¹, Oleg I. Sushkov¹,
Dmitriy G. Shahmatov^{1,2}, Bella A. Nanaeva¹, Tatiana A. Baranova¹,
Sergey E. Katorkin³, Nikolai V. Kostenko⁴, Sergey I. Achkasov^{1,2}

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, Moscow, 125993, Russia)

³Samara State Medical University (Chapaevskaya st., 89, Samara, 443079, Russia)

⁴Alexandro-Mariinsky clinical hospital (Tatisheva st., 2, Astrakhan, 414056, Russia)

ABSTRACT

AIM: to improve the results of treatment of “extremely severe” ulcerative colitis (UC).

PATIENTS AND METHODS: a multicenter observational prospective “case-control” study was conducted. The study included 71 patients with “extremely severe” UC from June 2019 to October 2021. All patients underwent conservative treatment in accordance with current clinical guidelines. Evaluation of the effectiveness of treatment was carried out on the 3rd and 7th days of therapy, a “response” or “no response” to steroid therapy was stated.

RESULTS: a total of 48 (68%) patients underwent surgery during hospital stay. Twenty-three (32%) patients “responded” to conservative treatment and were discharged without colectomy. A reliable independent predictor of colectomy at the time of hospital stay was the level of albumin less than 29 g/l (OR = 8.6; 95% CI: 2.5–39.9; $p = 0.002$). On day 3, the reliable predictors were the level of C-reactive protein over 40 mg/l (OR = 9; 95% CI: 2.4–46.1; $p = 0.003$) and the Mayo index above 7 points (OR = 13.3; 95% CI: 3.3–75.7; $p = 0.0009$).

CONCLUSION: the study demonstrated that the only reliable and independent predictor of colectomy at admission to the clinic is the level of albumin less than 29 g/l. Reliable factors that make it possible to evaluate and predict the effectiveness of therapy are the level of C-reactive protein more than 40 mg/l and the Mayo index above 7 points on the 3rd day of therapy, as well as the level of C-reactive protein above 30 mg/l on the 7th day.

KEYWORDS: ulcerative colitis, acute severe ulcerative colitis, colectomy, predictors of colectomy

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Mingazov A.F., Vardanyan A.V., Sushkov O.I., Shahmatov D.G., Nanaeva B.A., Baranova T.A., Katorkin S.E., Kostenko N.V., Achkasov S.I. Results of multicenter observational study «predictors of colectomy in patients with extremely severe ulcerative colitis». *Koloproktologia*. 2023;22(1):45–53. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-45-53>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Мингазов Айрат Фанилевич, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адила, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (927) 695-17-52; e-mail: mingazov_af@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Mingazov A.F., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 12342, Russia; phone: +7 (927) 695-17-52; e-mail: mingazov_af@gnck.ru

Дата поступления — 20.06.2022

Received — 20.06.2022

После доработки — 08.09.2022

Revised — 08.09.2022

Принято к публикации — 20.02.2023

Accepted for publication — 20.02.2023

ВВЕДЕНИЕ

По данным систематического обзора литературы Zhao M., et al., в 2021 году заболеваемость язвенным колитом (ЯК) продолжала расти и достигла 44 случаев на 100 000 человек в развитых странах. Авторы обзора также отмечают, что примерно у 30% пациентов при дебюте заболевания возникает тяжелая атака и развивается тотальное поражение слизистой оболочки толстой кишки [1]. В течение первого года после манифестации 35% пациентов госпитализируется в стационары для лечения потенциально жизнеугрожающей тяжелой атаки ЯК [2]. При этом до 23% такого рода больных подвергаются радикальному хирургическому вмешательству — колэктомии в течение первых двух лет после дебюта болезни [2].

Оперативное лечение пациентов с тяжелой атакой ЯК, по данным когортного исследования Leeds L., et al., сопряжено с высокой частотой развития послеоперационных осложнений, достигающей 60% [3]. Во многом это связано с метаболическими нарушениями и, прежде всего, с гипоальбуминемией [4]. Так, при уровне альбумина менее 30 г/л, послеоперационная летальность может достигать 6% [5]. Ввиду высокого риска неблагоприятных исходов у пациентов с тяжелой атакой ЯК, целесообразно выделение группы пациентов, оперативное лечение которых

необходимо выполнять раньше, чем это предусмотрено клиническими рекомендациями.

В связи с этим, в 2017 году Ассоциацией колопроктологов России и Российской гастроэнтерологической ассоциацией было предложено выделить «сверхтяжелую» атаку ЯК [6]. Как показало проведенное ранее в нашем центре ретроспективное исследование, наличие характерной эндоскопической картины обширных язв с «островками» слизистой оболочки толстой кишки, уровень альбумина менее 31 г/л и гемоглобина менее 107 г/л могут являться объективными критериями «сверхтяжелой» атаки ЯК. При сочетании указанных предикторов риск колэктомии составил 100% [7].

ЦЕЛЬ

Цель настоящего обсервационного исследования — улучшение результатов лечения больных со «сверхтяжелой» атакой ЯК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России инициировано многоцентровое обсервационное проспективное исследование по типу «случай-контроль». Участвовали

2 региональных центра: отделения колопроктологии ФГБОУ ВО клиники «СамГМУ» (г. Самара) и ГБУЗ АО «АМОКБ» (г. Астрахань). Изучались частота колэктомии и острых кишечных осложнений ЯК, общая летальность. Также планировалось выявление предикторов колэктомии.

С июня 2019 по октябрь 2021 гг. в исследование включен 71 пациент старше 18 лет при наличии сверхтяжелой атаки ЯК, диагностированной на догоспитальном этапе (Табл. 1). С этой целью всем пациентам при наличии клинической картины тяжелой атаки ЯК в момент госпитализации выполнялась сигмоскопия без подготовки. При обнаружении обширных, сливающихся между собой язвенных дефектов с образованием «островков» слизистой оболочки, как минимум в одном анатомическом отделе толстой кишки, устанавливался диагноз «сверхтяжелой» атаки ЯК. Критериями невключения являлись:

- 1) острые кишечные осложнения ЯК (токсическая дилатация, перфорация ободочной кишки, профузное кишечное кровотечение);
- 2) неэффективность консервативной терапии (гормональная резистентность и зависимость, потеря эффекта биологической терапии).

Среди всех больных, включенных в исследование, преимущественно, зарегистрированы пациенты с тотальным колитом — 65 (91,0%). При этом у 30 (42,0%) больных наблюдался дебют заболевания, а медиана длительности анамнеза ЯК составила 12 (2, 50) месяцев. Лечение системными глюкокортикостероидами ранее получали 45 (63,0%) больных, тиопуринами — 23 (32,0%) пациента, а биологическая терапия проводилась в 11 (16,0%) случаях.

Ассоциация язвенного колита с цитомегаловирусной инфекцией наблюдалась в 23 (35,0%) случаях. Наличие ЦМВ-инфекции определялось путем ПЦР в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки, взятой при первой сигмоскопии. Медиана индекса тяжести ЯК Мейо при поступлении в клинику составила максимальное значение — 9 баллов (9,9). Стоит отметить, что подсчет индекса тяжести Мейо производился в сокращенном варианте, без учета эндоскопической картины. Медианы и средние значения лабораторных показателей, оцененных при поступлении пациентов в клинику и на разных этапах лечения, представлены в таблице 1.

Статистический анализ

Описательные характеристики переменных представлены в виде абсолютных значений для категориальных данных. Числовые переменные при правильном распределении представлены в виде средней арифметической с указанием среднеквадратичного отклонения (\pm SD). В случаях неправильного распределения, значения представлены медианами с указанием

Таблица 1. Характеристика больных
Table 1. Descriptive statistics

Переменные	Значение
Пол:	
Мужской	43 (61%)
Женский	28 (39%)
Ме возраста, лет	35 (29, 48)
Ме индекса массы тела, кг/м ²	21 (19, 25)
Характер поражения слизистой оболочки толстой кишки:	
Тотальный колит	65 (91%)
Левосторонний колит	6 (9%)
Характер течения ЯК:	
Острое	30 (42%)
Хроническое (непрерывное и рецидивирующее)	41 (58%)
Ме длительности анамнеза ЯК, месяцев	12 (2, 50)
Медикаментозная терапия в анамнезе:	
Системные глюкокортикостероиды	45 (63%)
Тиопурины	23 (32%)
Ингибитор фактора некроза опухоли α	9 (13%)
Ингибитор интегрин $\alpha 4\beta 3$	2 (3%)
Ассоциация колита с цитомегаловирусной инфекцией	25 (35%)
Ме количества копий ПЦР ЦМВ-инфекции	0 (0, 8300)
Ме индекса Мейо при поступлении, баллы	9 (9, 9)
Средний уровень гемоглобина при поступлении, г/л	104 (\pm 22)
Ме уровня альбумина при поступлении, г/л	30 (26, 31)
Ме уровня С-реактивного белка при поступлении, мг/л	100 (48, 142)
Среднее значение индекса Мейо на 3 сутки терапии, баллы	6 (\pm 1,5)
Ме уровня альбумина на 3 сутки терапии, г/л	29 (25, 31)
Ме уровня гемоглобина на 3 сутки терапии, г/л	99 (88, 115)
Ме уровня С-реактивного белка на 3 сутки терапии, мг/л	34 (12, 62)
Ме частоты стула на 7 сутки терапии	2 (0, 5)
Средний уровень альбумина на 7 сутки терапии, г/л	29 (\pm 4,3)
Средний уровень гемоглобина на 7 сутки терапии, г/л	107 (\pm 17)
Ме уровня С-реактивного белка на 7 сутки терапии, мг/л	11 (6, 35)

*Ме — медиана

межквартильных интервалов (25%, 75%). После разделения пациентов на 2 группы: хирургическую (случай) и консервативную (контроль), произведен сравнительный анализ всех переменных с использованием Т-критерия Стьюдента, непараметрического анализа Манна-Уитни и точного теста Фишера. Перед факторным анализом для числовых переменных был выполнен ROC-анализ, в результате которого получены критические диагностические значения предикторов, а данные переведены в бинарные (да/нет). Для проведения факторного анализа по результатам сравнительного и ROC-анализа выбраны предикторы: возраст, уровень альбумина и С-реактивного белка при поступлении; уровень альбумина, С-реактивного белка и значение индекса Мейо на 3 сутки терапии;

стул с кровью, уровень альбумина, гемоглобина и С-реактивного белка на 7 сутки лечения преднизолоном. Произведен однофакторный анализ, получены значения отношения шансов для всех предикторов. Выполнен многофакторный анализ методом логистической регрессии для выявленных предикторов на момент поступления. Также многофакторный анализ проведен отдельно для предикторов на 3-и и 7-е сутки проводимой гормональной терапии. Статистическая значимость принималась при $p < 0,05$. Учитывая наблюдательный характер исследования, предварительного расчета размера выборки не производилось. Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения «GraphPadPrism 9.2.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем пациентам ($n = 71$), включенным в исследование, в соответствии с клиническими рекомендациями была начата гормональная терапия преднизолоном в дозировке 2 мг/кг в сутки. Для оценки эффективности гормональной терапии применялся сокращенный индекс активности ЯК Мейо, без учета эндоскопической картины. До проведения оценки эффекта лечения преднизолоном на 3 сутки были оперированы 2 (3,0%) пациента в экстренном порядке по причине развития острых кишечных осложнений (токсическая дилатация и перфорация ободочной кишки).

В связи с этим, эффективность лечения на 3 сутки оценивалась у 69 пациентов. Снижение индекса Мейо на 30% и более, свидетельствующее об эффективности преднизолона на 3 сутки лечения, зарегистрировано у 22/69 (32%) пациентов и они все продолжили терапию в прежней дозировке. Снижение индекса Мейо менее, чем на 30% от первоначального, либо сохранение его на прежнем уровне или повышение, трактовалось, как «отсутствие ответа» на терапию преднизолоном и было отмечено у 47/69 (68%) больных.

Среди 47 пациентов, у которых было констатировано «отсутствие ответа» на гормональную терапию на 3 сутки, 35/47 (75%) больных продолжили лечение преднизолоном в прежних дозировках, а в остальных 12/47 (25%) случаях была выполнена колэктомия в срочном порядке по причине ухудшения состояния больных.

Далее в промежутке между 3 и 7 сутками колэктомии по срочным показаниям было подвергнуто еще 9 пациентов также вследствие усугубления клинических проявлений. Суммарно в 21/71 (30%) случае переоценка на 7 сутки не проводилась ввиду хирургического лечения до указанного срока.

Таким образом, среди всех больных оценка эффективности терапии проводилась на 7 сутки у 50 (70%)

пациентов на основании подсчета частоты стула с кровью, а также переоценки эндоскопической картины и лабораторных показателей. Положительный эффект от проводимого лечения на 7 сутки зарегистрирован у 28/50 (56%) пациентов, а отсутствие эффекта наблюдалось в 22/50 (44%) случаях.

Стоит отметить, что 8/50 (16%) пациентов были выписаны после снижения дозы преднизолона на поддерживающей терапии салицилатами, тиопуринами. Терапия 2-й линии была инициирована 17/50 (34%) пациентам: инфликсимабом — в 5 (10,0%) случаях, а тофацитинибом — у 12 (24,0%) больных. После 7 суток терапии хирургическое лечение проведено еще в 27/50 (54%) случаях из-за «потери ответа», бесперспективности дальнейшей медикаментозной терапии или ухудшения состояния больных.

Среди всех пациентов острые кишечные осложнения развились в 7 (10%) случаях, гормональная резистентность — у 39 (55,0%) больных, а неэффективность терапии 2-й линии — у 2 (3,0%) пациентов. В общей сложности хирургическое лечение было проведено 48 (68,0%) больным. Летальный исход зарегистрирован в 2 (3,0%) случаях: у одного больного развилась тромбоэмболия легочной артерии после колэктомии, в другом — вторичный перитонит и сепсис в послеоперационном периоде.

Был проведен сравнительный анализ категориальных и числовых данных между группой хирургического (48 пациентов) и консервативного лечения (23 пациента). По полу, протяженности поражения, характеру течения ЯК, индексу массы тела — статистически значимо группы не различались (Табл. 2). «Ответ» на 3 сутки терапии статистически значимо реже наблюдался в группе хирургического лечения — 17%, по сравнению с консервативной группой — 61% ($p = 0,0007$), соответственно. Также и на 7 сутки терапии эффект от проводимой терапии в группе колэктомии наблюдался у 30%, по сравнению с группой медикаментозного лечения у 87% ($p = 0,0001$), соответственно. Биологическая терапия статистически значимо чаще назначалась в группе консервативного лечения: препаратом тофацитиниб — 2% в группе колэктомии, по сравнению с группой медикаментозной терапии — 48%, $p = 0,0001$ и инфликсимабом — 2% в хирургической группе, в сравнении с группой лекарственного лечения — 17%, $p = 0,03$, соответственно.

При сравнении лабораторных показателей медиана уровня альбумина на момент госпитализации была статистически значимо ниже в группе хирургического лечения — 28 г/л, чем в группе консервативной терапии — 31 г/л ($p = 0,002$). На 3 сутки проводимой гормональной терапии медиана уровня альбумина оказался также ниже в группе хирургического лечения — 28 г/л по сравнению с группой консервативной

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа переменных в группах
Table 2. Results of comparative analysis of variables in groups

Переменные	Хирургическое лечение <i>n</i> = 48	Консервативная терапия <i>n</i> = 23	Значение <i>p</i>
Мужской пол	29 (60%)	14 (61%)	0,9
Женский пол	19 (40%)	9 (39%)	
Ме возраста, лет	37 (29, 51)	30 (25, 38)	0,02*
Ме индекса массы тела, кг/м ²	21,5 (18, 26)	21 (20, 24)	0,9
Тотальное поражение ЯК	44 (92%)	21 (91%)	0,9
Острое течение ЯК	23 (48%)	7 (30%)	0,3
Ме длительности анамнеза, месяцев	8 (2, 46)	13 (3, 50)	0,3
Терапия в анамнезе:			
– Системные стероиды	30 (62%)	15 (65%)	0,9
– Тиопурины	13 (27%)	10 (43%)	0,2
– Биологическая терапия	6 (12%)	3 (13%)	0,9
Ме ПЦР ЦМВ-инфекция, копий × 10 ⁵	0 (0–9500)	0 (0–0)	0,05*
Ме индекса Мейо при поступлении, 9 баллов	9 (9, 9)	9 (8, 9)	0,05*
Средний уровень гемоглобина при поступлении, г/л	103 (± 22)	105 (± 22)	0,7
Ме уровня альбумина при поступлении, г/л	28 (25, 31)	31 (30, 34)	0,0002*
Ме уровня С-реактивного белка при поступлении, мг/л	95 (51, 139)	106 (16, 160)	0,8
«Ответ» на 3 сутки	8 (17%)	14 (61%)	0,0007*
Среднее значение индекса Мейо на 3 сутки, 9 баллов	7 (± 1)	5 (± 1)	0,0001*
Ме уровня альбумина на 3 сутки, г/л	28 (23, 30)	30 (27, 32)	0,009*
Средний уровень гемоглобина на 3 сутки, г/л	100 (± 19)	103 (± 18)	0,5
Ме уровня С-реактивного белка на 3 сутки, мг/л	36 (19, 67)	13 (7, 61)	0,03*
Ме частоты стула с кровью на 7 сутки	4 (1, 5)	0 (0, 2)	0,0001*
Средний уровень альбумина на 7 сутки, г/л	28 (± 4)	32 (± 3)	0,0002*
Средний уровень гемоглобина на 7 сутки, г/л	102 (± 19)	112 (± 13)	0,03*
Ме уровня С-реактивного белка на 7 сутки, мг/л	22 (9, 49)	8 (2, 11)	0,0003*
Терапия 2-й линии:			
– Инфликсимаб	1 (2%)	4 (17%)	0,03*
– Тофацитиниб	1 (2%)	11 (48%)	0,0001*

*Ме — *p* < 0,005

терапии — 30 г/л (*p* = 0,009). Медиана уровня С-реактивного белка была значимо выше в группе хирургического лечения — 36 мг/л, чем в группе медикаментозного лечения — 13 мг/л (*p* = 0,03), соответственно.

На 7 сутки сохранялась та же тенденция, что и на 3 сутки терапии. Так, средний уровень альбумина оказался статистически значимо ниже в группе хирургического лечения — 28 г/л, по сравнению с 32 г/л в группе лекарственного лечения (*p* = 0,0002). Средний уровень гемоглобина был статистически значимо ниже в группе хирургического лечения — 102 г/л, чем в группе медикаментозного лечения — 112 г/л (*p* = 0,03). Медиана С-реактивного белка так же, как и на 3 сутки была статистически значимо выше в группе хирургического лечения — 22 мг/л, по сравнению с пациентами из группы консервативной терапии — 8 мг/л (*p* = 0,0003), соответственно.

Для проведения последующего факторного анализа построены ROC-кривые и определены критические значения выбранных числовых переменных (Табл. 3). Статистически значимой диагностической ценностью в прогнозировании колэктомии обладали следующие

переменные: возраст пациентов старше 47 лет (*p* = 0,03) и уровень альбумина при поступлении менее 29 г/л (*p* = 0,0004). На 3 сутки терапии: уровень альбумина менее 24 г/л (*p* = 0,001) и С-реактивного белка выше 40 мг/л (*p* = 0,03), а также значение индекса Мейо выше 7 баллов (*p* = 0,0002).

На 7 сутки проводимой терапии статистически значимую диагностическую ценность продемонстрировали: частота стула с кровью более 4 раз в сутки (*p* = 0,0002), уровень альбумина менее 26 г/л (*p* = 0,0006), уровень гемоглобина менее 94 г/л (*p* = 0,02), уровень С-реактивного белка более 30 мг/л (*p* = 0,0004). Представленные переменные были переведены в бинарный тип данных в зависимости от полученных критических значений (да/нет), после чего был проведен однофакторный анализ.

В результате однофакторного анализа, направленного на выявление возможных предикторов колэктомии, достоверным предиктором при поступлении являлся уровень альбумина менее 29 г/л (ОШ = 8,6; 95% ДИ: 2,4–29,4; *p* = 0,0007).

На 3 сутки терапии в качестве предикторов колэктомии были определены: индекс Мейо выше 8

Таблица 3. ROC-анализ числовых переменных
Table 3. ROC analysis for continuous variables

Предиктор	AUC (95% ДИ)	Значение <i>p</i>	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	Критический уровень
Возраст	0,66 (0,53–0,79)	0,03	31 (20–45)	87 (68–95)	> 47 лет
ПЦР ЦМВ (копий)	0,62 (0,49–0,75)	0,09	–	–	–
Уровень альбумина при поступлении	0,76 (0,64–0,83)	0,0004	56 (42–60)	87 (68–95)	< 29 г/л
Уровень гемоглобина при поступлении	0,53 (0,39–0,68)	0,63	–	–	–
Уровень С-реактивного белка при поступлении	0,52 (0,36–0,67)	0,8	–	–	–
Индекс Мейо при поступлении	0,6 (0,46–0,75)	0,1	–	–	–
Уровень альбумина на 3 сутки	0,69 (0,56–0,82)	0,001	26 (16–40)	95 (79–99)	< 24 г/л
Уровень гемоглобина на 3 сутки	0,55 (0,4–0,69)	0,5	–	–	–
Уровень СРБ на 3 сутки	0,66 (0,5–0,81)	0,03	83 (69–91)	61 (41–78)	> 40 мг/л
Индекс Мейо на 3 сутки	0,78 (0,67–0,88)	0,0002	43,5 (30–58)	100 (86–100)	> 7 баллов
Частота стула с кровью на 7 сутки	0,8 (0,68–0,92)	0,0002	46 (29–64)	100 (86–100)	> 4 раз
Уровень альбумина на 7 сутки	0,78 (0,66–0,9)	0,0006	37 (21–56)	100 (86–100)	< 26 г/л
Уровень гемоглобина на 7 сутки	0,68 (0,53–0,84)	0,02	41 (24–59)	95 (79–99)	< 94 г/л
Уровень СРБ на 7 сутки	0,79 (0,66–0,92)	0,0004	44 (28–63)	95 (79–99)	> 30 мг/л

Таблица 4. Однофакторный и многофакторный анализы предикторов колэктомии на разных сроках гормональной терапии

Table 4. Univariate and multivariate analysis for predictors of colectomy during steroid therapy

Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i> -value	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i> -value
При поступлении:				
Возраст > 47 лет	3 (0,8–10,7)	0,1	–	–
Альбумин менее 29 г/л	8,6 (2,4–29,3)	0,0007	8,6 (2,5–39,9)	0,002*
На 3 сутки гормональной терапии:				
Альбумин менее 24 г/л	7,7 (1,2–86)	0,05	5,4 (0,6–134,8)	0,2
С-реактивный белок более 40 мг/л	7,4 (2,5–22)	0,0007	9 (2,4–46,1)	0,003*
Индекс Мейо более 7 баллов	4,9 (1,8–13,2)	0,003	13,3 (3,3–75,7)	0,0009*
На 7 сутки гормональной терапии:				
Стул с кровью более 4 раз	6,6 (1,5–23,9)	0,007	3,4 (0,6–21,1)	0,1
Альбумин менее 26 г/л	5,7 (1,4–28,2)	0,04	1,2 (0,1–11,9)	0,8
Гемоглобин менее 94 г/л	7,6 (1,6–36,5)	0,01	19 (2,5–120,6)	0,01*
С-реактивный белок более 30 мг/л	9,5 (2,1–45,4)	0,005	8,3 (1,5–68,5)	0,02*

баллов (ОШ = 4,9; 95% ДИ: 1,8–13,2; *p* = 0,003), уровень альбумина менее 24 г/л (ОШ = 7,8; 95% ДИ: 1,2–86,6; *p* = 0,05), уровень С-реактивного белка выше 40 мг/л (ОШ = 7,4; 95% ДИ: 2,5–22,1; *p* = 0,0007).

Для 7 суток проводимой терапии выявлены следующие предикторы колэктомии: стул с кровью чаще 4 раз в сутки (ОШ = 6,6; 95% ДИ: 1,5–23,9; *p* = 0,007), уровень альбумина менее 25 г/л (ОШ = 5,7; 95% ДИ: 1,2–28,2; *p* = 0,04), уровень С-реактивного белка выше 30 мг/л (ОШ = 9,5; 95% ДИ: 2,1–45,4; *p* = 0,005), уровень гемоглобина менее 94 г/л (ОШ = 7,6; 95% ДИ: 1,6–36,5; *p* = 0,01).

Достоверные предикторы колэктомии, определенные в однофакторном анализе, были включены в многофакторный анализ, проведена логистическая регрессия. Важно отметить, что формула логистической регрессии составлена отдельно для предикторов колэктомии при поступлении, на 3 и 7 сутки терапии (Табл. 4).

В результате многофакторного анализа выявлено, что достоверным независимым предиктором колэктомии при поступлении являлся уровень альбумина менее 29 г/л (ОШ = 8,6; 95% ДИ: 2,5–39,9; *p* = 0,002).

На 3 сутки независимыми предикторами колэктомии были: уровень С-реактивного белка более 40 мг/л (ОШ = 9; 95% ДИ: 2,4–46,1; *p* = 0,003) и значение индекса Мейо выше 7 баллов (ОШ = 13,3; 95% ДИ: 3,3–75,7; *p* = 0,0009).

На 7 сутки терапии независимыми предикторами колэктомии являются уровень С-реактивного белка более 30 мг/л (ОШ = 8,3; 95% ДИ: 1,5–68,5; *p* = 0,02), а также уровень гемоглобина менее 94 г/л (ОШ = 19; 95% ДИ: 2,4–120,6; *p* = 0,01).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенная нами работа является первым отечественным обсервационным исследованием,

посвященным анализу исходов лечения пациентов со сверхтяжелой атакой ЯК. С момента выделения «сверхтяжелой атаки» ЯК в 2017 году для этой группы больных впервые определена частота колэктомии — 68%, что значительно больше, чем описывается в литературе. В течение последних лет частота колэктомии у пациентов с тяжелой атакой ЯК в разных исследованиях варьирует от 10% до 46% [1,8–10]. Такой диапазон частоты хирургического лечения в статьях, главным образом, обусловлен разнородностью пациентов по тяжести заболевания, анамнезом медикаментозной терапии. Традиционно все авторы выделяют тяжелую атаку ЯК на основании критериев Truelove & Witts.

Стоит отметить, что согласно Российским клиническим рекомендациям по лечению и диагностике ЯК, «сверхтяжелая» атака является крайней степенью тяжести, значительно превосходящая по критериям Truelove & Witts [6]. Однако, по нашему мнению, такая классификация не позволяет прогнозировать исходы лечения тяжелой группы пациентов и, вследствие этого, не имеет практического значения. В связи с этим, комбинация традиционных критериев Truelove & Witts с предикторами колэктомии могла бы решить проблему стратификации группы пациентов высокого риска на момент начала гормональной терапии. В исследовании Grant R.C. et al. представлена шкала ACE (albumin, C-reactive protein, endoscopy) как способ объективизировать выделение группы больных высокого риска неэффективности медикаментозной терапии. В результате анализа было показано, что при значении шкалы ACE — 3 балла (альбумин менее 30 г/л, С-реактивный белок более 50 мг/л и выраженная эндоскопическая активность) даже без учета критериев Truelove & Witts, частота отсутствия эффекта гормональной терапии значительно выше и составила 78%, по сравнению с 47% ($p > 0,001$) при традиционной классификации [9].

В наше исследование включались больные исключительно со «сверхтяжелой» атакой ЯК, установленной на основании критериев Truelove & Witts в сочетании с эндоскопической картиной обширных язвенных дефектов с образованием «островков» слизистой оболочки и метаболическими нарушениями. С этим связана значительная разница в частоте колэктомии по сравнению с данными литературы, а также зарегистрирована высокая частота острых кишечных осложнений ЯК в ходе терапии — 10% и общая летальность — 3%.

Наиболее обсуждаемым предиктором колэктомии на сегодняшний день является уровень альбумина. Известно, что концентрация сывороточного альбумина снижается под действием провоспалительных цитокинов, что вероятно объясняет развитие

неблагоприятных исходов при тяжелой атаке ЯК и, соответственно, позволяет их прогнозировать. Так, в исследовании группы авторов из Японии Tanaka M. et al. уровень альбумина менее 24,5 г/л являлся независимым предиктором колэктомии (ОШ = 6,1; 95% ДИ: 1,83–20,3). Особый интерес к уровню альбумина еще обусловлен возможностью прогнозировать эффективность «терапии спасения» с применением ингибиторов анти-ФНО α . В экспериментах Kevans D., et al. было продемонстрировано, что низкий уровень сывороточного альбумина приводит к ускорению клиренса инфликсимаба и сокращает период полувыведения препарата из крови, что обуславливает отсутствие или потерю эффективности проводимого лечения [12]. Учитывая вышесказанное, становится понятно, почему уровень альбумина является значимым предиктором в прогнозировании исходов у больных с тяжелой или сверхтяжелой атакой ЯК.

Помимо уровня альбумина, в проведенном нами исследовании выявлены предикторы колэктомии на 3 и 7 сутки проводимой гормональной терапии. На 3 сутки лечения преднизолоном достоверными предикторами являлись значение индекса Мейо выше 7 баллов и уровень С-реактивного белка более 40 мг/л. Данные факторы имеют ключевое значение при оценке эффективности проводимой гормональной терапии, на основании которых может быть принято решение о продолжении или прекращении медикаментозного лечения. Ранее проведенные проспективные исследования демонстрировали, что повышение С-реактивного белка на 3 сутки проводимой гормональной терапии является важнейшим независимым предиктором колэктомии у больных тяжелым ЯК [13]. Значение индекса Мейо выше 7 баллов соответствует факту отсутствия эффективности проводимой терапии, что также было неоднократно продемонстрировано ранее в различных исследованиях. В частности, ранее был представлен «Шведский индекс», который по своей сути является комбинацией отсутствия клинического ответа и высоким уровнем С-реактивного белка. Полученные нами результаты четко демонстрируют необходимость стратификации больных с тяжелой атакой ЯК на момент инициации медикаментозной терапии. Выделение «сверхтяжелой атаки», по нашему мнению, целесообразно на основании сочетания традиционных критериев с эндоскопической картиной и уровнем альбумина. Доказательная ценность результатов исследования, безусловно, ограничена его дизайном. Для получения более убедительных и высоко доказательных результатов, необходима дальнейшая работа над этой проблемой с проведением когортного проспективного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В группе пациентов высокого риска неблагоприятных исходов «сверхтяжелой» атаки ЯК, частота колэктомии составила 68%, частота острых кишечных осложнений достигла 10%, а общая летальность оказалась гораздо выше, чем в популяции больных с ЯК, и составила 3% при лечении в специализированном учреждении. Достоверным предиктором колэктомии, позволяющим прогнозировать исходы перед началом медикаментозного лечения, является уровень альбумина менее 29 г/л при поступлении в клинику. Достоверными факторами, позволяющими оценивать эффективность проводимой терапии и прогнозировать дальнейшие её перспективы, являются уровень С-реактивного белка более 40 мг/л и значение индекса Мейо выше 7 баллов на 3 сутки проводимой терапии, а также уровень С-реактивного белка выше 30 мг/л на 7 сутки.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Мингазов А.Ф., Ачкасов С.И., Варданян А.В.

Сбор и обработка материала: Мингазов А.Ф., Варданян А.В., Нанаева Б.А., Баранова Т.А., Каторкин С.Е., Костенко Н.В.

Статистическая обработка: Мингазов А.Ф.

Написание текста: Мингазов А.Ф.

Редактирование: Ачкасов С.И., Сушков О.И., Шахматов Д.Г.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Airat F. Mingazov, Sergey I. Achkasov, Armen V. Vardanyan

Collection and processing of materials: Airat F. Mingazov, Armen V. Vardanyan, Bella A. Nanaeva, Tatiana A. Baranova, Nikolai V. Kostenko, Sergey E. Katorkin

Statistical processing: Airat F. Mingazov

Text writing: Airat F. Mingazov

Editing: Sergey I. Achkasov, Oleg I. Sushkov, Dmitriy G. Shahmatov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Ачкасов С.И. — 0000-0001-9294-5447

Мингазов А.Ф. — 0000-0002-4558-560X

Варданян А.В. — 0000-0001-6781-2458

Шахматов Д.Г. — 0000-0001-7964-2126

Сушков О.И. — 0000-0001-9780-7916

Нанаева Б.А. — 0000-0003-1697-4670

Баранова Т.А. — 0000-0003-2013-8798

Костенко Н.В. — 0000-0002-5326-2624

Каторкин С.Е. — 0000-0001-7473-6692

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Sergey I. Achkasov — 0000-0001-9294-5447

Airat F. Mingazov — 0000-0002-4558-560X

Armen V. Vardanyan — 0000-0001-6781-2458

Dmitriy G. Shahmatov — 0000-0001-7964-2126

Oleg I. Sushkov — 0000-0001-9780-7916

Bella A. Nanaeva — 0000-0003-1697-4670

Tatiana A. Baranova — 0000-0003-2013-8798

Nikolai V. Kostenko — 0000-0002-5326-2624

Sergey E. Katorkin — 0000-0001-7473-6692

ЛИТЕРАТУРА.

1. Zhao M, Gonczi L, et al. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *Journal of Crohn's and colitis*. 2021;15(9):1573–1587. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab029](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab029)
2. Burisch J, Vardi H, et al. Epi-IBD group. Health-care costs of inflammatory bowel disease in a pan-European, community-based, inception cohort during 5 years of follow-up: a population-based study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(5):454–464. doi: [10.1016/S2468-1253\(20\)30012-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30012-1)
3. Leeds I, Sundel M, et al. Outcomes for ulcerative colitis with delayed emergency colectomy are worse when controlling for pre-operative risk factors. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(5):600–607. doi: [10.1097/DCR.0000000000001276](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001276)
4. Nguen G, Du L, et al. Hypoalbuminaemia and Postoperative Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: the NSQIP Surgical Cohort. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;1433–1438. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjz083](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz083)
5. Ordas I, Domenech E, et al. Post-operative morbidity and mortality of a cohort of steroid refractory acute severe ulcerative colitis: Nationwide multicenter study of the GETECCU ENEIDA Registry. *The American journal of Gastroenterology*. 2018;113(7):1009–1016. doi: [10.1038/s41395-018-0057-0](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0057-0)
6. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., и соавт. Проект

клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;4:7–36. doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36)

7. Ачкасов С.И., Шапина М.В., Варданян А.В., и соавт. Предикторы колэктомии у пациентов со сверхтяжелым язвенным колитом. *Колопроктология*. 2020;19(3):37–48. doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48)

8. Eronen H, Ilus T, et al. Long-term outcome of patients with acute ulcerative colitis after first course of intravenous corticosteroids. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2021;56(3):234–238. doi: [10.1080/00365521.2020.1867892](https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1867892)

9. Grant RK, Jones GR, et al. The ACE (Albumin, CRP and Endoscopy) Index in Acute Colitis: A Simple Clinical Index on Admission that Predicts Outcome in Patients With Acute Ulcerative Colitis. *Inflammatory bowel disease*. 2021;27(4):451–457. doi: [10.1093/ibd/izaa088](https://doi.org/10.1093/ibd/izaa088)

10. Patrick D, Doecke JD, et al. Short-term colectomy is avoided in over half of regional patients failing medical therapy for acute severe ulcerative colitis with co-ordinated transfer and tertiary care. *Internal medicine journal*. 2020;50(7):823–829. doi: [10.1111/imj.14649](https://doi.org/10.1111/imj.14649)

11. Tanaka M, Takagi T, et al. Low serum albumin at admission

is a predictor of early colectomy in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *JGH Open*. 2021;5:377–381. doi: [10.1002/jgh3.12506](https://doi.org/10.1002/jgh3.12506)

12. Kevans D, Murthy S, Mould DR, et al. Accelerated Clearance of Infliximab is Associated With Treatment Failure in Patients With Corticosteroid-Refractory Acute Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's*

and colitis. 2018;12:662–669. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjy028](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy028)

13. Croft A, Lord A, et al. Markers of Systemic Inflammation in Acute Attacks of Ulcerative Colitis: What Level of C-reactive protein Constitutes Severe Colitis? *Journal of Crohn's and colitis*. 2022;jjac014. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjac014](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac014)

REFERENCES

1. Zhao M, Gonczi L, et al. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *Journal of Crohn's and colitis*. 2021;15(9):1573–1587. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab029](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab029)

2. Burisch J, Vardi H, et al. Epi-IBD group. Health-care costs of inflammatory bowel disease in a pan-European, community-based, inception cohort during 5 years of follow-up: a population-based study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(5):454–464. doi: [10.1016/S2468-1253\(20\)30012-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30012-1)

3. Leeds I, Sundel M, et al. Outcomes for ulcerative colitis with delayed emergency colectomy are worse when controlling for pre-operative risk factors. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(5):600–607. doi: [10.1097/DCR.0000000000001276](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001276)

4. Nguen G, Du L, et al. Hypoalbuminaemia and Postoperative Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: the NSQIP Surgical Cohort. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;1433–1438. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjz083](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz083)

5. Ordas I, Domenech E, et al. Post-operative morbidity and mortality of a cohort of steroid refractory acute severe ulcerative colitis: Nationwide multicenter study of the GETECCU ENEIDA Registry. *The American journal of Gastroenterology*. 2018;113(7):1009–1016. doi: [10.1038/s41395-018-0057-0](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0057-0)

6. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., et al. Project clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2019;4:7–36. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36)

7. Achkasov S.I., Shapina M.V., Vardanyan A.V., et al. Predictors of colectomy in patients with «extremely severe» ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2020;19(3):37–48. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48)

[7556-2020-19-3-37-48](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac014)

8. Eronen H, Ilus T, et al. Long-term outcome of patients with acute ulcerative colitis after first course of intravenous corticosteroids. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2021;56(3):234–238. doi: [10.1080/00365521.2020.1867892](https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1867892)

9. Grant RK, Jones GR, et al. The ACE (Albumin, CRP and Endoscopy) Index in Acute Colitis: A Simple Clinical Index on Admission that Predicts Outcome in Patients With Acute Ulcerative Colitis. *Inflammatory bowel disease*. 2021;27(4):451–457. doi: [10.1093/ibd/izaa088](https://doi.org/10.1093/ibd/izaa088)

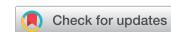
10. Patrick D, Doecke JD, et al. Short-term colectomy is avoided in over half of regional patients failing medical therapy for acute severe ulcerative colitis with co-ordinated transfer and tertiary care. *Internal medicine journal*. 2020;50(7):823–829. doi: [10.1111/imj.14649](https://doi.org/10.1111/imj.14649)

11. Tanaka M, Takagi T, et al. Low serum albumin at admission is a predictor of early colectomy in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *JGH Open*. 2021;5:377–381. doi: [10.1002/jgh3.12506](https://doi.org/10.1002/jgh3.12506)

12. Kevans D, Murthy S, Mould DR, et al. Accelerated Clearance of Infliximab is Associated With Treatment Failure in Patients With Corticosteroid-Refractory Acute Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and colitis*. 2018;12:662–669. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjy028](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy028)

13. Croft A, Lord A, et al. Markers of Systemic Inflammation in Acute Attacks of Ulcerative Colitis: What Level of C-reactive protein Constitutes Severe Colitis? *Journal of Crohn's and colitis*. 2022;jjac014. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjac014](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac014)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-54-64>



Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным язвенным колитом в российской популяции: субанализ международного исследования III фазы индукционной и поддерживающей терапии (UNIFI) на протяжении 3 лет

Белоусова Е.А.¹, Абдулхаков Р.А.², Бакулин И.Г.³, Куляпин А.В.⁴, Ткачев А.В.⁵, Коллин Марано⁶, Йе Миао⁶

¹ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (ул. Щепкина, д. 61/2, г. Москва, 129110, Россия)

²ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (ул. Бултерова, д. 49, г. Казань, 420012, Россия)

³ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. Рысса (ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)

⁴ГКУ МЗ РБ Республиканская клиническая больница №2 (ул. Пушкина, д. 99, г. Уфа, 450077, Россия)

⁵ФГБОУ ВО Ростовский ГМУ Минздрава России (пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия)

⁶Janssen Research & Development, LLC, Spring House (ул. Уэлш и МакКин, 776, Спрингхаус, PA 19477-0776 США)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: оценка эффективности и безопасности устекинумаба у пациентов с язвенным колитом в российской популяции пациентов, участвовавших в исследовании UNIFI на протяжении 3 лет.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: программа UNIFI (CNT01275UC03001) состояла из двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований: 8-недельного исследования индукционной терапии и 44-недельного исследования поддерживающей терапии, а также долгосрочного периода исследования. В данный анализ были включены пациенты из 14 российских центров.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в индукционное исследование были включены 74 пациента из России, 66 (89,2%) из которых были бионаивными. В статье представлены результаты исследования у бионаивных пациентов. Из 66 бионаивных российских пациентов 18 получали устекинумаб в дозе 130 мг в/в, 25 — устекинумаб в дозе 6 мг/кг в/в, 23 — плацебо. На неделе 8 в группах пациентов, получавших устекинумаб в дозах 6 мг/кг и 130 мг, клиническая ремиссия была достигнута у 24,0% и у 16,7%, соответственно, в группе плацебо — у 17,4%. Доля пациентов с клиническим ответом на неделе 8 составила 68,0%, 50,0% и 39,1% в группах устекинумаба в дозе 6 мг/кг, 130 мг и плацебо, соответственно. Эндоскопическая ремиссия на неделе 8 была достигнута у 48,0% в группе устекинумаба — 6 мг/кг, у 33,3% пациентов в группе устекинумаба — 130 мг и у 21,7% пациентов — в группе плацебо. Гистозэндоскопическое заживление слизистой оболочки на 8 неделе наблюдалось у 27,8% пациентов в группе устекинумаба — 130 мг, у 24,0% пациентов в группе устекинумаба — 6 мг/кг и у 21,7% пациентов — в группе плацебо. 40 бионаивных пациентов были повторно рандомизированы для дальнейшего участия в поддерживающей фазе: 13 пациентов получали устекинумаб в дозе 90 мг подкожно 1 раз в 12 недель, 12 пациентов — 1 раз в 8 недель, 15 пациентов получали плацебо. На неделе 44 клиническая ремиссия была достигнута у 46,2% пациентов, получавших устекинумаб 1 раз в 12 недель, у 75,0%, получавших устекинумаб 1 раз в 8 недель ($p = 0,054$ по сравнению с плацебо) и у 33,3% — получавших плацебо. Эндоскопическая ремиссия была достигнута у 46,2% пациентов в группе устекинумаба 1 раз в 12 недель, 75,0% пациентов — в группе устекинумаба 1 раз в 8 недель плацебо ($p = 0,054$ по сравнению с плацебо) и у 33,3% пациентов — в группе плацебо. Гистозэндоскопическое заживление слизистой оболочки было достигнуто у 46,2% пациентов в группе устекинумаба 1 раз в 12 недель, в группе устекинумаба 1 раз в 8 недель процент таких пациентов составил 75,0% ($p = 0,021$ по сравнению с плацебо), а в группе плацебо — 26,7%. В индукционной фазе у пациентов, получавших устекинумаб, было продемонстрировано снижение медианы уровней СРБ и ФКП, в поддерживающей фазе медианы уровней лабораторных маркеров воспаления после индукции сохранялись сниженными. Клиническая ремиссия на неделе 152 наблюдалась у 83,3% пациентов, получавших устекинумаб в режиме 1 раз в 12 недель, у 81,8% пациентов, получавших устекинумаб 1 раз в 8 недель. Частота бесстероидной клинической ремиссии на неделе 152 соответствовала частоте клинической ремиссии. Профиль безопасности устекинумаба на протяжении всего периода исследования был сопоставим с плацебо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: проведенный субанализ подтвердил краткосрочную и долгосрочную эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным язвенным колитом в рос-

сийской популяции. В целом, результаты проведенного субанализа соответствуют ранее полученным данным в популяции пациентов, участвовавших в глобальной программе UNIFI.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, устекинумаб, биологическая терапия, генно-инженерные биологические препараты, бесстероидная ремиссия

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Белоусова Е.А., Абдулхаков Р.А., Бакулин И.Г., Куляпин А.В., Ткачев А.В., Коллин Марано, Йе Миао. Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным язвенным колитом в российской популяции: субанализ международного исследования III фазы индукционной и поддерживающей терапии (UNIFI) на протяжении 3 лет. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 1, с. 54–64. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-54-64>

Efficacy and safety of ustekinumab in Russian patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a subanalysis of global phase 3 induction and maintenance studies (UNIFI) up to 3 years

Elena A. Belousova¹, Rustam A. Abdulkhakov², Igor G. Bakulin³,
Andrey V. Kulyapin⁴, Alexander V. Tkachev⁵, Colleen Marano⁶, Ye Miao⁶

¹Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Schepkina st., 61/2, Moscow, 120110, Russia)

²Kazan State Medical University (Butlerov st., 49, Kazan, 420012, Russia)

³North-West State Medical University (Kirochnaya st., 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia)

⁴Republican clinical hospital (Pushkina st., 99, Ufa, 450077, Russia)

⁵Rostov-on-Don State Medical University (Nahichevskiy pereulok, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia)

⁶Janssen Research & Development (Welsh and McKean Roads, PO Box 776, Springhouse, PA 19477-0776, USA)

ABSTRACT AIM: to evaluate efficacy and safety of ustekinumab in Russian patients with ulcerative colitis in UNIFI study.

PATIENTS AND METHODS: the UNIFI program (CNT01275UC03001) consisted of two randomized placebo-controlled trials: an 8-week induction study and a 44-week maintenance study and long-term period. This analysis included patients from 14 Russian centers.

RESULTS: the induction study of the UNIFI program enrolled 74 patients from Russia, 89.2% patients ($n = 66$) were bionative. The paper presents the results of bionative patients. Sixty-six are included in the induction phase: 18 received ustekinumab 130 mg IV, 25 received ustekinumab 6 mg/kg IV, and 23 received a placebo. At week 8 in the groups of patients treated with ustekinumab at doses of 6 mg/kg and 130 mg, clinical remission was achieved in 24.0% and 16.7%, respectively, in the placebo group, the rate was 17.4%. The proportion of patients with clinical responses at week 8 was 68.0%, 50.0% and 39.1% in the ustekinumab 6 mg/kg, 130 mg and placebo groups, respectively. Mucosal healing at week 8 was achieved in 48.0% in the ustekinumab 6 mg/kg group, in 33.3% of patients in the ustekinumab 130 mg group, and in 21.7% of patients in the placebo group. Histoendoscopic mucosal healing at week 8 developed in 27.8% of patients in the ustekinumab 130 mg group, in 24.0% of patients in the ustekinumab 6 mg/kg group, and in 21.7% of patients in the placebo group. Forty bionative patients were re-randomized for further participation in the maintenance phase: 13 patients received ustekinumab 90 mg subcutaneously every 12 weeks, 12 received ustekinumab every 8 weeks, and 15 received a placebo. At week 44, clinical remission was achieved in 46.2% of ustekinumab every 12 weeks, 75.0% of ustekinumab every 8 weeks ($p = 0.054$ compared with placebo), and 33.3% of placebo. Mucosal healing achieved in 46.2% of patients in the ustekinumab once every 12 weeks group, in 75.0% of patients in the ustekinumab once every 8 weeks group ($p = 0.054$ compared with placebo), and in 33.3% of patients in the placebo group. Histoendoscopic mucosal healing achieved in 46.2% of patients in the ustekinumab once every 12 weeks group, while in the ustekinumab once every 8 weeks group, the percentage of such patients was 75.0% ($p = 0.021$ compared with placebo) and in the placebo group — 26.7%. Symptomatic remission at week 152 developed in 83.3% in the ustekinumab every 12 weeks group, 81.8% in the ustekinumab every 8 weeks group. In the induction phase decrease of CRP and FCP median levels detected in patients treated with ustekinumab, in the maintenance phase, median levels of laboratory inflammatory markers after induction were sustained by ustekinumab treatment. The rate of steroid-free symptomatic remission at week 152 was consistent with the rate of symptomatic remission. The safety profile of ustekinumab was generally consistent with placebo during all follow up period.

CONCLUSION: subanalysis confirmed short- and long-term efficacy and safety in Russian patients with moderate to severe active ulcerative colitis. The results of subanalysis are consistent with previously obtained data in the population of patients participating in the global UNIFI program.

KEYWORDS: ulcerative colitis, ustekinumab, biologic therapy, genetically engineered biological agents, steroid-free remission

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Belousova E.A., Abdulkhakov R.A., Bakulin I.G., Kulyapin A.V., Tkachev A.V., Colleen Marano, Ye Miao. Efficacy and safety of ustekinumab in Russian patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a subanalysis of global phase 3 induction and maintenance studies (UNIFI) up to 3 years. *Koloproktologia*. 2023;22(1):54–64. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-54-64>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Белоусова Елена Александровна, ФУВ ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, 129110, Россия; e-mail: eabelous@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Belousova E.A., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Schepkina st., 61/2, Moscow, 120110, Russia; e-mail: eabelous@yandex.ru

Дата поступления — 22.11.2022

Received — 22.11.2022

После доработки — 21.12.2022

Revised — 21.12.2022

Принято к публикации — 20.02.2023

Accepted for publication — 20.02.2023

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки, и обычно требующее пожизненной терапии из-за непрерывного или рецидивирующего характера течения [1–3].

Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации в настоящий момент ограничены. Согласно отдельных эпидемиологических исследований, распространенность ЯК в России составляет 19,3–29,8 случаев на 100 тысяч населения [4]. Для реальной клинической практики в России характерна поздняя диагностика (срок установления диагноза для ЯК составляет, в среднем, 1,5 года) и позднее назначение лечения, в том числе, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) пациентам с ВЗК, в особенности с ЯК. Кроме того, в российской популяции наблюдается преобладание среднетяжелых и тяжелых форм ЯК над легким течением [5].

Более тяжёлое течение ЯК у российских пациентов подтверждается данными международного многоцентрового ретроспективного и проспективного неинтервенционного наблюдательного исследования INTENT (NCT03532932), которое проводилось в России, Беларуси и Казахстане. В этом исследовании у 27,1% пациентов с ЯК отмечалось хроническое непрерывное течение заболевания (без периодов ремиссий продолжительностью более 6 месяцев), при этом частота осложнённых форм составляла 12,9% [6,7].

Основными целями терапии ЯК являются достижение и поддержание ремиссии на фоне прекращения приема глюкокортикостероидов (ГКС), профилактики осложнений ЯК, предупреждение хирургических вмешательств. В соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями назначение ГИБП рекомендовано пациентам с активным

ЯК средней и тяжелой степени с неэффективностью или непереносимостью стандартной терапии [1,2].

При назначении биологической терапии пациентам с ЯК необходимо учитывать возможные риски, связанные с лечением, такие как отсутствие первичного ответа или потерю эффективности, приводящие к прогрессированию заболевания и развитию осложнений. Также необходимо учитывать нежелательные явления, среди которых инфекции и злокачественные новообразования, которые могут приводить к отмене ГИБП [1,8,9]. Все эти факторы подчёркивают важность правильного выбора биологического препарата для первой линии терапии.

Интерлейкины 12 и 23 (ИЛ-12, 23) — регуляторные цитокины, играющие ключевую роль в патогенезе ВЗК; оба этих цитокина способствуют дифференцировке и пролиферации Т-лимфоцитов по путям Th-1, 2 и 17, приводящим к развитию язвенного колита и болезни Крона [10,11].

Устекинумаб, представляющий собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG1, мишенью которого является субъединица белка p40, общая для рецепторов ИЛ-12 и 23 [12], зарегистрирован для лечения псориаза, псориатического артрита и болезни Крона. В 2019 году были опубликованы результаты исследования UNIFI (Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis), продемонстрировавшие безопасность и эффективность индукционной и поддерживающей терапии устекинумабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным ЯК, после чего препарат был одобрен для применения у пациентов с ЯК [13].

ЦЕЛЬ

С учетом клинических и эпидемиологических характеристик российских пациентов с язвенным колитом,

а также ограниченного объёма данных по применению устекинумаба в первой линии биологической терапии ЯК целью данного анализа является оценка эффективности и безопасности устекинумаба у российских пациентов с ЯК, которые участвовали в исследовании UNIFI.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая популяция

Программа III фазы UNIFI (CNT01275UC03001) состояла из двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований: 8-недельного периода индукционной терапии и 44-недельного периода поддерживающей терапии. Обе фазы были проведены с августа 2015 года по август 2018 года в рамках единого протокола в 244 исследовательских центрах, расположенных по всему миру.

В программу были включены взрослые пациенты (в возрасте ≥ 18 лет) со среднетяжёлым или тяжёлым активным ЯК, диагноз которого был установлен не ранее чем за 3 месяца до скрининга с тяжестью заболевания, соответствующей 6–12 баллам по шкале Мэйо, и эндоскопической активностью ≥ 2 баллов по подшкале Мэйо с последующей централизованной оценкой видеозаписи.

Всего 74 пациента из 14 российских центров участвовали в программе UNIFI, 66 (89,2%) из которых были бионаивными. В данной статье представлены результаты исследования у бионаивных пациентов.

К моменту включения в исследование у пациентов был продемонстрирован неадекватный ответ на стандартную терапию (ГКС и/или меркаптопурин / азатиоприн) либо непереносимость этих видов терапии. К критериям исключения относились непосредственный риск колэктомии в ближайшее время, интраабдоминальные хирургические вмешательства, включая обширные резекции кишечника по поводу злокачественных новообразований в анамнезе, а также активные инфекции (включая туберкулез). Допускалось применение аminosалицилатов и иммуномодуляторов в стабильных дозах в фазе индукции и в фазе поддерживающей терапии до недели 44 включительно. Допускалось применение пероральных ГКС в стабильных дозах во время индукции, со снижением дозы при переходе в фазу поддерживающей терапии. Пациенты могли кратковременно (в течение ≤ 4 недель) использовать повышенные дозы кортикостероидов по причинам, не связанным с потерей ответа на терапию (например, при хирургическом вмешательстве, обострение бронхиальной астмы, надпочечниковой недостаточности). Более подробная информация о пациентах, рандомизации, оценках и конечных точках приведена

в дополнительном приложении на веб-сайте NEJM.org) [13].

Дизайн исследования

Подробное описание дизайна программы исследований UNIFI приведено в статьях Sands B., et al. и Abreu M., et al. [13,14]. На неделе 0 исследования индукционной терапии пациенты были рандомизированы в три группы в соотношении 1:1:1 для получения однократной внутривенной инфузии 130 мг устекинумаба, дозы, рассчитанной в соответствии с массой тела, которая приблизительно равна 6 мг устекинумаба на килограмм, или плацебо.

Пациенты, достигшие клинического ответа, определявшегося как снижение по шкале Мейо на $\geq 30\%$ и ≥ 3 баллов по сравнению с исходным уровнем со снижением подшкалы ректального кровотечения ≥ 1 или значением подшкалы ректального кровотечения 0–1 на неделе 8, включались в исследование поддерживающей терапии.

Участники, у которых клинический ответ на неделе 8 не был достигнут, получали устекинумаб подкожно (п/к) или внутривенно (в/в) в ослепленном режиме следующим образом: 1) пациенты, первоначально получившие индукционную терапию устекинумабом в/в, получали устекинумаб п/к в дозе 90 мг; 2) пациенты, первоначально получившие индукционную терапию плацебо в/в, получали устекинумаб в/в в дозе 6 мг/кг. Пациенты, достигшие клинического ответа на неделе 16, включались в исследование поддерживающей терапии. Пациенты, не достигшие ответа на терапию устекинумабом на неделе 16, не переходили в фазу поддерживающей терапии и исключались из дальнейшего участия.

Пациенты, у которых был достигнут клинический ответ на однократное введение устекинумаба в фазе индукции, были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для участия в исследовании с целью дальнейшего проведения поддерживающей терапии устекинумабом подкожно в дозе 90 мг 1 раз в 12 недель, в дозе 90 мг 1 раз в 8 недель или плацебо в течение 44 недель. Стратификация проводилась в зависимости от проведенной индукционной терапии (устекинумаб в дозе 130 мг, устекинумаб в дозе 6 мг/кг или плацебо с последующей терапией устекинумабом в дозе 6 мг/кг), статуса клинической ремиссии, что определялось как ≤ 2 баллов по шкале Мейо в отсутствие значений > 1 балла по какому-либо из её компонентов (да или нет), а также в зависимости от применения пероральных ГКС (да или нет) при исходной оценке перед началом фазы поддерживающей терапии.

Продолженная фаза исследования — UNIFILTE

Исследование проводилось после завершения 44 недели поддерживающей фазы. После снятия

ослепления пациенты, получавшие устекинумаб, продолжали лечение в рамках LTE-фазы, тогда как пациенты, получавшие плацебо, прекращали участие в исследовании. Пациенты, у которых активность ЯК увеличилась (по клиническому мнению исследователя), имели право на однократную коррекцию дозы после 56 недели, которая проводилась следующим образом: плацебо подкожно, затем устекинумаб 90 мг подкожно каждые 8 недель (до снятия ослепления); устекинумаб 90 мг подкожно каждые 12 недель, затем устекинумаб 90 мг подкожно каждые 8 недель; устекинумаб 90 мг подкожно каждые 8 недель, затем снова устекинумаб 90 мг подкожно каждые 8 недель (имитационная коррекция дозы). Пациенты, завершившие оценку эффективности и безопасности на 44 неделе, и которые, по мнению исследователя, могли бы получить пользу от продолжения лечения, имели возможность участвовать в продолженной фазе исследования. Продолженная фаза начиналась после того, как были завершены оценки эффективности и безопасности, необходимые для визита на 44 неделе, и продолжалась до 220 недели.

Протоколы исследования в каждом исследовательском центре были одобрены независимым этическим комитетом или экспертным советом. До включения в исследование все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой исследования индукционной терапии являлось достижение клинической ремиссии на неделе 8. Вторичные конечные точки исследования на неделе 8 включали клинический ответ и эндоскопическую ремиссию (что определялось как 0 или 1 балл по эндоскопической подшкале Мейо). Дополнительные конечные точки включали гистологическое заживление (что определялось как нейтрофильная инфильтрация менее 5% крипт, отсутствие деструкции крипт, эрозий, изъязвлений или грануляционной ткани), гистоэндоскопическое заживление слизистой оболочки (ГЭЗСО) (что определялось как сочетание эндоскопической ремиссии и гистологического заживления) [15], а также уровни С-реактивного белка (СРБ) и фекального кальпротектина (ФКП).

Первичной конечной точкой в исследовании поддерживающей терапии являлось достижение клинической ремиссии на неделе 44. Вторичные конечные точки включали удержание клинического ответа до недели 44, эндоскопическую ремиссию на неделе 44, клиническую ремиссию без применения ГКС на неделе 44. Дополнительные конечные точки исследования включали ГЭЗСО на неделе 44, а также уровни ФКП и СРБ на протяжении 44 недель.

Клиническая ремиссия, оцениваемая по значению подшкалы частоты стула 0 или 1 и по подшкале

ректального кровотечения 0, включая бесстероидную ремиссию, оценивалась в долгосрочной продолженной фазе исследования.

Оценка безопасности включала нежелательные явления (НЯ), серьезные нежелательные явления, инфекции, включая серьезные, по оценке исследователей, а также инфузионные реакции / реакции в области инъекций.

Иммуногенность

Антитела к устекинумабу оценивались путём чувствительного электрохемилюминесцентного анализа в соответствии с графиком визитов в рамках исследования.

Статистические методы

Анализ результатов исследования в подгруппе российских пациентов проводился ретроспективно. Исходные характеристики пациентов, включенных в анализ, представлены с применением методов описательной статистики. Сравнение конечных точек между каждой группой устекинумаба и группой плацебо проведено с использованием критерия Фишера. Для непрерывных конечных точек эффективности в случае отсутствия данных проводился перенос вперед последнего наблюдения в случае констатированной неудачи лечения, к которой относились: не предусмотренная смена терапии, применение неотложной помощи при клиническом обострении, формирование стомы или проведение колэктомии, прекращение приема исследуемого препарата из-за отсутствия эффективности или нежелательного явления. Для дихотомических конечных точек применялось исключение из анализа данных пациентов, не ответивших на лечение, в случае неэффективности лечения или отсутствия данных. Коррекция дозы в LTE не считалась неудачей терапии. Безопасность анализировалась в зависимости от периода наблюдения (индукция, неделя 0–44 поддерживающей фазы, неделя 0–156 поддерживающей фазы).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты

В исследование индукционной терапии в рамках программы UNIFI были включены 74 российских пациента: 22 получали устекинумаб в дозе 130 мг внутривенно, 26 пациентов — устекинумаб в дозе 6 мг/кг внутривенно и 26 пациентов — плацебо.

Среди участников исследования 89,2% пациентов ($n = 66$) были бионаивными, то есть без предшествующей биологической терапии в анамнезе: из них 18 пациентов были распределены в группу устекинумаба 130 мг, 25 — в группу устекинумаба в дозе 6 мг/кг и 23 пациента — в группу плацебо.

Таблица 1. Характеристика российских биоинаивных пациентов, рандомизированных в исследование индукционной терапии
Table 1. Baseline characteristics of the Russian population of bionative patients who were randomized during the induction study

	Плацебо, в/в	Устекинумаб, в/в, 130 мг	Устекинумаб, в/в, 6 мг/кг	Комбинированно	Итого
Количество биоинаивных пациентов, включённых в анализ (n)	23	18	25	43	66
Длительность ЯК, годы (СО)	4,62 (5,26)	4,92 (3,45)	4,71 (4,50)	4,80 (4,045)	4,74 (4,47)
Левосторонний ЯК, n (%)	20 (87,0%)	11 (61,1%)	19 (76,0%)	30 (69,8%)	50 (75,8%)
Тотальный ЯК, n (%)	3 (13,0%)	7 (38,9%)	6 (24,0%)	13 (30,2%)	16 (24,2%)
Среднетяжёлый ЯК, n (%)	22 (95,7%)	16 (88,9%)	21 (84,0%)	37 (86,0%)	59 (89,4%)
Тяжёлая ЯК, n (%)	1 (4,3%)	2 (11,1%)	4 (16,0%)	6 (14,0%)	7 (10,6%)
Среднее значение (СО)	8,3 (1,39)	8,7 (1,74)	9,0 (1,43)	8,9 (1,56)	8,7 (1,52)
СРБ (СО)	3,56 (5,04)	4,65 (4,66)	6,34 (10,15)	5,64 (8,29)	4,89 (7,31)
ФКП (СО)	2428,95 (4863,88)	2637,53 (3726,70)	2176,08 (3191,23)	2367,41 (3385,86)	2388,26 (3908,30)

СО — стандартное отклонение

Характеристика биоинаивных российских пациентов, которые были рандомизированы в исследование индукционной терапии, приведены в таблице 1. На момент исходной оценки перед началом индукционной терапии средний возраст пациентов составил 38,9 лет, 59,1% пациентов были мужского пола, средняя длительность заболевания — 4,74 года. У большинства пациентов имелся левосторонний ЯК — 75,8%, средняя тяжесть заболевания (6–10 баллов по шкале Мейо) — у 89,4% пациентов, при этом среднее число баллов по шкале Мейо составляло 8,7, среднее значение СРБ — 4,89 мг/л, ФКП — 2388,26 мг/кг. В целом, характеристики пациентов и заболевания были сопоставимы между группами.

Результаты индукционного исследования

В группах пациентов, получавших устекинумаб в дозах 6 мг/кг и 130 мг внутривенно, клиническая ремиссия на неделе 8 наблюдалась у 24,0% и у 16,7% пациентов, соответственно, в группе плацебо эта конечная точка была достигнута у 17,4% пациентов (Рис. 1). Доля пациентов с клиническим ответом на неделе 8 составила 68,0%, 50,0% и 39,1% в группах устекинумаба — 6 мг/кг, 130 мг и плацебо, соответственно.

Эндоскопическая ремиссия на неделе 8 была достигнута у 48,0% в группе устекинумаба 6 мг/кг, у 33,3% пациентов — в группе устекинумаба 130 мг и у 21,7% пациентов — в группе плацебо.

Гистологическое заживление слизистой оболочки на 8 неделе наблюдалось у 27,8% пациентов в группе устекинумаба 130 мг, у 24,0% пациентов — в группе устекинумаба 6 мг/кг и у 21,7% пациентов — в группе плацебо.

В целом, доля пациентов, достигших клинической ремиссии, клинического ответа и эндоскопической ремиссии на неделе 8 исследования была численно выше в группе пациентов, получавших устекинумаб в дозе 6 мг/кг, чем в группе, получавших устекинумаб в дозе 130 мг и группе плацебо, но без достоверных отличий и сопоставима с результатами, полученными в глобальном исследовании UNIFI [13].

Результаты исследования поддерживающей терапии

Из 66 биоинаивных российских пациентов, участвовавших в индукционном исследовании, 40 пациентов были повторно рандомизированы для дальнейшего

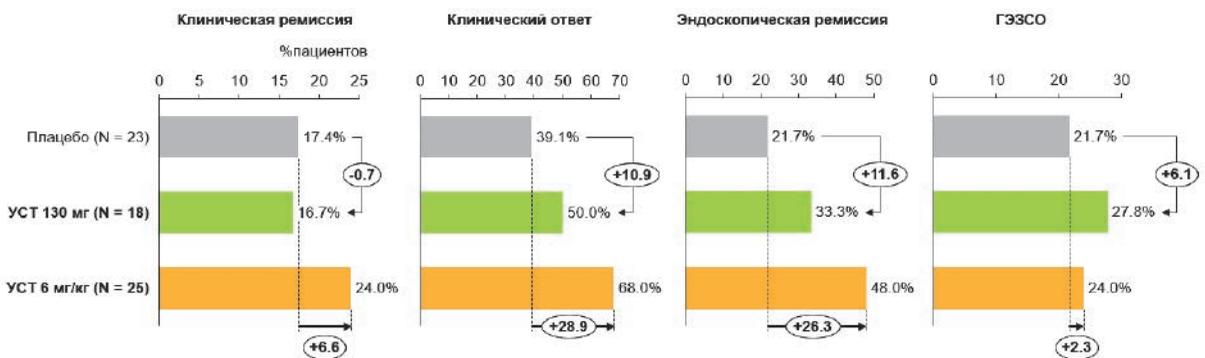


Рисунок 1. Параметры эффективности на неделе 8 исследования индукционной терапии у биоинаивных пациентов с язвенным колитом

Figure 1. Effectiveness measures at week 8 of the induction study in bionative patients

участия в исследовании поддерживающей терапии: 13 пациентов — в группу устекинумаба 90 мг подкожно 1 раз в 12 недель, 12 пациентов — в группу устекинумаба 90 мг подкожно 1 раз в 8 недель и 15 пациентов — в группу плацебо.

На неделе 44 поддерживающей терапии доля пациентов с клинической ремиссией, получавших устекинумаб 1 раз в 8 недель была статистически значимо выше, чем в группе плацебо (75,0% против 33,3%, $p = 0,054$), у пациентов, получавших терапию в режиме 1 раз в 12 недель, клиническая ремиссия была достигнута в 46,2% случаев (Рис. 2).

Все пациенты, находившиеся в клинической ремиссии на 44 неделе поддерживающей терапии, не нуждались в терапии ГКС.

Клинический ответ наблюдался у пациентов, получавших поддерживающую терапию устекинумабом в режимах 1 раз в 12 недель, 1 раз в 8 недель и плацебо в 84,6%, 83,3% и 66,7% случаев, соответственно. Эндоскопическая ремиссия была достигнута у 75,0% пациентов в группе получавших устекинумаб 1 раз в 8 недель, что статистически значимо выше, чем 33,3% в группе плацебо ($p = 0,054$) (Рис. 2). Доля больных, достигших ГЭЗС, составила 75,0% в группе получавших устекинумаб 1 раз в 8 недель по сравнению с плацебо 26,7% ($p = 0,021$) и 46,2% в группе получавших терапию в режиме 1 раз в 12 недель.

В российской популяции доля биоинавтивных пациентов, у которых были достигнуты клиническая ремиссия, клинический ответ, эндоскопическая ремиссия и гистологическое заживление слизистой оболочки на неделе 44 поддерживающей терапии, были численно выше в группе пациентов, получавших устекинумаб 90 мг п/к 1 раз в 8 недель по сравнению с пациентами, получавшими устекинумаб 90 мг п/к каждые 12 недель и по сравнению с группой плацебо, что, в целом, также соответствовало результатам, полученным в глобальном исследовании UNIFI [13].

Динамика лабораторных маркеров воспаления

В исследовании индукционной фазы у пациентов, получавших терапию устекинумабом, происходило снижение медианы СРБ. На момент начала исследования поддерживающей терапии медиана СРБ составила 1,75 мг/л (межквартильный размах: 0,86; 2,62) у пациентов, получавших препарат раз в 12 недель, 0,68 мг/л (межквартильный размах: 0,34; 2,27) — у пациентов, получавших препарат раз в 8 недель, и 1,61 мг/л (межквартильный размах: 0,86; 2,75) — в группе плацебо. В фазу поддерживающей терапии медиана СРБ у пациентов, получавших устекинумаб подкожно, оставалась стабильной после снижения в фазу индукции (Рис. 3).

В исследовании индукционной фазы у пациентов, получавших терапию устекинумабом, происходило также снижение медианы ФКП. На момент начала поддерживающей фазы исследования медиана ФКП составила 187,5 мг/кг (межквартильный размах: 48,0; 828,5) у пациентов, получавших устекинумаб раз в 12 недель, 159,0 мг/кг (межквартильный размах: 46,0; 1393,0) у пациентов, получавших препарат раз в 8 недель, 180,0 мг/кг (межквартильный размах: 55,0; 496,0) в группе плацебо. На неделе 8 поддерживающей терапии значимых различий между группами выявлено не было, однако, к неделям 24 и 44 медиана ФКП была значимо ниже во всех группах устекинумаба по сравнению с группой плацебо ($p < 0,004$ — на неделе 24 и $p < 0,001$ — на неделе 44), в которой отмечалось повышение ФКП с течением времени, от недели 24 к неделе 44 (Рис. 4).

Безопасность

На протяжении индукционного исследования процент пациентов, у которых было отмечено, по крайней мере, 1 нежелательное явление в группе устекинумаба 130 мг, в группе устекинумаба 6 мг/кг и в группе плацебо составил 22,2%, 40,0% и 26,1%, соответственно. Серьезных нежелательных явлений

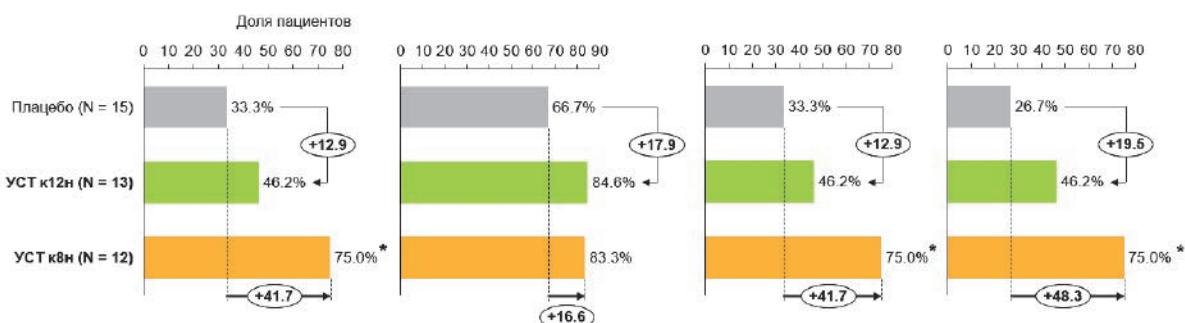


Рисунок 2. Параметры эффективности на неделе 44 исследования поддерживающей терапии у биоинавтивных пациентов с язвенным колитом

Figure 2. Effectiveness measures at week 44 of the maintenance study in bionave patients

* — сравнение результатов с плацебо имеет статистическую значимость

в группах устекинумаба не наблюдалось. В группе плацебо серьезные нежелательные явления отмечались у 4,3% пациентов. Доля участников с инфекциями в группах, получавших устекинумаб в дозе 130 мг и 6 мг/кг внутривенно, и в группе плацебо составила 5,6%, 8,0% и 4,3%, соответственно. 0 случаях серьезных инфекций, злокачественных новообразований и смертельных исходах не сообщалось.

Частота нежелательных явлений к окончанию недели 44 была сопоставима в группах устекинумаба и плацебо: 200,0, 164,9 и 173,1 явлений на 100 пациенто-лет в группах устекинумаба 1 раз в 12 недель, устекинумаба 1 раз в 8 недель и плацебо, соответственно. Частота серьезных нежелательных явлений, отмечавшихся у пациентов, получавших устекинумаб 1 раз в 12 недель, составила 0,0 явлений на 100

пациенто-лет, 5,3 у пациентов, получавших устекинумаб 1 раз в 8 недель, а в группе плацебо — 19,2.

Частота инфекций, включая серьезные инфекции, вплоть до окончания недели 44 была также сопоставима между группами устекинумаба и группой плацебо. Частота инфекций составила 0,0, 58,5 и 19,2 явлений на 100 пациенто-лет в группе устекинумаба 1 раз в 12 недель, в группе устекинумаба 1 раз в 8 недель и в группе плацебо, соответственно. В группе устекинумаба 1 раз в 8 недель частота серьезных инфекций составила 5,3 явлений на 100 пациенто-лет.

Частота случаев отмены терапии вследствие нежелательных явлений составила 0,0 на 100 пациенто-лет в группе устекинумаба 1 раз в 12 недель, 5,3 — в группе устекинумаба 1 раз в 8 недель и 19,2 — в группе плацебо.

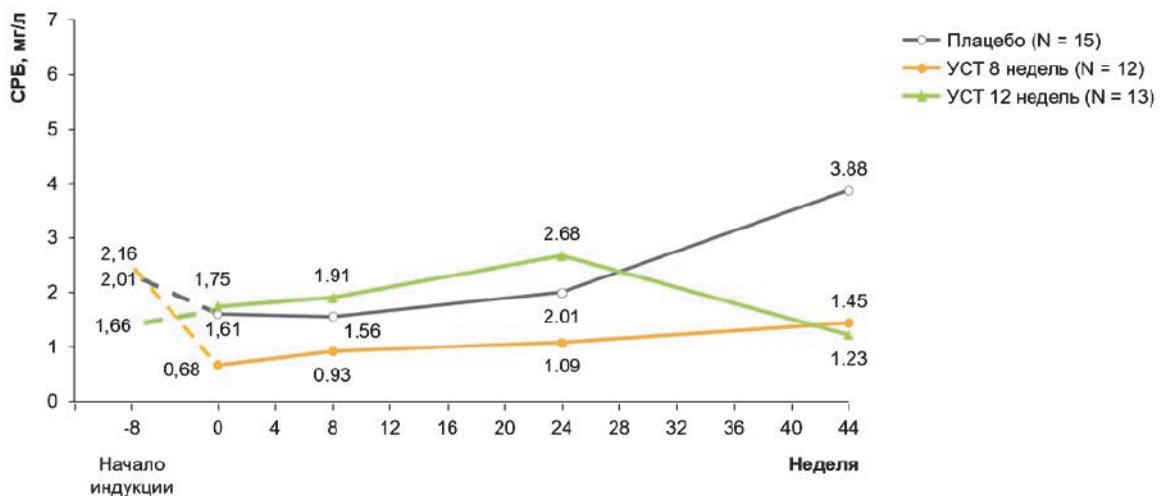


Рисунок 3. Динамика медианы СРБ на протяжении 44 недель у биоинвазивных пациентов

Figure 3. Changes of median CRP levels over time during the maintenance study in bionative patients through week 44

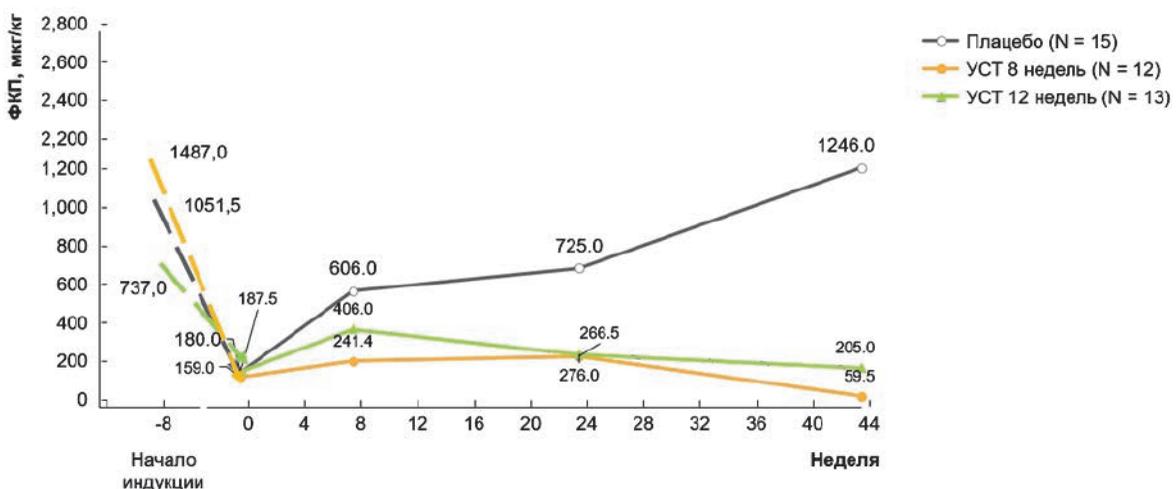


Рисунок 4. Динамика медианы ФКП у биоинвазивных пациентов с язвенным колитом к неделе 44 поддерживающей терапии

Figure 4. Changes of median faecal calprotectin levels over time during the maintenance study in bionative patients by treatment week 44

0 случаях серьезных инфекций (включая туберкулез), злокачественных новообразований и смертельных исходах не сообщалось.

Результаты долгосрочной продолженной фазы до 152 недели

34 рандомизированных бионаивных пациента из России были включены в долгосрочный период исследования, 11 из которых получали плацебо, 12 получали устекинумаб каждые 12 недель и 11 получали устекинумаб каждые 8 недель.

Клиническая ремиссия на неделе 152 отмечалась у 83,3% пациентов в группе устекинумаба 1 раз в 12 недель, у 81,8% — в группе устекинумаба 1 раз в 8 недель. Частота бесстероидной клинической ремиссии на неделе 152 соответствовала частоте клинической ремиссии.

Частота всех нежелательных явлений составила 142,00 в группе устекинумаба 1 раз в 12 недель, 125,35 — в группе устекинумаба 1 раз в 8 недель и 133,33 явлений на 100 пациенто-лет — в группе плацебо. Инфекции отмечались с частотой 23,67 и 46,11 на 100 пациенто-лет в группах, получавших препарат 1 раз в 12 недель и 1 раз в 8 недель, соответственно, и 40,74 явлений на 100 пациенто-лет — в группе плацебо.

Профиль безопасности устекинумаба соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому с недели 0 по неделю 44, а также данным, полученным в российской популяции пациентов в течение одного года наблюдения, включая исследования индукции и поддерживающей терапии.

Иммуногенность

Среди пациентов, получавших устекинумаб, у большинства не были выявлены антитела к устекинумабу. Среди 50 пациентов, включенных в поддерживающее исследование, у 8,0% (4 пациента) были выявлены положительные антитела к устекинумабу до 44-й недели. Среди 36 бионаивных пациентов, получавших устекинумаб во время LTE, начиная с первого введения устекинумаба и до 156-й недели, антитела к устекинумабу были обнаружены у 4 пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам дополнительного анализа исследования UNIFI, проведенного в популяции российских пациентов, подтверждены эффективность и безопасность устекинумаба у бионаивных пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным ЯК, наблюдаемые как во время индукции, так и во время фазы поддерживающей терапии. Различия по сравнению с плацебо были наиболее выраженными во время фазы

поддерживающей терапии. Бионаивные пациенты, достигшие ответа на индукционную терапию устекинумабом, повторно рандомизированные и перешедшие на терапию устекинумабом подкожно в режиме 90 мг 1 раз в 8 недель, достигали клинической и эндоскопической ремиссии после 44 недель периода поддерживающей терапии чаще, чем в группе плацебо и группе устекинумаба 1 раз в 12 недель.

Следует отметить, что пациенты, достигшие клинической ремиссии на неделе 44 и неделе 152 поддерживающей терапии устекинумабом, не получали ГКС, что подтверждает возможность применения устекинумаба с целью уменьшения зависимости пациентов от ГКС.

Большинство пациентов, получавших терапию устекинумабом, достигли эндоскопической ремиссии и гистологического заживления слизистой оболочки.

В данном анализе продемонстрирована положительная динамика маркеров воспаления на фоне терапии устекинумабом. В индукционной фазе у пациентов, получавших устекинумаб внутривенно, наблюдалось снижение медианы СРБ и ФКП, в поддерживающей фазе медианы лабораторных маркеров воспаления после индукции сохранялись на достигнутом уровне. Устекинумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности у российских пациентов. Частота любых нежелательных явлений среди пациентов, получивших хотя бы одно введение устекинумаба во время индукционной фазы и в течение 156 недель наблюдения во время поддерживающей фазы, в целом, была сопоставима с группой плацебо. Злокачественных новообразований, активного туберкулеза и летальных исходов не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание ограниченный объем данных реальной клинической практики применения устекинумаба в ранних линиях терапии ЯК, следует подчеркнуть ценность результатов анализа для выбора биологической терапии.

Результаты терапии устекинумабом, полученные в популяции российских пациентов, соответствуют ранее опубликованным результатам глобальной программы UNIFI, подтверждают как краткосрочную, так и долгосрочную эффективность и безопасность устекинумаба и позволяют рассматривать устекинумаб в качестве оптимальной терапевтической опции для бионаивных пациентов с активным среднетяжелым и тяжелым язвенным колитом.

Благодарности. Помощь в подготовке рукописи выполнена группой MAG (Medical Adviser's Group, <http://>

mdwrt.com) в лице Якова Пахомова и Ирины Бодэ, а также ООО «Джонсон и Джонсон» в лице Надежды Белянской.

Acknowledgements. Assistance in the preparation of the manuscript was provided by the MAG group (Medical Adviser's Group, <http://mdwrt.com>) represented by Yakov Pakhomov and Irina Bode, and Johnson and Johnson, represented by Nadezhda E. Belianskaia

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Сбор и обработка материалов: Белоусова Е.А., Абдулхаков Р.А., Бакулин И.Г., Куляпин А.В., Ткачев А.В.
Статистическая обработка: Йе Миао

Написание текста: Белоусова Е.А., Абдулхаков Р.А., Бакулин И.Г., Куляпин А.В., Ткачев А.В.

Редактирование: Белоусова Е.А., Абдулхаков Р.А., Бакулин И.Г., Куляпин А.В., Ткачев А.В., Коллин Марано, Йе Миао

AUTHORS CONTRIBUTION

Collection and processing of materials: Elena A. Belousova, Rustem A. Abdulkhakov, Igor G. Bakulin, Andrey V. Kulyapin, Alexander V. Tkachev
Statistical Processing: Miao Ye

Text writing: Elena A. Belousova, Rustem A. Abdulkhakov, Igor G. Bakulin, Andrey V. Kulyapin, Alexander V. Tkachev
Editing: Elena A. Belousova, Rustem A. Abdulkhakov, Igor G. Bakulin, Andrey V. Kulyapin, Alexander V. Tkachev, Collin Marano, Ye Miao

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Белоусова Елена Александровна — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства Здравоохранения Московской области, руководитель отделения гастроэнтерологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, президент Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, г. Москва, Россия; ORCID: 0000-0003-4523-3337

Абдулхаков Рустам Аббасович — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; ORCID: 0000-0002-1509-6776

Бакулин Игорь Геннадьевич — д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии

им. Рысса, г. Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-6151-2021

Куляпин Андрей Владиславович — врач-колопроктолог, ГКУ МЗ РБ Республиканская клиническая больница №2, г. Уфа, Россия

Ткачев Александр Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО Ростовский ГМУ Минздрава России, главный гастроэнтеролог Ростовской области, председатель Ассоциации гастроэнтерологов Дона, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-5554-7084

Коллин Марано — MD, PhD, старший директор по клиническому развитию, Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, USA

Йе Миао — MD, клинический биостатистик, Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, USA

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Elena A. Belousova — MD, PhD, Professor, Senior Specialist-Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Moscow Region, Head of the Department of the Gastroenterology of the Federal University of Higher Education Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) named after M.F. Vladimirovsky, President of the Russian Society of the Study of Inflammatory Bowel Diseases, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-4523-3337

Rustem A. Abdulkhakov — MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; ORCID: 0000-0002-1509-6776
Igor G. Bakulin — Professor, MD, PhD, Dean of the Faculty of Medicine, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology named after A.I. Mechnikov of the North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-6151-2021

Andrey V. Kulyapin — coloproctologist, Republican clinical hospital, Ufa, Russia

Alexander V. Tkachev — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Rostov State Medical University, Chief Gastroenterologist of the Rostov Region, Chairman of the Association of Gastroenterologists of the Don, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0002-5554-7084

Colleen Marano — MD, PhD, Senior Director Clinical Development, Janssen Research & Development, USA

Ye Miao — MD, Clinical Biostatistician, Statistics and Decision Sciences Department, Janssen Research & Development, USA

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике

и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36

2. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16:2–17. doi: [10.1093/ECCO-JCC/JJAB178](https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJAB178)
3. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2017;389:1756–70. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2/ATTACHMENT/9A0BF95A-A14A-4DB0-BEF9-CA3D9F09AAF4/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2/ATTACHMENT/9A0BF95A-A14A-4DB0-BEF9-CA3D9F09AAF4/MMC1.PDF)
4. Князев О., Шкурко Т., Фадеева Н., и соавт. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. *Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология*. 2017;4–12. doi: [10.1002/IBD.21890](https://doi.org/10.1002/IBD.21890)
5. Ткачев А., Мкртчян Л., Никитина К., и соавт. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем. *Практическая Медицина*. 2012;3:17–22.
6. Князев О., Белоусова Е., Абдулганиева Д., и соавт. Реальная практика лекарственной терапии среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные результаты исследования INTENT. *Альманах Клинической Медицины*. 2021;49:443–54.
7. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., и соавт. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):54–62. doi: [10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62)
8. Gisbert JP, Chaparro M. Primary failure to an anti-tnf agent in inflammatory bowel disease: Switch (to a second anti-tnf agent)

- or swap (for another mechanism of action)? *J Clin Med*. 2021;10. doi: [10.3390/jcm10225318](https://doi.org/10.3390/jcm10225318)
9. Thunberg J, Björkqvist O, Hedin CRH, et al. Ustekinumab treatment in ulcerative colitis: Real-world data from the Swedish inflammatory bowel disease quality register. *United European Gastroenterol J*. 2022;5:13. doi: [10.1002/UEG2.12275](https://doi.org/10.1002/UEG2.12275)
10. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2069–79. doi: [10.1056/NEJMOA033402](https://doi.org/10.1056/NEJMOA033402)
11. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*. 2003;278:1910–4. doi: [10.1074/JBC.M207577200](https://doi.org/10.1074/JBC.M207577200)
12. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011;3:535. doi: [10.4161/MABS.3.6.17815](https://doi.org/10.4161/MABS.3.6.17815)
13. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381:1201–14. doi: [10.1056/NEJMOA1900750/SUPPL_FILE/NEJMOA1900750_DATA-SHARING.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA1900750/SUPPL_FILE/NEJMOA1900750_DATA-SHARING.PDF)
14. Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis*. 2022;16:1222–34. doi: [10.1093/ECCO-JCC/JJAC030](https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJAC030)
15. Li K, Marano C, Zhang H, et al. Relationship Between Combined Histologic and Endoscopic Endpoints and Efficacy of Ustekinumab Treatment in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;159:2052–64. doi: [10.1053/J.GASTRO.2020.08.037](https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2020.08.037)

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I., et al. Ulcerative colitis. Clinical guidelines. *Koloproktologia*. 2019;18(4):7–36. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36)
2. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16:2–17. doi: [10.1093/ECCO-JCC/JJAB178](https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJAB178)
3. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2017;389:1756–70. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2/ATTACHMENT/9A0BF95A-A14A-4DB0-BEF9-CA3D9F09AAF4/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2/ATTACHMENT/9A0BF95A-A14A-4DB0-BEF9-CA3D9F09AAF4/MMC1.PDF)
4. Knyazev O., Shkurko T., Fadeeva N., et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease. Yesterday Today Tomorrow. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;4–12. (In Russ.). doi: [10.1002/IBD.21890](https://doi.org/10.1002/IBD.21890)
5. Tkachev A., Mkrтчyan L., Nikitina K., et al. Inflammatory bowel disease: at the crossroads of problems. *Practical Medicine*. 2012;3:17–22. (In Russ.).
6. Knyazev O., Belousova E., Abdulganieva D., et al. Real practice of drug therapy of moderate and severe forms of inflammatory bowel diseases in Russia, the Republic of Belarus and the Republic of Kazakhstan. Interim results of the INTENT study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49:443–54 (In Russ.).
7. Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O., et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):54–62. (In Russ.). doi: [10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62)
8. Gisbert JP, Chaparro M. Primary failure to an anti-tnf agent in inflammatory bowel disease: Switch (to a second anti-tnf agent)

- or swap (for another mechanism of action)? *J Clin Med*. 2021;10. doi: [10.3390/jcm10225318](https://doi.org/10.3390/jcm10225318)
9. Thunberg J, Björkqvist O, Hedin CRH, et al. Ustekinumab treatment in ulcerative colitis: Real-world data from the Swedish inflammatory bowel disease quality register. *United European Gastroenterol J*. 2022;5:13. doi: [10.1002/UEG2.12275](https://doi.org/10.1002/UEG2.12275)
10. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2069–79. doi: [10.1056/NEJMOA033402](https://doi.org/10.1056/NEJMOA033402)
11. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*. 2003;278:1910–4. doi: [10.1074/JBC.M207577200](https://doi.org/10.1074/JBC.M207577200)
12. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011;3:535. doi: [10.4161/MABS.3.6.17815](https://doi.org/10.4161/MABS.3.6.17815)
13. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381:1201–14. doi: [10.1056/NEJMOA1900750/SUPPL_FILE/NEJMOA1900750_DATA-SHARING.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA1900750/SUPPL_FILE/NEJMOA1900750_DATA-SHARING.PDF)
14. Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis*. 2022;16:1222–34. doi: [10.1093/ECCO-JCC/JJAC030](https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJAC030)
15. Li K, Marano C, Zhang H, et al. Relationship Between Combined Histologic and Endoscopic Endpoints and Efficacy of Ustekinumab Treatment in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;159:2052–64. doi: [10.1053/J.GASTRO.2020.08.037](https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2020.08.037)

Каждый специалист время от времени сталкивается с профессиональными научно-медицинскими вопросами, на которые он не может быстро найти ответы

Ваши вопросы — наши ответы!

Экспертная поддержка в области научно-медицинских вопросов

Сервис научно-медицинской информации для специалистов здравоохранения

myMedInfo



Используя медицинский сервис **myMedInfo**, ООО «Такеда Фармасьютикалс» предоставит специалистам здравоохранения запрашиваемую информацию для повышения качества диагностики и лечения пациентов

Задать вопрос Вы можете:



Через форму на сайте:

http://takeda.info/myMedInfo_ru или через QR-код



По телефону бесплатной горячей линии:

8 (800) 555 55 79



По электронной почте: Russia@takeda.com



Задать вопрос
через QR-код

Какие вопросы можно задать через MyMedInfo?

Вопросы, касающиеся препаратов, выпускаемых ООО «Такеда Фармасьютикалс», и следующих тем:

- нежелательная реакция на препарат;
- данные об эффективности и безопасности препарата;
- научные исследования;
- программы раннего доступа к препарату;
- диагностические программы;
- пациентские сервисы;
- доступность препарата в интересующем регионе;
- статус регистрации препарата и другие научно-медицинские вопросы, связанные с деятельностью компании.

Данный материал предназначен для специалистов здравоохранения. Сообщения о нежелательном явлении или особой ситуации на препараты компании Такеда, пожалуйста, направьте по адресу электронной почты AE.Russia@takeda.com или по телефону +74959335511.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
ул. Усачева, д. 2, стр. 1, 119048, г. Москва, Россия
Тел: + 7 (495) 933-55-11, Факс: +7 (495) 502-16-25
www.takeda.com/ru-ru
Дата разработки: ноябрь 2022 г.
VV-MEDMAT-77809



PENTAX
MEDICAL



Авторизованный сервисный центр
Официальный дистрибьютор

**Boston
Scientific**

Официальный дистрибьютор
в России

NEW

SpyGlass™ DS

Видеохолодохоскопия



Acquire™

EUS игла
для тонкоигольной
БИОПСИИ
(гистология)

NEW



Endomed

8-800-100-17-61

WWW.ENDOMED.BIZ
OFFICE@ENDOMED.BIZ

Endomed

Инсуффлятор и ирригатор



Совместимы с эндоскопами:

Pentax, Olympus, Fujifilm, SonoScape,
Aohua

OMOM®

Капсульная эндоскопия

Высокое качество изображения по
самой доступной **ЦЕНЕ** в России



<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>



Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа Национального Регистра

Белоусова Е.А.², Шелыгин Ю.А.¹, Ачкасов С.И.¹, Хатьков И.Е.³, Бакулин И.Г.⁴, Скалинская М.И.⁴, Князев О.В.³, Каграманова А.В.³, Шкурко Т.В.¹, Нанаева Б.А.¹, Никитина Н.В.², Захарова М.Н.¹⁴, Тарасова Л.В.¹⁵, Алексеева О.П.¹³, Злобин М.В.¹³, Павленко В.В.¹¹, Мищенко Е.В.¹⁰, Долгушина А.И.⁸, Лахин А.В.⁹, Ткачев А.В.¹², Абдулганиева Д.И.⁵, Васильева О.В.⁶, Губонина И.В.⁷

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адила, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского (ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1, г. Москва, 129110, Россия)

³ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы (ш. Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия)

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)

⁵ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (ул. Бутлерова, д. 49, Республика Татарстан, г. Казань, 420012, Россия)

⁶ГБУЗ Областная клиническая больница (Судогодское ш., д. 41, г. Владимир, 600023, Россия)

⁷ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» (ул. Академика Лебедева, д. 37, корп. 3, г. Санкт-Петербург, 195009, Россия)

⁸ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454092, Россия)

⁹ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница» (ул. Московская, д. 6а, г. Липецк, 398055, Россия)

¹⁰ОГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа (ул. Некрасова, д. 8/9, к. 2, г. Белгород, 308007, Россия)

¹¹ГБУЗ Ставропольская краевая клиническая больница (ул. Семашко, д. 1, г. Ставрополь, 355029, Россия)

¹²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия)

¹³ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (ул. Родионова, д. 190, г. Нижний Новгород, 603126, Россия)

¹⁴ГАУЗ Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беяева (Октябрьский пр-т, д. 22, г. Кемерово, 650000, Россия)

¹⁵ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова Минздрава России (Московский пр-т, д. 15, г. Чебоксары, 428015, Россия)

РЕЗЮМЕ

Национальный Регистр пациентов воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в Российской Федерации (РФ) был создан для изучения эпидемиологических и клинических характеристик пациентов и оценки реальной клинической практики медикаментозного и хирургического лечения.

ЦЕЛЬ: анализ данных национального Регистра пациентов с ВЗК на территории РФ с изучением клинико-демографических характеристик, медицинского статуса пациентов, частоты использования различных классов лекарственных препаратов и характера ответа на лечение, оценки выживаемости ГИБП и причин их отмены.

МЕТОДЫ: с мая 2017 года по август 2021 года в Регистр включались деперсонифицированные данные взрослых пациентов ВЗК, как с ранее установленным диагнозом, так и с впервые диагностированными язвенным колитом (ЯК) или болезнью Крона (БК), находящихся на стационарном или амбулаторном лечении. Всего за этот период были внесены данные 3827 пациента (ЯК 2358, БК 1469) из 80 регионов РФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в нашей популяции соотношение ЯК: БК было 1,6:1. Распределение больных по полу было

одинаковым. Средний возраст пациентов в Регистре был $40,6 \pm 13,1$ (13–83 года) для ЯК и $38,5 \pm 14,3$ (15–75 лет) — для БК, половина пациентов находилась в возрастном интервале 21–40 лет для обоих заболеваний. Средний возраст начала заболеваний не отличался друг от друга и составил 35,3 года (12–75 лет) для ЯК и 31,2 год (14–72 года) — для БК. Длительность между началом симптомов и установлением диагноза была при ЯК — 13,2 мес., а при БК статистически значимо больше — 34,8 мес. ($P < 0,01$). Доля курильщиков при БК была статистически значимо выше, чем при ЯК (14,6% против 9,6%, соответственно, $P < 0,001$). Частота инвалидности также была достоверно больше при БК, чем при ЯК (41,7% против 29,8%, $P < 0,01$). Диагноз легкого ЯК был установлен в 36% случаев, среднетяжелый ЯК встречался у 48,9% больных, тяжелый ЯК — у 14,2% больных. Впервые была оценена частота сверхтяжелого ЯК (1%). Подавляющее большинство больных имели тотальный ЯК (56,8%), у 33% был левосторонний колит, у 9,4% — проктит. БК по локализации разделилась на илеоколит — 55,9%, терминальный илеит — 23,9%, колит — 20,2%, перианальные поражения отмечены в 32,5% случаев. Общая частота осложнений при БК составила 46% (681 больной), из них самыми частыми были стриктуры — 48% и свищи — 25,1%. Внекишечные проявления по частоте встречаемости не отличались при ЯК и БК и составили 20,1% (473 больных) и 24,5% (360 больных), соответственно. Из этого числа чаще встречались различные поражения суставов и позвоночника — 41,6% при ЯК, 42% — при БК, поражения кожи, глаз, слизистых оболочек и печени, анемии различного генеза. При лечении ВЗК чаще всего использовались стероиды (79,3% и 65% при ЯК и БК, соответственно), затем 5-АСК в 47% — при ЯК, 32,4% — при БК. Иммуносупрессоры при БК назначались достоверно чаще (28,4%), чем при ЯК (11%) ($p < 0,05$). ГИБП применялись у 20,6% больных ЯК и у 30% больных БК. Самая высокая 2-летняя выживаемость терапии была отмечена для устекинумаба при БК (96%), для тофацитиниба — при ЯК (89,3%) и для ведолизумаба как при ЯК, так и при БК (92,5% и 88,4%, соответственно). Выживаемость всех ингибиторов ФНО- α была примерно одинакова и варьировала в пределах 58,1–72,4% при ЯК и 60–70% — при БК. Достоверных различий по уровню выживаемости разных препаратов ни при ЯК, ни при БК не было отмечено. Самыми частыми причинами отмены ГИБП были недостаточная эффективность/потеря ответа как при ЯК, так и при БК. Второй по частоте причиной было достижение ремиссии и улучшение состояния пациентов. Чаще всего по этой причине отменяли цертолизумаба пэгол при БК — 22,7% случаев. Из-за побочных эффектов препаратов небольшое число больных прекратили лечение: по 1 пациенту на адалимумабе, голимумабе и тофацитинибе и 7 больных на инфликсимабе при ЯК. А при БК таких пациентов было по 5 на инфликсимабе и адалимумабе (9,6% и 7,5%, соответственно) и 2 больных (4,6%) — на цертолизумабе пэголе. К сожалению, частота отмены препаратов по немедицинским причинам составила значимую долю, которая варьировала от 7% до 50% для разных препаратов. У части больных причина отмены терапии осталась неизвестной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: трудности дифференциальной, часто несвоевременной диагностики БК и ЯК, преобладание осложненных и тяжелых форм на фоне роста заболеваемости и распространенности и, в тоже время, отсутствие адекватного статистического учета БК и ЯК, делают необходимым создание единого клинического Регистра больных ВЗК. Национальный Регистр больных ВЗК позволит получить целостную картину о ситуации ВЗК в стране, в том числе, оптимизировать использование бюджетных средств на лечение пациентов с БК и ЯК, обеспечив их рациональное планирование.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, эпидемиология, лечение, выживаемость ГИБП, национальный Регистр

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Исследование финансировалось за счет независимого гранта компании Pfizer.

АВТОРЫ НЕ ПОЛУЧАЛИ ФИНАНСОВУЮ И РЕДАКТОРСКУЮ ПОДДЕРЖКУ ОТ КОМПАНИИ PFIZER, СВЯЗАННУЮ С ПОДГОТОВКОЙ ДАННОГО ОБЗОРА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Белоусова Е.А., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., и соавт. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа Национального Регистра. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 1, с. 65–82. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>

Clinical and Demographic Features and Treatment Approaches for Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease, Ulcerative Colitis) in the Russia. The Primery Results of the Analysis of the National Register

Elena A. Belousova², Yuri A. Shelygin¹, Sergey I. Achkasov¹, Igor E. Khatkov³, Igor G. Bakulin⁴, Maria I. Skalinskaya⁴, Oleg V. Knyazev³, Anna V. Kagramanova³, Tatiana V. Shkurko¹, Bella A. Nanaeva¹, Nataliya V. Nikitina², Maria N. Zakharova¹⁴, Larisa V. Tarasova¹⁵,

Olga P. Alekseeva¹³, Maksim V. Zlobin¹³, Vladimir V. Pavlenko¹¹,
 Elena V. Mishchenko¹⁰, Anastasiya I. Dolgushina⁸, Alexander V. Lakhin⁹,
 Alexander V. Tkachev¹², Diana I. Abdulganieva⁵, Olga V. Vasilyeva⁶,
 Irina V. Gubonina⁷

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Moscow Regional Research and Clinical Institute MONIKI (Shchepkina st., 61/2, bld. 1, Moscow, 129110, Russia)

³Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department (Entuziastov shosse, 86, Moscow, 111123, Russia)

⁴Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kirochnaya st., 41, St. Petersburg, 191015, Russia, Russia)

⁵Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Butlerova st., 49, Rep. Tatarstan, Kazan, 420012, Russia)

⁶Regional Clinical Hospital (Sudogodskoe shosse, 41, Vladimir, 600023, Russia)

⁷Military Medical Academy named S.M. Kirov (Academician Lebedev st., 37, bld. 3, St. Petersburg, 195009, Russia)

⁸South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Vorovsky st., 64, Chelyabinsk, 454092, Russia)

⁹Lipetsk Regional Clinical Hospital (Moskovskaya st., 6a, Lipetsk, 398055, Russia)

¹⁰Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph (Nekrasova st., 8/9-2, Belgorod, 308007, Russia)

¹¹Stavropol Regional Clinical Hospital (Semashko st., 1, Stavropol, 355029, Russia)

¹²Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Nakhichevan per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia)

¹³Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named N.A. Semashko (Rodionova st., 190, Nizhny Novgorod, 603126, Russia)

¹⁴State autonomous health care institution «Kuzbas regional clinical hospital named after S.V. Belyaev» (Ave. Oktyabrsky, 22, Kemerovo, 650000, Russia)

¹⁵Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Chuvash State University named after I.N. Ulyanov» (Moskovsky Ave., 15, Cheboksary, 428015, Russia)

ABSTRACT *The National Register of Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD) in the Russian Federation (RF) was established to study the epidemiological and clinical features and to evaluate the common conservative and surgical practice.*

AIM: to analyze the database of patients with IBD in the Russia including clinical and demographic features, medical status, the incidence of use of various classes of drugs and response to treatment, the survival rates of advanced therapy and the reasons for their cancellation.

METHODS: from May 2017 to August 2021, depersonalized data of 3,827 adult patients with IBD (ulcerative colitis (UC) — 2,358 pts, Crohn's disease (CD) — 1,469 pts) from 80 regions of the Russia were included in the register, both with previously and newly diagnosed UC or CD, who are in inpatient or outpatient care.

RESULTS: in Russian population, the ratio of UC:CD was 1.6:1. The distribution of patients by gender was the same. The average age of patients in the register was 40.6 ± 13.1 (13–83 years) for UC and 38.5 ± 14.3 (15–75 years) for CD, the half of patients were in the age range of 21–40 years for both diseases. The average age of disease onset did not differ for UC and CD and was 35.3 years (12–75 years) and 31.2 years (14–72 years), respectively. The duration between the onset of symptoms and the establishment of a diagnosis was 13.2 months in UC, and significantly longer in CD — 34.8 months ($P < 0.01$). The proportion of smokers in CD was significantly higher than in UC (14.6% vs. 9.6%, respectively, $P < 0.001$). The incidence of disability was also significantly higher in CD than in UC patients (41.7% vs. 29.8%, $P < 0.01$). The diagnosis of mild UC was established in 36% of cases, moderate UC occurred in 48.9% of patients, severe UC in 14.2% of patients. For the first time, the incidence of acute severe UC (1%) was estimated. The majority of patients had total UC (56.8%), 33.0 had left-sided colitis, and 9.4% had proctitis. In CD ileocolitis occurred in 55.9%, terminal ileitis — in 23.9%, colitis — in 20.2%, perianal lesions — in 32.5% of cases. The morbidity rate in CD was 46% (681 patients), the most common were strictures (48.0%) and fistulas (25.1%). The rate of extraintestinal manifestations did not differ in UC and CD was 20.1% (473 patients) and 24.5% (360 patients), respectively. Of these, musculoskeletal lesions were more common (41.6% in UC, 42% in CD), lesions of the skin, eyes, mucous membranes, liver, anemia were also noted. In the treatment of IBD, steroids were used most often (79.3% and 65% in UC and CD, respectively), followed by 5-ASA — 47% in UC, 32.4% in CD. Immunosuppressors in CD were prescribed significantly more often (28.4%) than in UC (11%) ($p < 0.05$). GEBDs (biotherapy) were used in 20.6% of UC patients and in 30% of CD patients. The highest 2-year survival of advanced therapy was noted for ustekinumab in CD (96%), tofacitinib in UC (89.3%), and vedolizumab in both UC and CD

(92.5% and 88.4%, respectively). The survival rates of all TNF- α inhibitors were approximately the same and varied within 58.1–72.4% in UC and 60–70% in CD. The most common reasons for cancel of advanced treatment were lack of efficacy/loss of response in both UC and CD. The second common reason was achieving remission. Certolizumab pegol in CD was canceled for this reason most often (22.7%). A small number of cancelled treatment due to adverse events: for UC — 1 patient each on adalimumab, golimumab, and tofacitinib, and 7 patients on infliximab, for CD — 5 patients on infliximab and adalimumab (9.6% and 7.5%, respectively) and 2 patients (4.6%) on certolizumab. Unfortunately, the proportion of cancel for non-medical reasons was significant and varied from 7% to 50% for different agents. In some patients, the reason for therapy cancel remained unknown.

CONCLUSION: the difficulties of differential, often untimely diagnosis of CD and UC, the predominance of complicated and severe forms against the background of an increase in incidence and prevalence, and at the same time the lack of adequate statistical accounting of CD and UC, make it necessary to create a unified clinical register for patients with IBD. The register of IBD patients will provide a holistic picture of the IBD situation in the country, including optimizing the budget funds for the treatment of patients with CD and UC, ensuring their rational planning.

KEYWORDS: Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, epidemiology, treatment options, biologics persistence (survival), national registry

CONFLICT OF INTEREST: Research was funded by an independent grant from Pfizer. The authors did not receive financial and editorial support from Pfizer related to the preparation of this review

FOR CITATION: Belousova E.A., Shelygin Y.A., Achkasov S.I., et al. Clinical and Demographic Features and Treatment Approaches for Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease, Ulcerative Colitis) in the Russia. The Primery Results of the Analysis of the National Register. *Koloproktologia*. 2023;22(1):65–82. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Шельгин Юрий Анатольевич, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (499) 642-54-40; e-mail: info@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Yuri A. Shelygin, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; phone: +7 (499) 642-54-40; e-mail: info@gnck.ru

Дата поступления — 28.11.2022

Received — 28.11.2022

После доработки — 26.12.2022

Revised — 26.12.2022

Принято к публикации — 20.02.2023

Accepted for publication — 20.02.2023

ВВЕДЕНИЕ

Изучение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), сохраняет свою актуальность в течение нескольких десятилетий. Это объясняется неуклонным ростом заболеваемости, расширением географии ВЗК, недостатком знаний об их этиологии и патогенезе и несовершенством лечебных подходов, несмотря на постоянное увеличение терапевтических возможностей. Оба заболевания имеют четкую социальную направленность, поскольку основная когорта заболевших — это лица молодого, трудоспособного, репродуктивного возраста, относящиеся к категории «длительно болеющих», нуждающиеся в частых госпитализациях и имеющие инвалидность [1–3]. Во всех странах ВЗК накладывают значительное экономическое бремя на национальные системы здравоохранения из-за прогрессирующего течения, дорогостоящих лекарственных препаратов, тяжелых кишечных осложнений, госпитализаций и операций на кишечнике [4–6]. Максимальная распространенность ВЗК в Европе составляет 505/100000 населения для ЯК и 322/100000 — для БК. В Северной Америке распространенность БК выше, чем ЯК: 319 и 249 на 100 тысяч, соответственно. Самая высокая заболеваемость ЯК 24,3 /100000 отмечена в Европе,

19,2/100000 в Северной Америке. Для БК эти показатели составляют 12,7/100000 в Европе и 20,2/100000 в Северной Америке. Растет заболеваемость в Азии, на Среднем Востоке и в Китае [7–11]. Количество эпидемиологических исследований с каждым годом увеличивается, из них 75% исследований по БК и 60% по ЯК демонстрируют постоянный рост заболеваемости ВЗК [3]. Отмечены значимые различия уровня заболеваемости и распространенности ВЗК между северными и южными странами и между западными и восточными странами в Европе с преобладанием наиболее высоких показателей в северных и западных территориях, но с постоянным их ростом в восточном направлении [12,13]. Поскольку Россия занимает географическое положение между Западом и Востоком, то крайне важно знать истинные основные эпидемиологические показатели по стране, однако в настоящее время сведения о распространенности и заболеваемости ВЗК в РФ крайне ограничены, представлены частичными данными из региональных Регистров и в значительной степени отличаются друг от друга [14,15]. Так, в Московской области заболеваемость ВЗК составляет 5,1/100000, а распространенность 60,7/100000 [13,14]. В Иркутске распространенность ВЗК равна 74,9/100000, а в Республике Татарстан 40/100 000 населения [14,15]. Полноценное изучение российских эпидемиологических показателей может быть доступно в рамках

Таблица 1. Участники проекта «Национальный Регистр ВЗК в РФ»
Table 1. Participants of the project “National Register of IBD in the Russian Federation”

Территориальный округ	Регион	Число больных	Территориальный округ	Регион	Число больных
Центральный	Москва	1196	Уральский	Курганская область	7
	Белгородская область	93		Свердловская область	9
	Брянская область	10		Тюменская область	9
	Владимирская область	43		Ханты-Мансийский автономный округ — Югра	5
	Воронежская область	21		Челябинская область	60
	Ивановская область	8		Ямало-Ненецкий автономный округ	10
	Калужская область	17		Дальневосточный	Амурская область
	Костромская область	8	Забайкальский край		1
	Курская область	7	Камчатский край		9
	Липецкая область	61	Магаданская область		1
	Московская область	406	Приморский край		1
	Орловская область	9	Республика Бурятия		1
	Рязанская область	10	Республика Саха (Якутия)		2
	Смоленская область	25	Сахалинская область	3	
	Тамбовская область	15	Приволжский	Кировская область	6
	Тверская область	28		Нижегородская область	188
	Тульская область	26		Оренбургская область	4
	Ярославская область	17		Пензенская область	9
	Северо-западный	Архангельская область		6	Пермский край
Вологодская область		15		Республика Башкортостан	7
Калининградская область		20		Республика Марий Эл	2
Ленинградская область		23		Республика Мордовия	17
Мурманская область		9		Республика Татарстан	24
Новгородская область		11		Республика Удмуртия	5
Псковская область		12	Республика Чувашия	62	
Республика Карелия		6	Саратовская область	9	
Республика Коми		11	Ульяновская область	6	
С-Петербург		653	Северокавказский	Кабардино-Балкарская республика	10
Южный	Астраханская область	10		Карачаево-Черкесская республика	3
	Волгоградская область	26		Республика Дагестан	49
	Краснодарский край	14		Республика Ингушетия	3
	Ростовская область	48		Республика Северная Осетия — Алания	18
	Республика Адыгея	2		Ставропольский край	154
	Республика Калмыкия	5		Чеченская республика	8
	Республика Крым	8			
	Севастополь	1			
Сибирский	Алтайский край	2			
	Иркутская область	3			
	Кемеровская область	197			
	Красноярский край	4			
	Омская область	5			
	Республика Тыва	2			
	Республика Хакассия	1			
	Томская область	2			

постоянно действующего национального Регистра ВЗК.

Социально-демографические и клинические характеристики ВЗК, равно как и лечебные подходы уже были изучены в ряде крупных российских исследований, таких как ESCAPE, ESCAPE-2, INTENT [16,17]. Это были хорошо организованные, мультицентровые, наблюдательные исследования с достаточной

выборкой пациентов, продемонстрировавшие ряд тенденций, совпадающих с мировыми трендами и ряд эпидемиологических особенностей, отличающихся от общих закономерностей. Несмотря на убедительные результаты, эти исследования не отражают развернутую картину о ВЗК по стране в целом, т.к. они были поперечными (одномоментными) и проводились на базе ведущих специализированных центров

ВЗК лишь в некоторых регионах. Так, в исследовании ESCAре приняли участие 17 регионов, в ESCAре-2 и INTENT — по 7 регионов. Этого, конечно, недостаточно, чтобы полностью охарактеризовать состояние дел и проблему ВЗК в национальном масштабе. Более полную картину состояния любой медико-социальной проблемы могут дать Регистры пациентов.

Регистр — это организованная система сбора, учёта и хранения унифицированной информации о пациентах, что дает возможность оценить реальные долгосрочные данные, касающиеся эффективности и безопасности терапии, отдаленных исходов заболевания и лечения, затрато-эффективности и других параметров. На эти вопросы не могут дать полный ответ рандомизированные и когортные клинические исследования, поскольку они ограничены дизайном и конечными точками, строгими критериями включения/исключения и целевой когортой пациентов. В настоящей статье представлены первые результаты национального Регистра ВЗК в России.

ЦЕЛЬ

Анализ данных национального Регистра пациентов с ВЗК на территории РФ с изучением клинико-демографических характеристик, медицинского статуса пациентов, частоты использования различных классов лекарственных препаратов и характера ответа на лечение, оценки выживаемости ГИБП и причин их отмены.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В Регистр были включены пациенты ВЗК, как с ранее установленным диагнозом, так и с впервые диагностированными ЯК или БК, находящиеся на стационарном или амбулаторном лечении. Для заполнения Регистра была разработана специальная форма учета пациентов с перечнем ключевых вопросов, касающихся демографических и социальных характеристик, особенностей течения заболеваний, осложнений и вариантов лечения ЯК и БК. Сбор и анализ данных проводился в период с мая 2017 по август 2021 года включительно. В Регистр были внесены данные 3827 пациентов (ЯК 2358, БК 1469) из 78 регионов РФ.

Статистическая обработка

Статистическую обработку данных выполняли в программе IBMSPSS Statistics. Для обобщения и оценки демографических непрерывных и дискретных переменных применяли методы описательной статистики. Количественные переменные были описаны

Таблица 2. Возрастная характеристика больных ВЗК (годы)

Table 2. Age characteristics of IBD patients (years)

Показатель	ЯК	БК
Кол-во больных	2358	1469
Средний возраст пациентов	40,6	38,5
Стандартное отклонение	13,1	14,3
Минимум	13	15
Максимум	83	75
Медиана	38	36

с использованием средних значений, стандартного отклонения, минимума, максимума и медианы. Качественные переменные характеризовались абсолютной и относительной (%) частотой. Абсолютные цифры и проценты были рассчитаны для пациентов в пределах каждого класса болезней. Сравнение качественных переменных в двух независимых группах проводили с помощью критерия χ^2 .

Все пациенты ВЗК подписывали информированное согласие на включение своих деперсонифицированных данных в национальный Регистр.

Техническая поддержка платформы Регистра: Объединенная Система Медицинской Информатизации (РОСМЕД.ИНФО).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Демографические и социально-экономические характеристики

Частота ВЗК в зависимости от пола и возраста

В Регистр было включено 2358 больных ЯК и 1469 больных БК (соотношение ЯК:БК = 1,6:1). Распределение больных по полу, представленное на рисунке 1, продемонстрировало равную долю мужчин и женщин при обоих заболеваниях без преобладания одного из полов, что соответствует данным предыдущих исследований в России [16,17,20] и эпидемиологическим трендам в мире [3,18,19].

Возрастная характеристика больных ЯК и БК, включенных в Регистр, приведена в таблице 2 и на рисунке 2. Возраст пациентов, включенных в Регистр, колебался в значительном интервале от 13–15 до 75–83 лет как при ЯК, так и при БК. Средний возраст составил 40,6 лет при ЯК и 38,5 лет — при БК. Подавляющее большинство пациентов ВЗК представлено молодыми людьми в возрастных категориях 21–30 и 31–40 лет для обоих заболеваний, что составляет 48,5% — в группе ЯК и 55,4% — в группе БК. Статистически значимых возрастных отличий между ЯК и БК ни в одной возрастной группе не отмечено.

Таблица 3. Возраст начала ВЗК в России (годы) в 2014 и 2021 гг.
Table 3. Age of the beginning of IBD in Russia (years) in 2014 and 2021

Показатель	Язвенный колит		Болезнь Крона	
	Регистр (2021)	ESCAPE-2 (2014)	Регистр (2021)	ESCAPE-2 (2014)
Кол-во больных	2358	666	1469	333
Средний возраст начала болезни	35,3	36,4	31,2	32,6
Минимум	12	2	14	10
Максимум	75	75	72	75
Медиана	33	32	29	34

Возраст начала ВЗК

Одной из важных характеристик ВЗК считается возраст начала заболевания. Именно эта характеристика определяет социальную составляющую болезни, т.к. во всем мире основной контингент заболевающих — лица молодого возраста 20–40 лет. Эта тенденция многократно подтверждена в странах Европы, Азии и Америки, равно как и в России в более ранних исследованиях [3,16–18,20]. Возраст начала заболевания в значительной мере определяет фенотип и прогноз заболевания, что особенно ярко выражено

при БК, при которой ранний возраст начала болезни является одним из факторов осложненного течения и негативного прогноза [21–25].

В нашем национальном Регистре средний возраст начала ВЗК был практически одинаков (34,2 года — при БК и 36,1 года — при ЯК) и соответствовал этой общей тенденции (Табл. 3).

Мы сравнили средний возраст начала ВЗК по Регистру (2021 г.) и по данным исследования ESCAPE-2 (2014 г.). Убедительных данных о возрастных сдвигах дебюта заболеваний за прошедшие 7 лет отмечено не было ни при ЯК, ни при БК (Табл. 3). В настоящее время в некоторых странах отмечен рост заболеваемости ВЗК в возрасте старше 60 лет [3,9]. Это важный фактор плохого прогноза ЯК, т.к. у этой категории больных повышена вероятность ранних колэктомий и риск развития колоректального рака [21,24–26]. Данные нашего Регистра пока не свидетельствуют о такой тенденции в России.

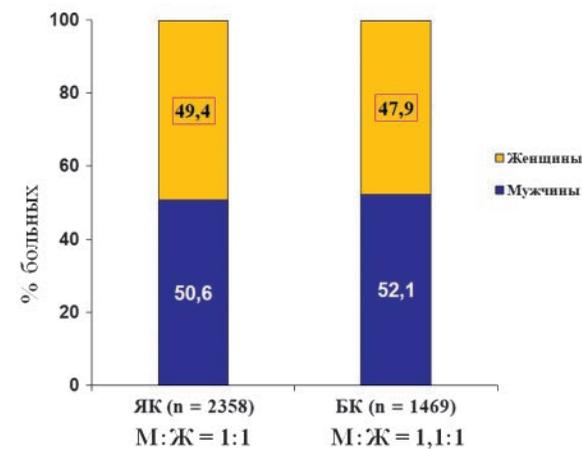


Рисунок 1. Соотношение мужчин и женщин при ЯК и БК по данным Национального Регистра

Figure 1. The ratio of males and females with UC and CD according to the National Register

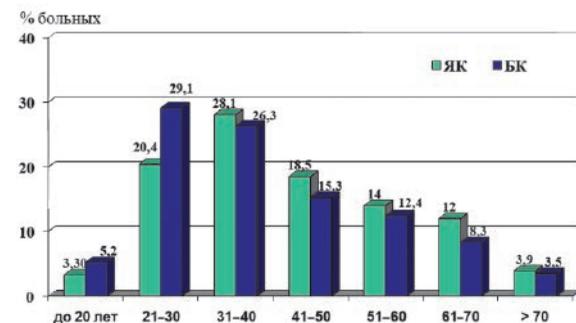


Рисунок 2. Возраст больных ВЗК в РФ на момент включения в Национальный Регистр

Figure 2. Age of patients with IBD in the Russian Federation at the time of inclusion in the National Register

Сроки и возраст установления диагноза

По данным Регистра, средний возраст установления диагноза ЯК и БК (36,1 г. и 34,2 г., соответственно) практически не отличался от возраста начала болезни (35,3 г. и 31,2 г., соответственно) (Рис. 3).

Эти данные говорят о том, что диагноз ВЗК устанавливается достаточно быстро, т.е. через короткое время после появления симптомов. Вместе с тем, анализ Регистра демонстрирует, что средняя длительность ВЗК от начала симптомов до установления диагноза, в целом, по стране остается достаточно большой и составляет 2,9 года (34,8 мес.) — при БК и 1,1 года (13,2 мес.) — при ЯК (Рис. 4).

По-видимому, это противоречие показателей требует уточнения по мере увеличения количества больных в Регистре. При сравнении сроков установления диагноза в исследовании ESCAPE и в Регистре было показано, что этот период сократился с 44,4 мес. до 34,8 мес. — при БК и с 18 мес. до 13,2 мес. — при ЯК (Рис. 4). Видимо, на уменьшение сроков диагностики повлияло улучшение информированности врачей о ВЗК и расширение диагностических возможностей. Вероятно также, что диагноз ставится более быстро при яркой, манифестной картине ВЗК, что бывает далеко не всегда. Так, в Регистре средняя длительность

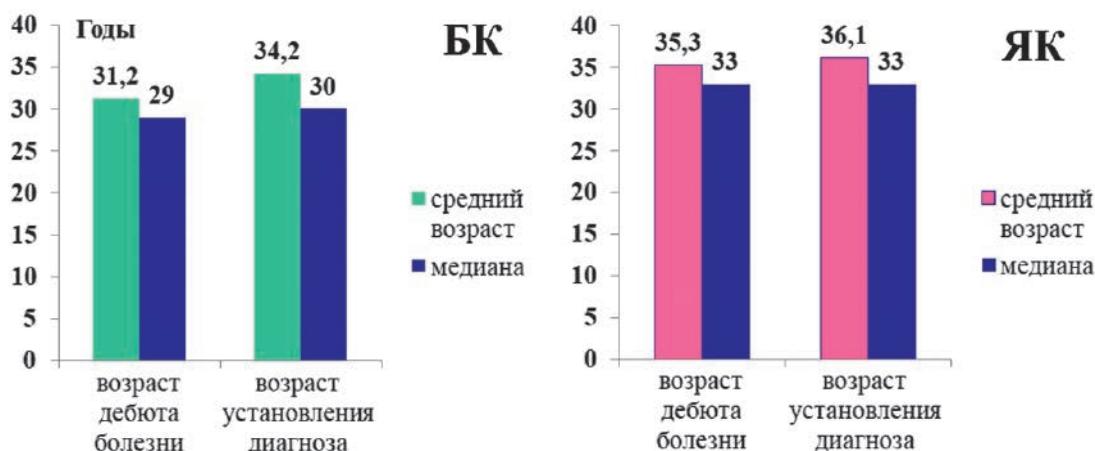


Рисунок 3. Возраст дебюта заболевания и возраст установления диагноза при ВЗК по данным Национального Регистра
Figure 3. Age of disease onset and age of diagnosis in IBD according to the National Registry

установления диагноза при острой форме ВЗК, одинаковая для ЯК и БК, составила 1,6 года (19,2 мес.), что недопустимо много для остро протекающей атаки, но меньше, чем при непрерывной и рецидивирующей формах заболеваний (Рис. 4). По-прежнему остаются пациенты, у которых установление диагноза затягивается на длительный период. По данным Регистра, максимальная длительность периода диагностики составила 72 мес. (6 лет) как при БК, так и при ЯК. Следует, однако, отметить, что и этот период сократился по сравнению с данными 2012–2014 гг. (Рис. 4) [16]. Задача изучения причин поздней диагностики

ВЗК при анализе Регистра не ставилась. Можно предположить, что это обусловлено, с одной стороны, недостаточными знаниями широкого круга врачей при не типичной клинической картине ВЗК, а с другой стороны, недостаточной комплаентностью пациентов и их поздней обращаемостью к врачу при легких симптомах болезни. В любом случае, позднее установление диагноза может привести к развитию тяжелых осложнений и оперативному вмешательству. Интересно отметить, что между сроками диагностики БК и ЯК выявлена значимая достоверная разница. Длительность периода установления диагноза

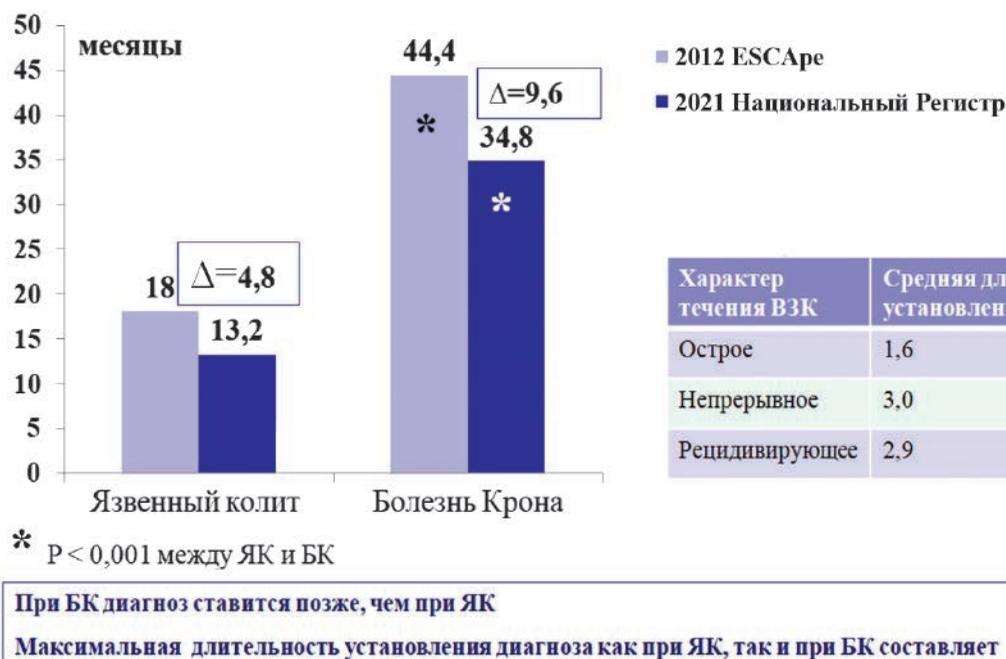


Рисунок 4. Продолжительность заболевания от первых симптомов до установления диагноза (месяцы)
Figure 4. Duration of the disease from the first symptoms to diagnosis (months)

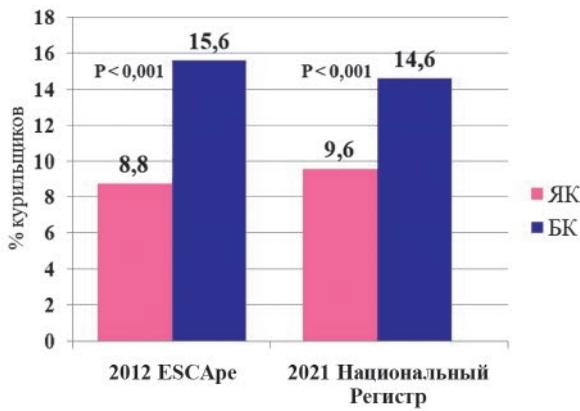


Рисунок 5. Статус курения при ВЗК. Доля пациентов-курильщиков при ЯК и БК

Figure 5. Smoking status in IBD. The proportion of patients who smoke in UC and CD

при БК более, чем в 2 раза больше, чем при ЯК, и эта тенденция сохраняется по настоящее время (Рис. 4). Аналогичные данные были получены в большом европейском исследовании, где было показано, что 20% больных БК не имеют диагноза более чем через год от начала симптомов, в то время как таких больных ЯК всего 9% [27].

Факторы риска развития ВЗК (Курение)

Влияние никотина на развитие ВЗК давно и хорошо известно, причем это разнонаправленное влияние при БК и ЯК. При БК курение считается одним из наиболее важных факторов риска развития и плохого прогноза заболевания. Было установлено, что курение повышает риск формирования БК более, чем в два раза, а число курильщиков в когорте больных БК достоверно выше, чем в общей популяции [28–31].

При ЯК никотин не только не оказывает негативного влияния на течение заболевания, но наоборот, является протективным фактором. Заболеваемость ЯК среди курильщиков ниже, чем в популяции, а доля курящих среди пациентов ЯК меньше, чем в популяции больных без ЯК [28–31]. Данные Регистра продемонстрировали аналогичную тенденцию среди российских пациентов: доля курильщиков при БК была статистически значимо выше, чем при ЯК (14,6% против 9,6%, соответственно) (Рис. 5). Аналогичные данные, полученные в исследовании ESCAPE [16], также приведены для сравнения на рисунке 5. Такие же результаты получены в исследовании INTENT [17]. Таким образом, данные российского национального Регистра о статусе курения у больных и влиянии курения на ВЗК, в целом, соответствуют международным трендам. Средний стаж курения у наших пациентов с ЯК и БК был одинаков: 16,5 и 17 лет, соответственно.

Трудовой статус (инвалидность)

Частоту выхода на инвалидность больных ВЗК в России необходимо оценивать не только для Регистрации тяжелых, осложненных форм заболевания, требующих пересмотра проводимого лечения, но и с позиций возможности льготного лекарственного обеспечения, особенно дорогостоящими генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Среди пациентов с БК доля инвалидов была статистически значимо выше — 44,1% (648 чел.), чем при ЯК — 32,2% (759 чел.) ($P < 0,001$). Однако часть этих пациентов имели инвалидность по другим заболеваниям, не связанным или косвенно связанным с ВЗК (5,1% и 7,1%, соответственно) (Рис. 6). Чаще всего это были ревматические и кожные болезни,

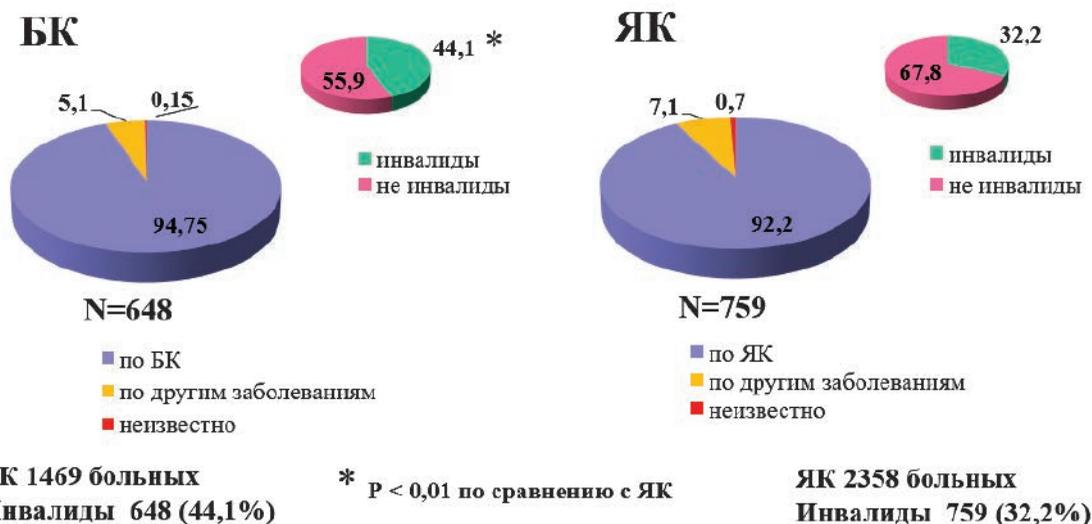


Рисунок 6. Частота и причина инвалидности ВЗК по данным Национального Регистра (%)

Figure 6. Rate and cause of disability of IBD according to the National Register (%)

в ряде случаев сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. Сведений по 0,15 и 0,7% больных не было. Таким образом, инвалидность непосредственно по БК имели 41,7%, по ЯК — 29,8%. Именно эти пациенты могли иметь льготу на лекарственное обеспечение.

Клинические параметры ВЗК

Тяжесть течения ВЗК

Для оценки тяжести (активности) обострения ЯК использовали шкалу Мэйо или критерии тяжести Truelove-Witts, рекомендованные в России [32]. По данным Регистра, оценка тяжести была доступна только для ЯК. Соотношение разных по тяжести форм ЯК приведено на рис. 7. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями и Монреальской классификацией [33] был выделен легкий ЯК (36%), среднетяжелый ЯК (48,9%), тяжелый ЯК (14,2%). Впервые статистически была оценена частота сверхтяжелого ЯК (1%), который был включен в клинические рекомендации лишь в 2020 г. [32]. Следует отметить, что соотношение групп больных с разной степенью тяжести в национальном Регистре и в исследовании в ESCAPE [16] было разным: легкий ЯК в Регистре составил 36% против 16% в ESCAPE, доля тяжелого ЯК, наоборот, была ниже — 14,2% против 31%. Доля среднетяжелого ЯК была одинакова (Рис. 7). Такая разница в оценке степени тяжести в Регистре и в ESCAPE, с нашей точки зрения, интересна с двух позиций: во-первых, за 9-летний период улучшилась диагностика легких форм ЯК; во-вторых, мы полагаем, что эти различия в данных демонстрирует преимущества оценки показателей по Регистру со значительно большим охватом территорий и населения по сравнению с когортными исследованиями.

Наши данные совпадают с европейскими по соотношению разных по тяжести форм ЯК [6]. Данные по тяжести БК в Регистре, к сожалению, не были доступны.

Протяженность воспаления при ЯК

Протяженность воспаления при ЯК, оцененная в соответствии с Монреальской классификацией, по которой выделяют дистальный колит (проктит), левосторонний колит и тотальный колит (панколит), представлена на рисунке 8 [33]. У подавляющего большинства пациентов был установлен панколит (56,8%); левосторонний колит диагностирован более чем у трети больных; проктит встречался всего у 9,4% пациентов. Такая небольшая доля пациентов с дистальным поражением свидетельствует о недостаточной их диагностике. По разным причинам эти пациенты не попадают в зону внимания врачей, что может негативно сказаться на прогнозе и исходах заболевания, т.к. было показано, что с течением времени ЯК может прогрессировать с увеличением протяженности [34]. Так, у 15% пациентов через 9 лет длина поражения может увеличиться, и проктит переходит в распространенные формы ЯК [35]. Статистические различия между тотальным и левосторонним колитом достоверны, также как различия между левосторонним и дистальным колитом ($p < 0,001$). Таким образом, результаты обработки данных Регистра показали, что в настоящее время в РФ преобладает ЯК с распространенным характером воспаления (левосторонним и тотальным). Европейская популяция демонстрирует значительно более высокие показатели частоты дистального колита, варьирующие в разных странах и разных временных интервалах от 27% до 60% [6,36].

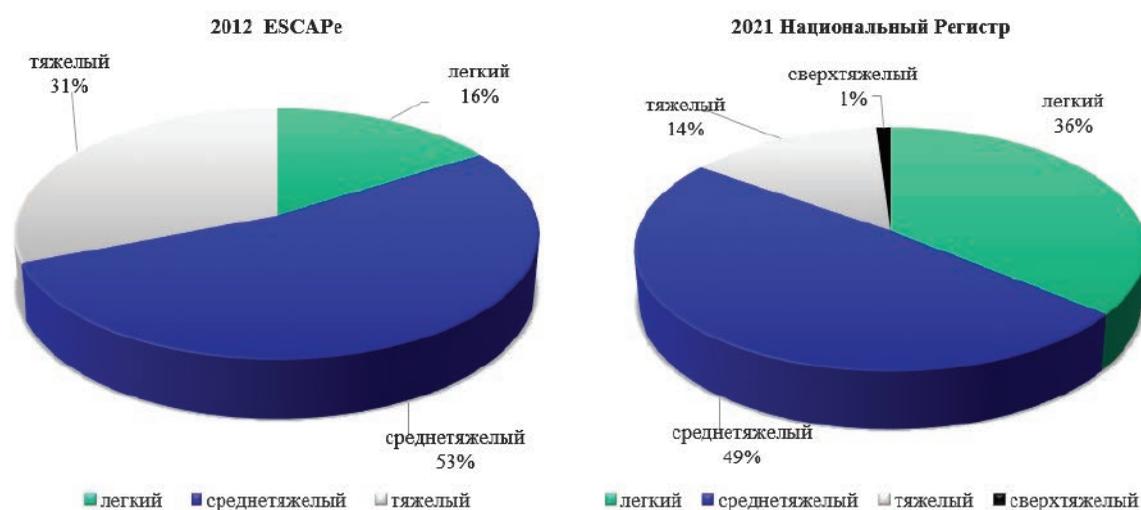


Рисунок 7. Тяжесть ЯК в России
Figure 7. The severity of the UC in Russia

Локализация поражения при БК

Локализацию БК также оценивали по Монреальской классификации [33]. Более, чем у половины пациентов (55,9%) было диагностировано сочетанное поражение (илеоколит) (Рис. 9). Таких пациентов было достоверно больше ($p < 0,05$), чем больных с терминальным илеитом (23,9%) и колитом (20,2%). Другие локализации (тощая кишка, верхние отделы ЖКТ) в Регистре не были выделены самостоятельно, а встречались в сочетании с тремя основными. Перианальные поражения были отмечены у 32,5% пациентов БК, как правило, в сочетании с другой локализацией, лишь у 8% больных — как единственный очаг поражения, что было включено в группу больных с колитом. В целом результаты Регистра совпадают с более ранними данными по РФ [16,17].

Осложнения и фенотип БК

Общая частота осложнений при БК в Регистре зарегистрирована у 676 (46,0%) пациентов, осложнений не было у 793 (54,0%) больных, у которых БК можно охарактеризовать как просветную (люминальную, воспалительную). Свищевая форма БК (свищи наружные

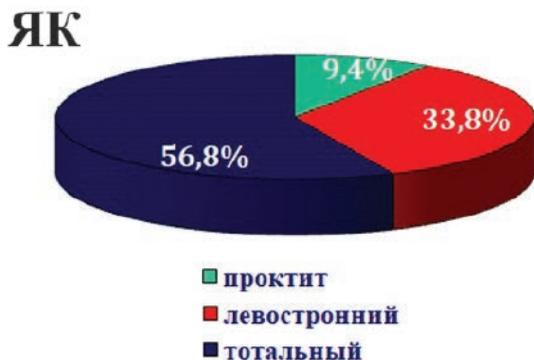


Рисунок 8. Протяженность ЯК по данным Национального Регистра

Figure 8. The extent of UC according to the National Register



Рисунок 9. Локализация БК по данным Национального Регистра

Figure 9. Localization of Crohn's disease according to the National Register

Таблица 4. Частота и характер внекишечных проявлений при ВЗК в Национальном Регистре (%)

Table 4. Rate and nature of extraintestinal manifestations in IBD in the National Register (%)

Вид ВКП	ЯК, n = 2358	БК, n = 1469
Все ВКП	20,1 (n = 473)	24,5 (n = 360)
Поражение суставов и позвоночника	41,6	42,0
Поражение кожи и слизистых	16,1	17,3
Поражение печени	17,0	13,3
Поражение глаз	5,2	3,6
Поражение системы крови	15,6	12,0

*В таблице частота отдельных видов ВКП приведена по отношению к общему числу ВКП.

и внутренние, разной локализации) диагностирована у 25,1% больных. Стриктуры сформировались у 48% пациентов, но установить точную частоту стриктурирующего фенотипа БК по данным Регистра не представляется возможным, т.к. у части пациентов были зарегистрированы одновременно или последовательно и свищи, и стриктуры (Рис. 10). Частота и характер осложнений ЯК в Регистре не отражены.

Внекишечные проявления

Внекишечные проявления (ВКП) чаще всего отражают аутоиммунный компонент в патогенезе ВЗК [37] и наблюдаются обычно при тяжелом течении [34–36]. В европейском консенсусе приводятся данные о значительно большей частоте ВКП при БК по сравнению с ЯК и отмечается, что как минимум одно ВКП встречается у 50% пациентов ВЗК [37]. В отличие от западных стран, частота ВКП среди пациентов в нашем национальном Регистре не отличалась достоверно при ЯК и БК и составила 20,1% (473 больных) и 24,5% (360 больных), соответственно (Табл. 4).

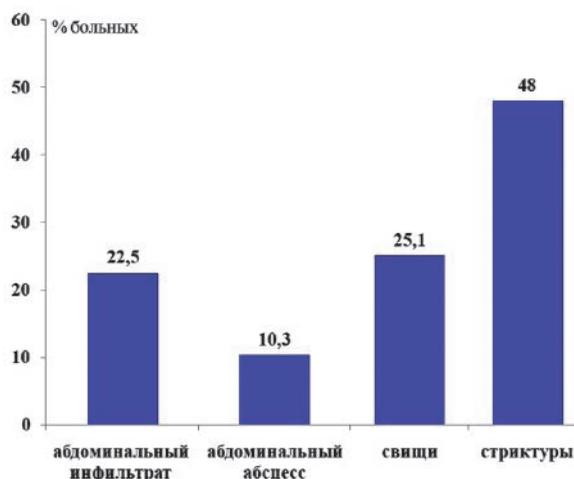


Рисунок 10. Частота и характер осложнений при БК

Figure 10. The incidence and nature of complications in Crohn's disease

Это ниже, чем предыдущие результаты по РФ [16,17] и ниже данных большинства зарубежных публикаций [38–41]. Как и в большинстве исследований самыми частыми среди всех ВКП оказались поражения суставного аппарата, включая периферические артриты, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит (Табл. 4), что полностью совпадает с данными из международных источников [37]. Значимых различий в частоте отдельных ВКП при ЯК и БК отмечено не было.

Кожные поражения в нашей популяции были типичны (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, псориаз, атопический дерматит) [42,43]. Вовлечение слизистых оболочек было представлено афтозным стоматитом, а поражение — глаз увеитом и иридоциклитом. Среди поражений печени фигурировали первичный склерозирующий холангит при ЯК, аутоиммунный гепатит и перекрестный синдром. ВКП со стороны системы крови включали анемию различного генеза. Знание характера ВКП имеет большое значение для ранней диагностики ВЗК, когда кишечные симптомы болезни могут отсутствовать или протекают субклинически, а заболевание манифестирует ВКП [37].

Характеристика лечения

Была проведена оценка частоты использования разных групп лекарственных препаратов, включая препараты 5-АСК, глюкокортикостероиды (ГКС), иммуносупрессоры (ИС) и ГИБП. Кроме того, оценивали выживаемость терапии ГИБП, частоту и причины отмены ГИБП. Основные результаты приведены на рис.11, где можно увидеть, как изменилась реальная практика лечебных подходов в РФ за 9 лет, т.е. как отличаются данные Регистра от результатов первого исследования ESCAPE 2012 года [16].

Прежде всего, обращает на себя внимание уменьшение частоты использования препаратов 5-АСК практически вдвое с 2012 г. по настоящее время (с 88,7% до 47% — при ЯК, с 69,7% до 32,4% — при БК). Такую динамику важно отметить для ЯК, поскольку хорошо известно, что 5-АСК рекомендованы при легком и среднетяжелом течении заболевания, но не эффективны при тяжелом течении [32,44,45]. Доля больных с легким ЯК в Регистре составила 36%, а со среднетяжелым — около 49% (Рис. 7). Из сопоставления этих цифр можно предположить, что месалазины получали в основном пациенты с легким ЯК и небольшая часть больных с ЯК средней тяжести. Формула проста: 47% назначений 5-АСК, из них 36% — легкий ЯК и оставшиеся 11% пришлось на ЯК средней тяжести. Конечно, категорично утверждать, что распределение было именно таким не совсем корректно, но, учитывая положения клинических рекомендаций, это наиболее вероятно. В любом случае отличия

при сравнении с 2012 г. отчетливы и можно констатировать, что препараты 5-АСК при ЯК стали назначать более правильно.

К сожалению, этого нельзя сказать о БК. Хотя частота назначения 5-АСК при БК снизилась за 9 лет более чем в два раза, но сам факт говорит о том, что врачи по-прежнему не принимают во внимание ту часть клинических рекомендаций, в которых четко отражена низкая эффективность 5-АСК при БК [45–49].

Неизвестно, назначалась 5-АСК самостоятельно или в комбинации с другими классами препаратов, в частности с ГКС. Это также важный момент, т.к. больные, нуждающиеся в ГКС, как правило, не отвечают на препараты 5-АСК. Такая комбинация не целесообразна и увеличивает стоимость лечения. Не исключено, что пациенты получали комбинацию 5-АСК и ГКС, 5-АСК и ИС, и даже комбинацию 5-АСК и ГИБП. Такие варианты часто встречаются в российской клинической практике, что было показано в исследовании INTENT [17], хотя подобные комбинации не соответствуют клиническим рекомендациям [46–48]. В дальнейшем целесообразно включить в Регистр данные о практике комбинированной терапии.

В отношении ГКС можно лишь сказать, что частота их использования при ВЗК за 9 лет не изменилась, но даже несколько увеличилась (Рис. 11). Из данных Регистра пока неизвестно назначались ли ГКС повторными курсами и как длительно. В исследовании INTENT [17] было продемонстрировано, что пациенты в России получали от 2 до 7 повторных курсов ГКС, что также не соответствует российским и международным клиническим рекомендациям. Этот раздел также целесообразно включить в Регистр.

Обращает на себя внимание практически одинаковая частота применения ИС (преимущественно тиопуринов) в 2012 и 2021 гг. и статистически значимые различия по частоте использования ИС при ЯК и БК, причем эта тенденция за 9 лет не изменилась (Рис. 11). Причина таких различий не ясна, т.к. показания для применения ИС при ЯК и БК одни и те же: поддерживающая терапия после достижения ремиссии на ГКС. Важно будет понять, почему при ЯК тиопурины так редко используются, всего в 11% случаев.

Что касается ГИБП, частота их назначения за 9 лет значительно увеличилась (в 4 раза — при ЯК и в 3 раза — при БК) (Рис. 11), что вполне закономерно, т.к. доступность ГИБП в этот период по всей стране существенно выросла. Позитивная динамика объясняется также повышением образовательного уровня врачей-гастроэнтерологов.

В рамках анализа Регистра была оценена «выживаемость терапии» ГИБП и селективными иммуносупрессорами (тофацитинибом). Выживаемость ГИБП является важным параметром, отражающим долгосрочную терапевтическую эффективность, безопасность

Таблица 5. Выживаемость терапии ГИБП и тофацитинибом за 2 года наблюдения
Table 5. Survival of Biologics and tofacitinib therapy after 2 years of follow-up

Препарат	ЯК				БК			
	Назначено	Прекратили прием	Продолжают прием через 2 года		Назначено	Прекратили прием	Продолжают прием через 2 года	
	N	N	N	%	N	N	N	%
Инфликсимаб	191	79	112	58,6	169	52	117	69,2
Адалимумаб	86	36	50	58,1	223	67	156	70,0
Голимумаб	105	29	76	72,4	–	–	–	–
Цертолизумаба пэгол	–	–	–	–	110	44	66	60,0
Ведолизумаб	93	7	86	92,5	86	10	76	88,4
Тофацитиниб	178	19	159	89,3	–	–	–	–
Устекинумаб	5	2	3	60,0	25	1	24	96,0

и приверженность к терапии в условиях реальной клинической практики. Выживаемость терапии — это новый термин, определяемый как время от момента назначения ГИБП до момента прекращения приема препарата или до момента переключения на другой препарат [50]. В нашем анализе выживаемость ГИБП оценивали по повторным визитам пациентов, определяли долю больных, которые продолжали принимать биологические препараты в течение 2 лет с момента назначения (Табл. 5). Самая высокая 2-летняя выживаемость была отмечена для устекинумаба при БК (96%), для тофацитиниба при ЯК (89,3%) и для ведолизумаба как при ЯК, так и при БК (92,5% и 88,4%, соответственно). Оценивать выживаемость устекинумаба при ЯК пока не представляется возможным из-за малого числа пациентов — всего 5 человек. Выживаемость всех ингибиторов ФНО- α была примерно одинакова и несколько ниже, чем других классов препаратов, и колебалась в пределах

58,1–72,4% — при ЯК и 60–70% — при БК (Табл. 5). Достоверных различий по уровню выживаемости разных препаратов ни при ЯК, ни при БК не было отмечено, равно, как не было значимых отличий между ЯК и БК ни для одного из препаратов. Полученные нами данные по выживаемости в целом сопоставимы с результатами, приведенными в доступной литературе, хотя исследований на эту тему пока очень мало. Так, в корейском исследовании 2-х летняя выживаемость терапии инфликсимабом и адалимумабом при БК была одинакова и составила около 80% (в нашем Регистре около 70%), а при ЯК для обоих препаратов 54% (в нашем Регистре 58%) [50]. Австралийское исследование продемонстрировало более высокую выживаемость устекинумаба при БК (более 70%) и ведолизумаба при ЯК (более 60%) по сравнению с другими препаратами [51]. В систематическом обзоре Khan S., et al. причины отмены терапии ГИБП при ВЗК оценивали по трем

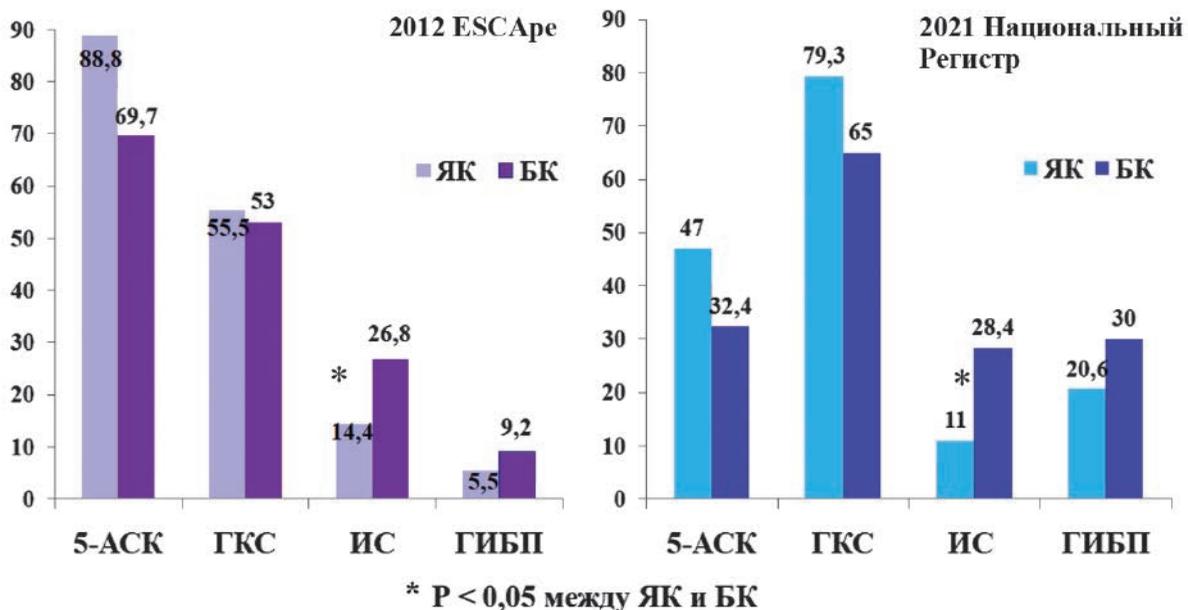


Рисунок 11. Частота разных видов терапии ВЗК с разницей в 9 лет
Figure 11. The incidence of different types of IBD therapy with a difference of 9 years

Таблица 6. Причины прекращения терапии ГИБП
Table 6. Reasons for discontinuation of Biologics therapy

Препарат	Причины прекращения терапии (абс и % от прекративших лечение)									
	Медицинские причины						Немедицинские причины		Причина неизвестна	
	Неэффективность / потеря ответа		Достижение ремиссии		Побочные эффекты					
	ЯК	БК	ЯК	БК	ЯК	БК	ЯК	БК	ЯК	БК
Инфликсимаб	25/31,6	10/19,2	3/3,8	1/1,9	7/8,9	5/9,6	13/16,5	5/9,6	31/39,2	31/59,7
Адалимуаб	8/22,2	19/28,4	0	5/7,5	1/2,8	5/7,5	3/8,3	17/25,4	24/66,7	21/31,2
Голимуаб	5/17,2	–	0	–	1/3,4	–	2/7,0	–	21/72,4	–
Цертолизумабапэгол	–	22/50	–	10/22,7	–	2/4,6	–	10/22,7	–	0
Ведолизумаб	3/42,8	4/40,0	0	0	0	0	1/14,3	1/10,0	3/42,8	5/50,0
Тофацитиниб	15/78,9	–	0	–	1/5,3	–	3/15,8	–	0	–
Устекинумаб	1/50,0	0	0	0	0	0	1/50,0	1 6-ной	0	0

основным параметрам: потеря ответа/недостаточный ответ, побочные эффекты, недостаточная приверженность к лечению [52]. Следует также иметь в виду, что причины отмены препаратов могут быть не медицинскими, связанными с организационными и финансовыми моментами, нарушением графика аукционов и др. Мы проанализировали причины отмены ГИБП и ингибиторов янус-киназ, ориентируясь на внесенные в Регистр данные. Дополнительной причиной отмены/отказа от лечения оказалось достижение ремиссии и улучшение состояния пациента. Отказ от терапии по этой причине можно расценивать как нарушение приверженности к лечению, однако в Регистре нет информации о том, была отмена препарата инициативой врача или пациента. Причины отмены всех препаратов у больных нашей популяции указаны в таблице 6. Самыми частыми причинами были недостаточная эффективность или вторичная потеря ответа, однако следует отметить, что таких пациентов было немного по сравнению с теми, кто продолжил терапию (Табл. 5,6). По неясной причине отмена из-за достижения ремиссии в высоком проценте случаев отмечена при лечении цертолизумабом пэгол при БК (22,7%). Из-за побочных эффектов препаратов лишь небольшое число больных прекратили лечение. К сожалению, немедицинские причины отмены составили значимую долю, особенно это заметно для инфликсимаба и адалимумаба. У большого числа пациентов причина отмены терапии осталась неизвестной. Этому разделу Регистра в дальнейшем следует уделить больше внимания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудности дифференциальной, часто несвоевременной диагностики БК и ЯК, преобладание осложненных и тяжелых форм на фоне роста заболеваемости и распространенности и в тоже время отсутствие адекватного статистического учета БК и ЯК, делают необходимым создание единого клинического Регистра

больных ВЗК. Национальный Регистр больных ВЗК позволит получить целостную картину о ситуации ВЗК в стране, в том числе, оптимизировать использование бюджетных средств на лечение пациентов с БК и ЯК, обеспечив их рациональное планирование.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Ачкасов С.И., Хатьков И.Е., Бакулин И.Г., Шкурко Т.В.

Сбор и обработка материалов: Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Каграманова А.В., Князев О.В., Нанаева Б.А., Никитина Н.В., Захарова М.Н., Тарасова Л.В., Алексева О.П., Злобин М.В., Павленко В.В., Мищенко Е.В., Долгушина А.И., Лахин А.В., Ткачев А.В., Абдулганиева Д.И., Васильева О.В., Губонина И.В., Шкурко Т.В.

Статистическая обработка: Шкурко Т.В., Нанаева Б.А., Каграманова А.В.

Написание текста: Белоусова Е.А., Шельгин Ю.А.

Редактирование: Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Шкурко Т.В.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Yuri A. Shelygin, Elena A. Belousova, Sergey I. Achkasov, Igor E. Khatkov, Igor G. Bakulin, Tatiana V. Shkurko

Collection and processing of the material: Igor G. Bakulin, Maria I. Skalinskaya, Anna V. Kagramanova, Oleg V. Knyazev, Bella A. Nanaeva, Nataliya V. Nikitina, Maria N. Zakharova, Larisa V. Tarasova, Olga P. Alekseeva, Maksim V. Zlobin, Vladimir V. Pavlenko, Elena V. Mishchenko, Anastasiya I. Dolgushina, Alexander V. Lakhin, Alexander V. Tkachev, Diana I. Abdulganieva, Olga V. Vasilyeva, Irina V. Gubonina, Tatiana V. Shkurko

Statistical processing: Tatiana V. Shkurko, Bella A. Nanaeva, Anna V. Kagramanova

Writing of the text: Elena A. Belousova, Yuri A. Shelygin

Editing: Yuri A. Shelygin, Sergey I. Achkasov, Tatiana V. Shkurko

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Белоусова Е.А. — 0000-0003-4523-3337
 Шельгин Ю.А. — 0000-0002-8480-9362
 Ачкасов С.И. — 0000-0001-9294-5447
 Хатьков И.Е. — 0000-0002-4088-8118
 Бакулин И.Г. — 0000-0002-6151-2021
 Скалинская М.И. — 0000-0003-0769-8176
 Шкурко Т.В. — 0000-0002-7502-2437
 Каграманова А.В. — 0000-0002-3818-6205
 Князев О.В. — 0000-0001-7250-0977
 Павленко В.В. — 0000-0003-0210-3268
 Ткачѳв А.В. — 0000-0002-5554-7084
 Тарасова Л.В. — 0000-0003-1469-0689
 Алексеѳва О.П. — 0000-0002-1475-6584
 Злобин М.В. — 0000-0002-8200-3293
 Долгушина А.И. — 0000-0003-2569-1699
 Лахин А.В.
 Абдулганиѳва Д.И. — 0000-0001-7069-2725
 Мищенко Е.В.
 Нанаѳва Б.А. — 0000-0003-1697-4670
 Васильѳва О.В. — 0000-0001-8828-4252
 Никитина Н.В.
 Захарова М.Н.
 Ирина В. Губонина — 0000-0002-6302-7767

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Elena A. Belousova — 0000-0003-4523-3337
 Yuri A. Shelygin — 0000-0002-8480-9362
 Sergey I. Achkasov — 0000-0001-9294-5447
 Igor E. Khatkov — 0000-0002-4088-8118
 Igor G. Bakulin — 0000-0002-6151-2021
 Maria I. Skalinskaya — 0000-0003-0769-8176
 Tatiana V. Shkurko — 0000-0002-7502-2437
 Anna V. Kagramanova — 0000-0002-3818-6205
 Oleg V. Knyazev — 0000-0001-7250-0977
 Vladimir V. Pavlenko — 0000-0003-0210-3268
 Alexander V. Tkachev — 0000-0002-5554-7084
 Larisa V. Tarasova — 0000-0003-1469-0689
 Olga P. Alekseeva — 0000-0002-1475-6584
 Maksim V. Zlobin — 0000-0002-8200-3293
 Anastasiya I. Dolgushina — 0000-0003-2569-1699
 Alexander V. Lakhin
 Diana I. Abdulganieva — 0000-0001-7069-2725
 Elena V. Mishchenko
 Bella A. Nanaeva — 0000-0003-1697-4670
 Olga V. Vasilyeva — 0000-0001-8828-4252
 Nataliya V. Nikitina
 Maria N. Zakharova
 Irina V. Gubonina — 0000-0002-6302-7767

ЛИТЕРАТУРА

1. New insights into inflammatory bowel disease. Ed by S.Huber. *In Tech*. 2016.
2. M'Кома АЕ. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2013;6:33–47.
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54 e42; quiz e30.
4. De Groof EJ, Rossen NGM, Van Rhijn BD, et al. Burden of disease and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in a populationbased cohort in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:1065–72.
5. Qiu Y, Wen Ren W, Liu Y, et al. Disease burden of inflammatory bowel disease in China from 1990 to 2017: Findings from the global burden of diseases 2017. *E Clinical Medicine*. 2020;27. 100544. <http://www.journals.elsevier.com/eclinicalmedicine>
6. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos P. On behalf of ECCO — Epi Com. The burden of inflammatory bowel disease Europe. *JCC*. 2013;7:322–337
7. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017;390:2769–78.
8. Zeng Z, Zhu Z, Yang Y, et al. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong Province, China: a prospective population-based study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:1148–53.
9. Mak WY, Zhao M, Ng SC, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets West. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;35:380–389. doi: [10.1111/jgh.14872](https://doi.org/10.1111/jgh.14872)
10. Hammer T, William R. Inflammatory Bowel Disease. Epidemiology, Evaluation, Treatment, and Health Maintenance. *N C Med J*. 2016;77(3):198–201.
11. Hammer T, Nielsen KR, Munkholm P, et al. The Faroese IBD Study: Incidence of Inflammatory Bowel Diseases Across 54 Years of Population-based Data. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):934–42.
12. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690–697.
13. Burisch J, Pedersen N, Ćuković-Cavka S, et al. EpiCom-group. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: The ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588–97.
14. Князев О.В., Шкурко Т.В., Фаѳеева Н.А., и соавт. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;3:4–12.
15. Плотникова Е.Ю., Чашкова Е.Ю. Некоторые аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника. *Лечащий врач*. 2019;8:14–20.
16. Белоусова Е.А., Халиф И.Л., Абдулганиѳва Д.И., и соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(6). doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-6](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-6)
17. Князев О.В., Белоусова Е.А., Абдулганиѳва Д.И., и соавт. Реальная практика лекарственной терапии среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные результаты исследования INTENT. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(7):443–454. doi: [10.18786/2072-0505-2021-49-061](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-061)
18. Betteridge JD, Armbruster SP, Maydonovitch C, et al. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1421–7.
19. Lördal M, Cars T, Wettermark B. Gender Differences of IBD Care

- in the Healthcare Region of Stockholm. *Am J Gastroenterol*. 2014; Sa1118.
20. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., и соавт. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):54–62. doi: [10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62)
21. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., и соавт. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуно-воспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. *Альманах клинической медицины*. 2020;48. doi: [10.18786/2072-0505-2020-48-050](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-050)
22. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjz180](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180)
23. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1 — 106. doi: [10.1136/gutjnl-2019-318484](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484)
24. Reinisch W, Reinink AR, Higgins PD. Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):635–42. doi: [10.1016/j.cgh.2014.03.037](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.037)
25. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450–61. doi: [10.1053/j.gastro.2020.01.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006)
26. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):156–63. doi: [10.1093/ecco-jcc/jju016](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju016)
27. Burisch J, Vegh Z, Pedersen N, et al. Health care and patients' education in a European inflammatory bowel disease inception cohort: an ECCO-EpiCom study. *JCC*. 2014;8:811–818, doi: [10.1016/j.crohns.2013.12.023](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.023)
28. Ye Y, Pang Z, Chen W, et al. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(12):22529–22542.
29. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1462–1471. doi: [10.4065/81.11.1462](https://doi.org/10.4065/81.11.1462)
30. Biedermann L, Fournier N, Misselwitz B, et al. High rates of smoking especially in female Crohn's disease patients and low use of supportive measures to achieve smoking cessation — Data from the Swiss IBD cohort study. *J Crohns Colitis*. 2015;9:819–29. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjv113](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv113)
31. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1399–1406. doi: [10.1038/ajg.2012.196](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.196)
32. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36)
33. Silverberg MS, 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.
34. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. IBSen Study Group. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSen study). *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):543–50. doi: [10.1097/01.MIB.0000225339.91484.fc](https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000225339.91484.fc)
35. Safroneeva E, et al. Systematic analysis of factors associated with progression and regression of ulcerative colitis in 918 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:540–548.
36. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:481–9. doi: [10.1002/ibd.20036](https://doi.org/10.1002/ibd.20036)
37. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, et al. and for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–254.
38. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, et al. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 2011;60:1739–1753.
39. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–1992.
40. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liv Dis*. 2008;40S:S253–59.
41. Levine J, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;7:235–41.
42. Cohen R, Robinson DJ, Paramore C, et al. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001–2002. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14 (738-43).
43. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016 Sep;175(3):487–92.
44. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. for the European Crohn's and Colitis Organization [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017, V. 11, Issue 6, pp. 649–670
45. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68:s1-s106. https://gut.bmj.com/content/68/Suppl_3/s1 doi: [10.1136/gutjnl-2019-318484](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484)
46. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (Проект). *Колопроктология*. 2020;19(2):8–38. doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38)
47. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:481–517.
48. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. on behalf of ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease. Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11, Issue 1:3–25.
49. Feuerstein JD, Ho EY, Schmidt E, et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2021;160:2496–2508.
50. Jung YS, Han M, Park S, et al. Biologic Use Patterns and Predictors for Non-persistence and Switching of Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;65:1436–1444.
51. Ko Y, Paramsothy S, Yau Y, Leong RW. Superior treatment persistence with ustekinumab in Crohn's disease and vedolizumab in ulcerative colitis compared with anti-TNF biological agents: real-world registry data from the Persistence Australian National IBD Cohort (PANIC) study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Aug;54(3):292–301.
52. Khan S, Rupniewska E, Neighbors M, et al. Real-world evidence on adherence, persistence, switching and dose escalation with biologics in adult inflammatory bowel disease in the United States: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Aug;44(4):495–507.

REFERENCES

1. New insights into inflammatory bowel disease. Ed by S.Huber. *In Tech*. 2016.
2. M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2013;6:33–47.
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54 e42; quiz e30.
4. De Groof EJ, Rossen NGM, Van Rhijn BD, et al. Burden of disease and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in a population-based cohort in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:1065–72.
5. Qiu Y, Wen Ren W, Liu Y, et al. Disease burden of inflammatory bowel disease in China from 1990 to 2017: Findings from the global burden of diseases 2017. *E Clinical Medicine*. 2020;27. 100544<https://www.journals.elsevier.com/eclinicalmedicine>
6. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos P. On behalf of ECCO — Epi Com. The burden of inflammatory bowel disease Europe. *JCC*. 2013;7:322–337
7. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017;390:2769–78.
8. Zeng Z, Zhu Z, Yang Y, et al. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong Province, China: a prospective population-based study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:1148–53.
9. Mak WY, Zhao M, Ng SC, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets West. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;35:380–389. doi: [10.1111/jgh.14872](https://doi.org/10.1111/jgh.14872)
10. Hammer T, William R. Inflammatory Bowel Disease. Epidemiology, Evaluation, Treatment, and Health Maintenance. *N C Med J*. 2016;77(3):198–201.
11. Hammer T, Nielsen KR, Munkholm P, et al. The Faroese IBD Study: Incidence of Inflammatory Bowel Diseases Across 54 Years of Population-based Data. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):934–42.
12. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690–697.
13. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. EpiCom-group. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: The ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588–97.
14. Knyazev O.V., Shkurko T.V., Fadeeva N.A., et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel diseases. Yesterday, today, tomorrow. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2017;3:4–12. (in Russ.).
15. Plotnikova E.Yu., Chashkova E.Yu. Some aspects of the treatment of inflammatory bowel diseases. *Lechaschii vrach*. 2019;8:14–20. (in Russ.).
16. Belousova E.A., Khalif I.L., Abdulganieva D.I., et al. Socio-demographic characteristics, features of the course and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. The results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(6). (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-6](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-6)
17. Knyazev O.V., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., et al. The real practice of drug therapy of moderate and severe forms of inflammatory bowel diseases in Russia, the Republic of Belarus and the Republic of Kazakhstan. Interim results of the INTENT study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(7):443–454. (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2021-49-061](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-061)
18. Betteridge JD, Armbruster SP, Maydonovitch C, et al. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population. *Inflamm Bowel Dis*. 2013, 19(7):1421–7.
19. Lördal M, Cars T, Wettermark B. Gender Differences of IBD Care in the Healthcare Region of Stockholm. *Am J Gastroenterol*. 2014, Sa1118.
20. Khalif I.L., Shabina M.V., Golovenko A.O., et al. The course of chronic inflammatory bowel diseases and methods of their treatment used in the Russian Federation (Results of a multicenter population-based single-stage observational study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):54–62. (in Russ.). doi: [10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62)
21. Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., et al. Early administration of genetically engineered biological drugs in immune-inflammatory diseases: opportunities and prospects. The position of experts. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48. (in Russ.). doi: [10.18786/2072-05-2020-48-050](https://doi.org/10.18786/2072-05-2020-48-050)
22. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22. doi: [10.1093/ecco-jcc/ijz180](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijz180)
23. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1 — 106. doi: [10.1136/gutjnl-2019-318484](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484)
24. Reinisch W, Reinink AR, Higgins PD. Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):635–42. doi: [10.1016/j.cgh.2014.03.037](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.037)
25. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450–61. doi: [10.1053/j.gastro.2020.01.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006)
26. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):156–63. doi: [10.1093/ecco-jcc/iju016](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/iju016)
27. Burisch J, Vegh Z, Pedersen N, et al. Health care and patients' education in a European inflammatory bowel disease inception cohort: an ECCO-EpiCom study. *JCC*. 2014;8:811–818. doi: [10.1016/j.crohns.2013.12.023](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.023)
28. Ye Y, Pang Z, Chen W, et al. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(12):22529–22542.
29. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1462–1471. doi: [10.4065/81.11.1462](https://doi.org/10.4065/81.11.1462)
30. Biedermann L, Fournier N, Misselwitz B, et al. High rates of smoking especially in female Crohn's disease patients and low use of supportive measures to achieve smoking cessation — Data from the Swiss IBD cohort study. *J Crohns Colitis*. 2015;9:819–29. doi: [10.1093/ecco-jcc/ijv113](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijv113)
31. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1399–1406. doi: [10.1038/ajg.2012.196](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.196)
32. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., et al. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2019;18(4):7–36. doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36)
33. Silverberg MS, 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.
34. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. IBSEN Study Group. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year popula-

- tion-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):543–50. doi: [10.1097/01.MIB.0000225339.91484.fc](https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000225339.91484.fc)
35. Safroneeva E, et al. Systematic analysis of factors associated with progression and regression of ulcerative colitis in 918 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:540–548.
36. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:481–9. doi: [10.1002/ibd.20036](https://doi.org/10.1002/ibd.20036)
37. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. and for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–254.
38. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, et al. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 2011;60:1739–1753.
39. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–1992.
40. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liv Dis*. 2008;40S:S253–59.
41. Levine J, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;7:235–41.
42. Cohen R, Robinson DJ, Paramore C, et al. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001-2002. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14 (738-43).
43. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016 Sep;175(3):487–92.
44. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. for the European Crohn's and Colitis Organization [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017, V.11, Issue 6, pp. 649–670
45. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68:s1–s106. https://gut.bmj.com/content/68/Suppl_3/s1 doi: [10.1136/gutjnl-2019-318484](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484)
46. Crohn's disease. Clinical recommendations (Preliminary version). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38. doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38)
47. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:481–517.
48. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. on behalf of ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease. Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11, Issue 1:3–25.
49. Feuerstein JD, Ho EY, Schmidt E, et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2021;160:2496–2508.
50. Jung YS, Han M, Park S, et al. Biologic Use Patterns and Predictors for Non-persistence and Switching of Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;65:1436–1444.
51. Ko Y, Paramsothy S, Yau Y, Leong RW. Superior treatment persistence with ustekinumab in Crohn's disease and vedolizumab in ulcerative colitis compared with anti-TNF biological agents: real-world registry data from the Persistence AustralianNational IBD Cohort (PANIC) study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Aug;54(3):292–301.
52. Khan S, Rupniewska E, Neighbors M, et al. Real-world evidence on adherence, persistence, switching and dose escalation with biologics in adult inflammatory bowel disease in the United States: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Aug;44(4):495–507.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-83-90>



Влияет ли тип формирования анастомоза на риск рецидива при болезни Крона?

Варданян А.В., Аносов И.С., Михальченко В.А., Нанаева Б.А.

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саяма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: улучшение результатов лечения пациентов с болезнью Крона (БК).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в исследование было включено 130 пациентов с БК, которые были оперированы по поводу осложненной формы БК в период с 2012 по 2017 гг. В 112/130 (86,2%) наблюдений выполнена илеоцекальная резекция кишечника с формированием анастомоза. В 18/130 (13,2%) случаях — резекция терминального отдела подвздошной кишки с резекцией правых отделов ободочной кишки с формированием илео-трансверзо анастомоза. Аппаратный анастомоз по типу «бок-в-бок» был сформирован у 57/130 (43,8%) больных, тогда как ручной анастомоз по типу «конец-в-конец» — у 73/130 (56,2%). Осложнения в послеоперационном периоде возникли в 21/130 (16,2%) наблюдениях. После оперативного лечения в качестве противорецидивной терапии большинству пациентов был назначен азатиоприн — 112/130 (86,2%) пациентам, при этом в 31/112 (23,8%) наблюдениях дополнительно назначена биологическая терапия. У 14/130 (10,7%) больных противорецидивная терапия проводилась в монорежиме биологическим препаратом.

РЕЗУЛЬТАТЫ: прослежены с медианой в 28,5 (1,9–95,4) месяцев все 130 пациентов. Рецидив возник у 54/130 (41,5%) больных, в среднем, через 18 ± 5 (12–41) месяцев после операции. Продолжительность операции более 200 минут достоверно ассоциировалась с увеличением частоты рецидива заболевания ($p = 0,03$). Было выявлено, что тип формирования анастомоза не влияет на риск рецидива болезни. Более того, среди значимых факторов находится длительность операции. Продолжительность вмешательства более 155 минут в однофакторной модели повышает шанс развития рецидива в 2,9 раз ($p < 0,05$), а в многофакторной — в 6,3 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: таким образом, установлено, что тип формирования анастомоза не влияет на риск возникновения возврата заболевания. Длительность операции более 155 минут повышает шанс рецидива в 6 раз ($p < 0,01$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Крона, рецидив, анастомоз

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Варданян А.В., Аносов И.С., Михальченко В.А., Нанаева Б.А. Влияет ли тип формирования анастомоза на риск рецидива при болезни Крона? *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 1, с. 83–90. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-83-90>

Does the type of anastomosis affect the risk of recurrence in Crohn disease?

Armen V. Vardanyan, Ivan S. Anosov, Vera A. Michalchenko, Bella A. Nanaeva

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

ABSTRACT

AIM: to evaluate the effect of intestinal anastomosis type on risk of Crohn's disease (CD) recurrence.

PATIENTS AND METHODS: the retrospective cohort study included 130 patients with CD who underwent surgery for a complicated CD in 2012–2017. Ileocecal resection with anastomosis was performed in 112/130 (86.2%) patients. Resection of the terminal ileum with resection of the right side of the colon with the formation of an ileo-transverse anastomosis. In 18/130 (13.2%) cases. Stapled “side-to-side” anastomosis was formed in 57/130 (43.8%) patients, while hand sewn “end-to-end” — in 73/130 (56.2%) patients. Post-op complications occurred in 21/130 (16.2%) cases. After surgery, most patients were treated by azathioprine as an anti-recurrence therapy — 112/130 (86.2%) patients, while in 31/112 (23.8%) cases, additional biological therapy was done. In 14/130 (10.7%) patients, anti-recurrence therapy was carried out in mono mode with a biological drug.

RESULTS: mean follow-up was 28.5 (1.9–95.4) months. Recurrence occurred in 54/130 (41.5%) patients on average 18 ± 5 (12–41) months after surgery. Thus, the operative time exceeding 200 minutes was significantly associated with an increase in the recurrence rate ($p = 0.03$). It was found that the type of anastomosis does not affect the recurrence risk. Moreover, among the significant factors was the operative time. It increases the chance of recurrence by 2.9 times in the univariate model ($p < 0.05$), and in the multivariate model — by 6.3 times, when exceeding 155 minutes.

CONCLUSION: *the type of anastomosis does not affect the recurrence risk. The operation time exceeding 155 minutes increases the chance of recurrence by 6 times ($p < 0.01$).*

KEYWORDS: *Crohn's disease, recurrence, anastomosis*

CONFLICT OF INTEREST: *The authors declare no conflict of interest*

FOR CITATION: Vardanyan A.V., Anosov I.S., Michalchenko V.A., Nanaeva B.A. Does the type of anastomosis affect the risk of recurrence in Crohn disease? *Koloproktologia*. 2023;22(1):83–90. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-83-90>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: *Варданян Армен Восканович, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саяма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (499) 199-00-68; e-mail: info@gnck.ru*

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: *Vardanyan A.V., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: info@gnck.ru.*

Дата поступления — 28.11.2022

После доработки — 31.01.2023

Принято к публикации — 20.02.2023

Received — 28.11.2022

Revised — 31.01.2023

Accepted for publication — 20.02.2023

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона — хроническое воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта, которое требует хирургического лечения в 80% наблюдений, независимо от вида проводимой консервативной терапии [1]. При этом операция не излечивает полностью пациентов, и частота рецидива остается высокой: через год после операции рецидив по эндоскопическим признакам выявляется у 35–85% больных, а с наличием уже клинических проявлений — в 10–38% наблюдений. К третьему году наблюдения частота рецидива увеличивается до 85–100% и 34–86%, соответственно [2]. Согласно данным литературы, рецидив БК, обнаруженный во время эндоскопического исследования, определяется либо в «неотерминальном» отделе подвздошной кишки, либо, непосредственно, в области анастомоза [3,4]. Данный факт вызвал обеспокоенность у хирургов относительно того, какой тип анастомоза сопровождается низким риском развития ишемии, сводит к минимуму рефлюкс кишечного содержимого в тонкую кишку и предупреждает избыточный бактериальный рост в подвздошной кишке [5,6]. Опубликован ряд исследований, в которых утверждается, что аппаратный анастомоз «бок-в-бок» ассоциирован с низкой частотой послеоперационного рецидива [7–9]. В ретроспективном исследовании Scarpa M., et al., продемонстрированы результаты лечения 141 пациента с БК. Авторы установили отсутствие каких-либо статистически значимых различий в частоте послеоперационного рецидива между аппаратным и ручным способом формирования анастомоза [10]. Полученные результаты подтверждаются в рандомизированном контролируемом исследовании McLeod R.S., et al. Среди 139 пациентов, подвергнутых анализу, через 12 месяцев рецидив, по данным эндоскопического исследования, возник у 42,5% больных после формирования ручного анастомоза и у 37,9% — после наложения аппаратного соустья

($p = 0,55$) [11]. Однако в более ранней работе Muñoz-Juárez M., et al., основанной на анализе результатов лечения 138 пациентов, оперированных по поводу БК, однозначно указывается на существенное снижение частоты рецидива после формирования аппаратного анастомоза [12].

Принимая во внимание наличие указанных разногласий, мы провели анализ результатов лечения 130 пациентов с БК, которые были оперированы в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 130 пациентов с БК, которые были оперированы по поводу осложненной формы БК в период с 2012 по 2017 гг. Мужчин было 72/130 (55,3%), женщин — 58/130 (44,7%). Медиана возраста составила 28 (18–70) лет. В 112/130 (86,2%) наблюдениях имела БК в форме терминального илеита, в остальных 18/130 (13,2%) случаях — в форме илеоколита. В 7 (5,4%) случаях дополнительно имелось поражение участка тощей кишки. Инфильтрат брюшной полости перед операцией был диагностирован в 99/130 (76,2%) случаях, а внутрибрюшной абсцесс — у 31/130 (23,8%) пациента. Медиана продолжительности анамнеза заболевания составила 36 (3–360) месяцев. В 112/130 (86,2%) наблюдениях выполнена илеоцекальная резекция кишечника с формированием анастомоза, в 18/130 (13,8%) случаях — резекция терминального отдела подвздошной кишки с резекцией правых отделов ободочной кишки с формированием илео-трансверзо-анастомоза. Расширение объема вмешательства было связано с вовлечением в воспалительный процесс ободочной кишки. Протяженность поражения, в среднем, составила $25 \pm 1,6$ (5–150) см. У 59/130 (45,4%) пациентов была предшествующая пролонгированная

Таблица 1. Сравнительный анализ клинических критериев у больных с ремиссией и рецидивом
Table 1. Clinical criteria in patients with remission and recurrence

	Рецидив (n = 54)	Ремиссия (n = 76)	P
Аппаратный анастомоз	25 (46,3%)	32 (42,1%)	0,2
Ручной анастомоз	29 (53,7%)	44 (57,9%)	0,3
Пол (муж)	31 (57,4%)	41 (53,9%)	0,18
Возраст, лет (медиана, min-max)	28,5 (18-68)	28 (18-70)	0,5
БКИК ¹	10 (18,5%)	8 (10,5%)	0,2
Анамнез, мес. (медиана, min-max)	48 (4-168)	33 (3-360)	0,11
Предшествующее лечение	26 (48,1%)	33 (43,4%)	0,2
X-B ² индекс (средний бал, min-max)	5 (3-10)	5 (2-14)	0,5
Лапароскопическое вмешательство	21 (38,8%)	25 (32,9%)	0,2
Время операции, мин. (медиана, min-max)	200 (120-390)	190 (90-450)	0,03
Протяженность поражения, см (медиана, min-max)	20 (5-100)	20 (8-150)	0,3
Поражение тощей кишки	9 (16,6%)	6 (7,9%)	0,2
Наличие инфильтрата	39 (72,2%)	60 (78,9%)	0,1
Наличие абсцесса	8 (14,8%)	23 (30,2%)	0,059
Послеоперационное осложнение	8 (14,8%)	13 (17,1%)	0,2
АЗА ³	44 (81,5%)	68 (89,5%)	0,1
БИО ⁴	18 (33,3%)	27 (35,5%)	0,2

Примечание: БКИК¹ — Болезнь Крона в форме илеоколита; X-B² — Харви-Брэдшоу индекс; АЗА³ — Азатиоприн; БИО⁴ — Биологическая терапия

консервативная терапия на протяжении $Me = 3$ (1–7) месяцев, включающая антибиотики (в 55/59 (93,2%) случаев) и глюкокортикостероиды (в 26/59 (44,1%) наблюдениях). У остальных 71/130 (54,6%) пациентов предоперационная подготовка, также включающая антибактериальную и гормональную терапию, проводилась на протяжении $Me = 7$ (1–14) дней. Индекс активности заболевания по Харви-Брэдшоу, непосредственно перед хирургическим лечением составил $Me = 5$ (2–14) баллов. Лапароскопические вмешательства были выполнены в 46/130 (35,4%) наблюдениях. Среднее время операции составило 200 (90–450) минут. Аппаратный анастомоз по типу «бок-в-бок» был сформирован у 57/130 (43,8%) больных, тогда как ручной анастомоз по типу «конец-в-конец» — у 73/130 (56,2%). Осложнения в послеоперационном периоде возникли в 21/130 (16,2%) наблюдении. После оперативного лечения в качестве противорецидивной терапии большинству пациентов был назначен азатиоприн — 112/130 (86,2%), при этом в 31/112 (23,8%) наблюдении дополнительно назначена биологическая терапия. У 14/130 (10,7%) больных противорецидивная терапия проводилась в монорежиме биологическим препаратом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все 130 пациентов прослежены с медианой в 28,5 (1,9–95,4) месяцев. Рецидив возник у 54/130 (41,5%) больных, в среднем, через 18 ± 5 (12–41) месяцев после операции.

Необходимо отметить, что по типу сформированного соустья группы сопоставимы ($p = 0,08$).

Первоначально мы провели сравнительный анализ различных клинических критериев у больных с рецидивом и ремиссией. В качестве исследуемых признаков были взяты: тип анастомоза, пол, возраст, наличие БК в форме илеоколита, длительность анамнеза, факт консервативной терапии до первой операции, индекс Харви-Брэдшоу, лапароскопические вмешательства, длительность операции, протяженность поражения перед первичной операцией, наличие в анамнезе поражения тощей кишки, диагностированный до операции инфильтрат или абсцесс брюшной полости, развившиеся ранние

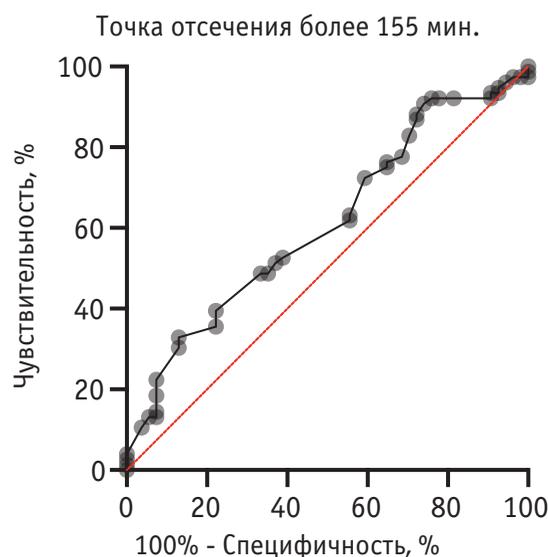


Рисунок 1. ROC-кривая определения точки отсечения для продолжительности операций

Figure 1. ROC curve for determining the cut-off point for the duration of operations

Таблица 2. Отношение шансов и доверительный интервал по факторам риска развития рецидива БК
Table 2. Odds ratio and confidence interval for risk factors for CD recurrence

Предикторы	Столбец А	Столбец Б	Столбец В
	Модели однофакторные (каждая переменная включается отдельно) ОШ (ДИ)	Модель многофакторная (все переменные включены одновременно) ОШ (ДИ)	Модель многофакторная (часть переменных исключены) ОШ (ДИ)
Аппаратный анастомоз	1,185 (0,587–2,393)	1,468 (0,576–3,744)	
Пол	1,151 (0,570–2,324)	1,955 (0,791–4,835)	
Возраст, лет	1,000 (0,969–1,032)	1,005 (0,965–1,046)	
БКИК ¹	1,932 (0,708–5,273)	3,102* (0,842–11,43)	
Анамнез, мес.	1,001 (0,994–1,007)	1,000 (0,991–1,008)	
Предшествующее лечение	1,210 (0,601–2,438)	1,592 (0,644–3,937)	1,168 (0,541–2,521)
Х-В ² индекс	1,033 (0,872–1,224)	1,041 (0,841–1,290)	1,055 (0,881–1,264)
Лапароскопическое вмешательство	1,339 (0,646–2,776)	1,135 (0,412–3,128)	
Время операции, мин.	1,005* (1,000–1,010)		
Время операции выше среднего (200 минут)	1,371 (0,674–2,792)		
Время операции более 155 минут	2,914** (1,146–7,405)	6,278*** (1,799–21,91)	
Протяженность поражения, см	0,990 (0,970–1,011)	0,994 (0,969–1,019)	
Поражение тощей кишки	2,333 (0,778–7,001)	1,938 (0,514–7,312)	
Наличие инфильтрата	0,693 (0,308–1,561)	0,501 (0,155–1,615)	0,872 (0,360–2,112)
Наличие абсцесса	0,401** (0,164–0,982)	0,293** (0,0945–0,909)	0,415* (0,156–1,108)
Послеоперационное осложнение	0,862 (0,330–2,251)	1,126 (0,351–3,619)	1,206 (0,424–3,435)
АЗА ³	0,518 (0,190–1,413)	0,504 (0,138–1,838)	0,428 (0,137–1,341)
БИО ⁴	0,907 (0,435–1,893)	0,524 (0,192–1,433)	0,674 (0,289–1,573)

Примечание: БКИК¹ — Болезнь Крона в форме илеоколита; Х-В² — Харви-Брэдшоу индекс; АЗА³ — Азатиоприн; БИО⁴ — Биологическая терапия; * $p > 0,05$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$

послеоперационные осложнения, противорецидивная терапия азатиоприном или биологическими препаратами (Табл. 1).

Интересно отметить, что в группе пациентов с ремиссией преобладают случаи с диагностированным абсцессом брюшной полости, при этом имеется пограничная достоверность результатов ($p = 0,05$). Данный факт будет отдельно проверен при дальнейшем многофакторном анализе. Более того, неожиданные результаты были получены при сравнении длительности операции. Так, продолжительность операции более 200 минут достоверно ассоциировалась с увеличением частоты рецидива заболевания ($p = 0,03$). Поскольку различие между двумя группами составляет 10 минут, мы провели дополнительный анализ для выявления точки отсечения (cutoff point) используя ROC-кривую и индекс Юдена (Рис. 1). В результате было получено значение точки < 155 минут, которое будет использовано при дальнейшем анализе результатов.

Для выявления предикторов рецидива был проведен однофакторный и многофакторный анализ.

Первым этапом рассматривается каждый вышеперечисленный фактор в отдельности в однофакторных моделях, затем все факторы в одной модели.

Отношение шансов и доверительные интервалы с достоверностью можно увидеть в таблице 2.

На рисунке 2 представлены результаты однофакторной (каждый коэффициент включен по очереди)

и многофакторной (коэффициенты включены все вместе) моделей.

В результате данного анализа было выявлено, что тип формирования анастомоза не влияет на риск рецидива болезни. Более того, среди значимых факторов находится длительность операции. Продолжительность вмешательства более 155 минут в однофакторной модели повышает шанс развития рецидива в 2,9 раз ($p < 0,05$), а в многофакторной — в 6,3 раза. Кроме того, в однофакторной модели (Табл. 2, столбец А) наличие абсцесса снижает шансы на развитие рецидива примерно в 2,5 раза ($1/ОШ = 1/0,4$), а в многофакторной модели (Табл. 2, столбец Б) — примерно в 3,4 раза ($1/ОШ = 1/0,29$). Отметим, что на таблице сопряженности факт наличия абсцесса встречается у пациентов с рецидивом реже ($p = 0,05$). Мы предположили, что из-за включения большого количества признаков, данный фактор, вероятнее всего, связывается с другими характеристиками и поэтому дает противоречивый результат. В связи с этим, мы провели еще один многофакторный анализ (оптимизированный), в котором исключили несколько переменных и оставили лишь факт предшествующей терапии и других, указанных в таблице 2 на столбце В, характеристик пациента (Рис. 3). При этом значимость наличия абсцесса снижается ($p > 0,05$). Данное заключение доказывает связь данного критерия с другими характеристиками, что приводит к ложному увеличению вероятности рецидива.

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2014 году коллектив авторов из Китая опубликовал метаанализ, посвященный сравнению двух вариантов анастомоза при илеоцекальной резекции кишечника. В работу было включено 8 исследований, обобщивших результаты лечения 821 пациента, среди которых в 396 (48,2%) случаях анастомоз выполнен аппаратным способом и в 425 (51,8%) — ручным. Интересно отметить, что 3 из 8 исследований носили рандомизированный контролируемый характер. Было обнаружено 5-кратное уменьшение риска возврата заболевания после формирования анастомоза «бок-в-бок» механическим швом. Крайне важно подчеркнуть, что, проанализировав изолированные результаты трех рандомизированных исследований, наши коллеги не выявили каких-либо статистически значимых различий в частоте рецидивов БК ($p = 0,2$) и повторных операций по поводу рецидива БК ($p = 0,12$) в группах пациентов с ручным или механическим швом [13]. Еще один метаанализ литературы был проведен Simillis C., et al. в 2007 году, в который было включено 8 работ, анализирующих влияние вида анастомоза

на отдаленные результаты лечения БК [14]. Суммарно анализу подвергнут 661 пациент, перенесший 712 резекций кишки. В 383 (53,8%) случаях был сформирован ручной анастомоз, а в 329 (46,2%) — аппаратный. При анализе отдаленных результатов не было выявлено какой-либо корреляции между частотой рецидива БК и видом анастомоза. Необходимо подчеркнуть, что в метаанализ вошло 5 исследований, основанных на анализе ретроспективных данных. McLeod R.S., et al., в своем мультицентровом рандомизированном сравнительном исследовании, проанализировав отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с БК в течение 12 месяцев, которым формировались анастомозы по типу «конец-в-конец» и «бок-в-бок» продемонстрировали равную частоту рецидива БК как по эндоскопическим признакам (42,5% против 37,9%; $p = 0,55$), так и по клиническим проявлениям (21,9% против 22,7%; $p = 0,92$) [11]. В метаанализе, опубликованном в 2018 году, Feng J.S., et al., с осторожностью сделали вывод, что степлерный анастомоз «бок-в-бок» предпочтительней ручного [15]. Однако сами авторы в заключении отметили, что количество отобранных контролируемых исследований было небольшим, более половины

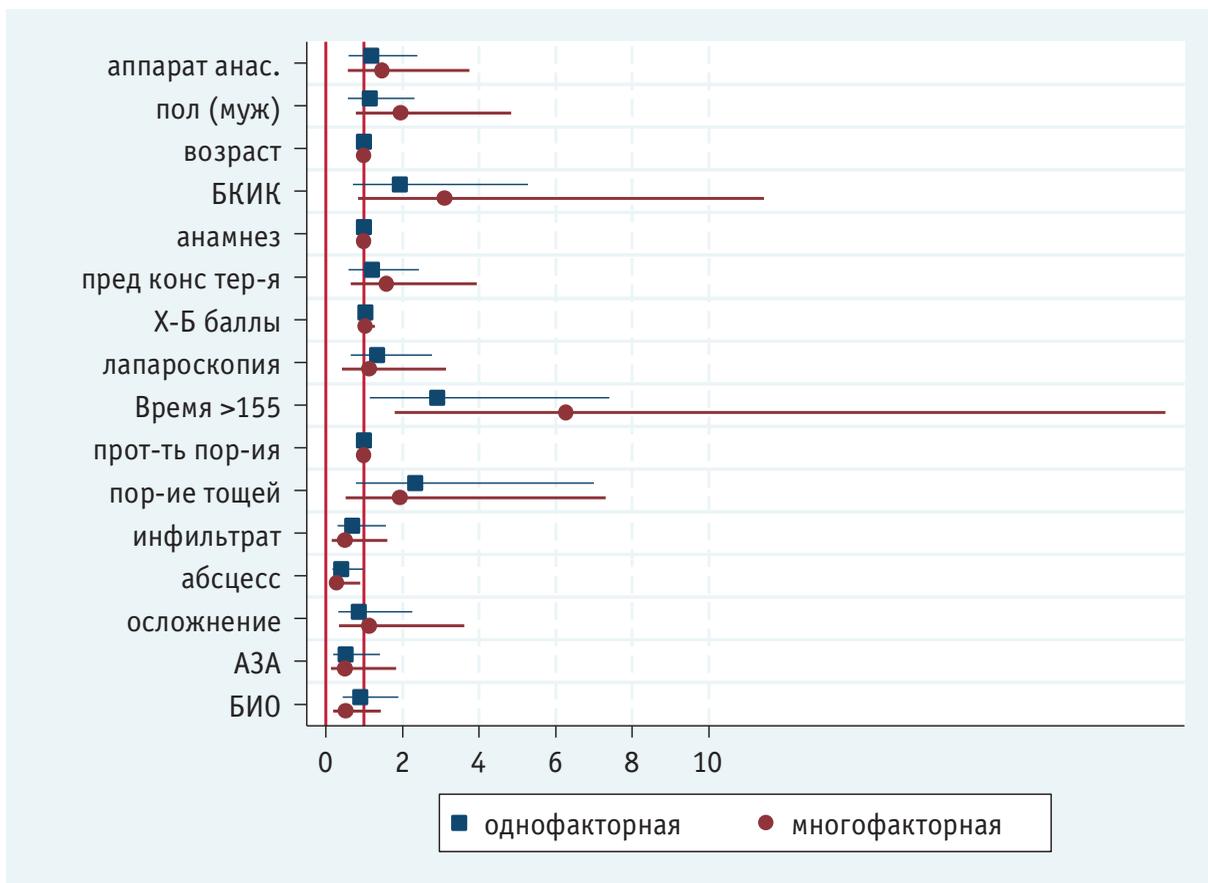


Рисунок 2. Однофакторная и многофакторная модель анализа факторов риска на вероятность развития рецидива БК
Figure 2. Univariate and multivariate model for analyzing risk factors for the likelihood of CD recurrence

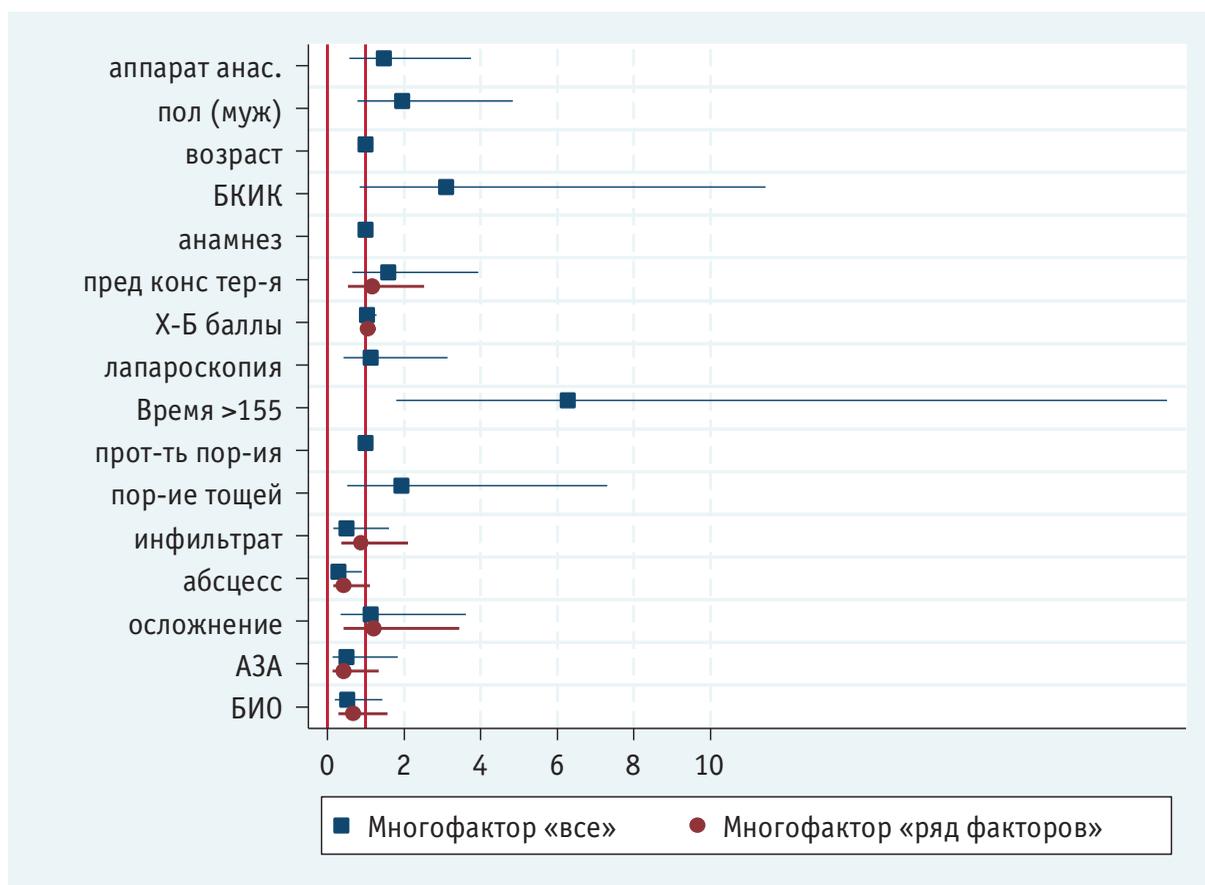


Рисунок 3. Оптимизированная однофакторная и многофакторная модель анализа факторов риска на вероятность развития рецидива БК

Figure 3. Optimized univariate and multivariate model for analyzing risk factors for the likelihood of CD recurrence

работ носили ретроспективный анализ, а период наблюдения между группами был разным, что говорит о гетерогенности наблюдений.

Весьма интересным оказался тот факт, что по вопросу сравнения различных типов анастомоза при БК, всего было опубликовано 4 метаанализа с 2007 по 2018 гг. [13–16]. Практически во всех работах пропагандируется выполнение аппаратного анастомоза «бок-в-бок», сопровождающегося как меньшей частотой послеоперационных осложнений, так и рецидива БК. Однако многие исследования не были сопоставимы, группы больных были гетерогенны, что оказывало отрицательное влияние на достоверность сделанных выводов.

В нашем исследовании, несмотря на ретроспективный характер работы, также было продемонстрировано отсутствие преимуществ у аппаратного способа формирования анастомоза в отношении вероятности послеоперационного рецидива. Интересно отметить, что продолжительность оперативного вмешательства, как независимый фактор риска появления рецидива БК, не встречался в доступной нам литературе. Объяснить выявленную закономерность можно тем,

что более продолжительные операции были связаны с более тяжелыми и обширными осложнениями БК. Иными словами, у пациентов с развившимся рецидивом имелось изначально более агрессивное течение заболевания. Вероятнее всего, необходимо продолжить исследования в данной области, отдавая предпочтение рандомизированным исследованиям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что тип формирования анастомоза не влияет на риск возникновения возврата заболевания. Длительность операции более 155 минут повышает шанс рецидива в 6 раз ($p < 0,01$).

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Варданян А.В.
Сбор и обработка материалов: Варданян А.В., Нанаева Б.А., Аносов И.С., Михальченко В.А.
Статистическая обработка: Варданян А.В.
Написание текста: Варданян А.В.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Armen V. Vardanyan*
 Collection and processing of the material: *Armen V. Vardanyan, Bella A. Nanaeva, Vera A. Michalchenko, Ivan S. Anosov*
 Statistical processing: *Armen V. Vardanyan*
 Writing of the text: *Armen V. Vardanyan*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Варданян Армен Восканович — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог, заведующий отделением хирургии воспалительных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-6781-2458
 Аносов Иван Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог ФГБУ «НМИЦ

колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-9015-2600
 Михальченко Вера Аковна — врач-рентгенолог ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-0577-0528
 Нанаева Бэлла Александровна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, заведующая гастроэнтерологическим отделением ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-1697-4670

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Armen V. Vardanyan — 0000-0001-6781-2458
 Ivan S. Anosov — 0000-0002-9015-2600
 Vera A. Michalchenko — 0000-0002-0577-0528
 Bella A. Nanaeva — 0000-0003-1697-4670

ЛИТЕРАТУРА

- Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut*. 2011;60:1178–1181. doi: [10.1136/gut.2010.234617](https://doi.org/10.1136/gut.2010.234617)
- Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, et al. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:625–633. doi: [10.1111/j.1365-2036.2012.05002.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05002.x)
- Vantrappen G, Rutgeerts P. Recurrence of Crohn's lesions in the neoterminal ileum after ileal resection and ileocolonic anastomosis. *Verh K Acad Geneeskd Belg*. 1990;52:373–382.
- Полева А.В., Шапина М.В., Халиф И.Л., и соавт. Эффективность послеоперационной противорецидивной терапии адалимумабом и азатиоприном при болезни Крона. *Колопроктология*. 2018;2(64):73–77. doi: [10.33878/2073-7556-2018-0-2-73-77](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-2-73-77)
- De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, et al. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:758–777. doi: [10.1002/ibd.21825](https://doi.org/10.1002/ibd.21825)
- Fornaro R, Caratto E, Caratto M, et al. Post-operative recurrence in Crohn's disease. Critical analysis of potential risk factors. An update. *Surgeon*. 2015;13:330–347. doi: [10.1016/j.surge.2015.04.002](https://doi.org/10.1016/j.surge.2015.04.002)
- Hashemi M, Novell JR, Lewis AA. Side-to-side stapled anastomosis may delay recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:1293–1296. doi: [10.1007/BF02258231](https://doi.org/10.1007/BF02258231)
- Tersigni R, Alessandrini L, Barreca M, et al. Does stapled functional end-to-end anastomosis affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection? *Hepatogastroenterology*. 2003;50:1422–1425.
- Muñoz-Juárez M, Yamamoto T, Wolff BG, et al. Wide-lumen stapled anastomosis vs. conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:20–25. doi: [10.1007/BF02234814](https://doi.org/10.1007/BF02234814)
- Scarpa M, Ruffolo C, Bertin E, et al. Surgical predictors of recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:1061–1069. doi: [10.1007/s00384-007-0329-4](https://doi.org/10.1007/s00384-007-0329-4)
- McLeod RS, Wolff BG, Ross S, et al. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:919–927. doi: [10.1007/DCR.0b013e3181a4fa58](https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181a4fa58)
- Muñoz-Juárez M, Yamamoto T, Wolff BG, et al. Wide-lumen stapled anastomosis vs. conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:20–25. doi: [10.1007/BF02234814](https://doi.org/10.1007/BF02234814)
- He X, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be better than handsewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for Crohn's disease: A meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2014;59:7:1544–1551. doi: [10.1007/s10620-014-3039-0](https://doi.org/10.1007/s10620-014-3039-0)
- Simillis C, et al. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:10:1674–1687. doi: [10.1007/s10350-007-9011-8](https://doi.org/10.1007/s10350-007-9011-8)
- Feng JS, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be benefit in intestinal resection for Crohn's disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:15:e0315. doi: [10.1097/MD.00000000000010315](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010315)
- Guo Z, et al. Comparing outcomes between side-to-side anastomosis and other anastomotic configurations after intestinal resection for patients with Crohn's disease: A meta-analysis. *World J Surg*. 2013;37:4:893–901. doi: [10.1007/s00268-013-1928-6](https://doi.org/10.1007/s00268-013-1928-6)

REFERENCES

- Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut*. 2011;60:1178–1181. doi: [10.1136/gut.2010.234617](https://doi.org/10.1136/gut.2010.234617)
- Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, et al. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:625–633. doi: [10.1111/j.1365-2036.2012.05002.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05002.x)
- Vantrappen G, Rutgeerts P. Recurrence of Crohn's lesions in the neoterminal ileum after ileal resection and ileocolonic anastomosis. *Verh K Acad Geneeskd Belg*. 1990;52:373–382.
- Полева А.В., Шапина М.В., Халиф И.Л., et al. The efficiency of postoperative preventive treatment by adalimumab and azathioprine in Crohn's disease. *Koloproctologia*. 2018;2(64):73–77. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2018-0-2-73-77](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-2-73-77)
- De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, et al. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:758–777. doi: [10.1002/ibd.21825](https://doi.org/10.1002/ibd.21825)
- Fornaro R, Caratto E, Caratto M, et al. Post-operative recurrence in Crohn's disease. Critical analysis of potential risk factors. An update. *Surgeon*. 2015;13:330–347. doi: [10.1016/j.surge.2015.04.002](https://doi.org/10.1016/j.surge.2015.04.002)
- Hashemi M, Novell JR, Lewis AA. Side-to-side stapled anastomosis may delay recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*.

- 1998;41:1293–1296. doi: [10.1007/BF02258231](https://doi.org/10.1007/BF02258231)
8. Tersigni R, Alessandroni L, Barreca M, et al. Does stapled functional end-to-end anastomosis affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection? *Hepatogastroenterology*. 2003;50:1422–1425.
9. Muñoz-Juárez M, Yamamoto T, Wolff BG, et al. Wide-lumen stapled anastomosis vs. conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:20–25. doi: [10.1007/BF02234814](https://doi.org/10.1007/BF02234814)
10. Scarpa M, Ruffolo C, Bertin E, et al. Surgical predictors of recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:1061–1069. doi: [10.1007/s00384-007-0329-4](https://doi.org/10.1007/s00384-007-0329-4)
11. McLeod RS, Wolff BG, Ross S, et al. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:919–927. doi: [10.1007/DCR.0b013e3181a4fa58](https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181a4fa58)
12. Muñoz-Juárez M, Yamamoto T, Wolff BG, et al. Wide-lumen stapled anastomosis vs. conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:20–25. doi: [10.1007/BF02234814](https://doi.org/10.1007/BF02234814)
13. He X, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be better than handsewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for Crohn's disease: A meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2014;59:7:1544–1551. doi: [10.1007/s10620-014-3039-0](https://doi.org/10.1007/s10620-014-3039-0)
14. Simillis C, et al. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:10:1674–1687. doi: [10.1007/s10350-007-9011-8](https://doi.org/10.1007/s10350-007-9011-8)
15. Feng JS, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be benefit in intestinal resection for Crohn's disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:15:e0315. doi: [10.1097/MD.00000000000010315](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010315)
16. Guo Z, et al. Comparing outcomes between side-to-side anastomosis and other anastomotic configurations after intestinal resection for patients with Crohn's disease: A meta-analysis. *World J Surg*. 2013;37:4:893–901. doi: [10.1007/s00268-013-1928-6](https://doi.org/10.1007/s00268-013-1928-6)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-91-98>



Клинико-лабораторные маркеры предтестовой вероятности воспалительных заболеваний кишечника

Расмагина И.А.¹, Бакулин И.Г.¹, Стамболцян В.Ш.¹, Машевский Г.А.²,
Шелякина Н.М.

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)

²Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет СПбГЭТУ «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина), кафедра биотехнических систем (ул. Профессора Попова, д. 5., г. Санкт-Петербург, 197022, Россия)

РЕЗЮМЕ ЦЕЛЬ: определить клинико-лабораторные признаки, которые позволят дифференцировать синдром раздраженного кишечника (СРК) и нозологические формы воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) до момента выполнения видеокколоноскопии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в исследовании ретроспективно анализировались клинические (жалобы, анамнез) и лабораторные данные из историй болезни пациентов с подтвержденными диагнозами: язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) в стадии обострения и СРК.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в исследование включено 712 пациентов с ВЗК и функциональной патологией: БК — 39,2%, ЯК — 37,8%, СРК — 23%. При СРК выявлялись значимые прямые корреляции с женским полом, констипацией, болевым абдоминальным синдромом, наличием сопутствующей функциональной патологии, отсутствием внекишечных и перианальных проявлений, отсутствием семейного анамнеза аутоиммунных заболеваний, снижением веса на фоне ограничительного типа питания ($p < 0,001$), прямыми корреляциями с уровнями гемоглобина ($p < 0,001$) и общего белка ($p = 0,002$), обратными корреляциями с уровнями лейкоцитов, фекального кальпротектина (ФК), С-реактивного белка (СРБ) ($p < 0,001$). У пациентов с ВЗК были выявлены значимые прямые корреляции с ночными симптомами ($p = 0,045$ при БК, $p = 0,023$ при ЯК) и диарейным синдромом (до 2 раз в сутки при БК, $p = 0,018$; ≥ 5 раз в сутки при ЯК, $p < 0,001$) и повышением ФК ($p < 0,001$). Для БК было характерно: наличие перианальных и внекишечных проявлений, молодой возраст, лихорадка, оперативное вмешательство в анамнезе ($p < 0,001$), снижение веса ($p = 0,015$), повышение уровня СРБ, развитие анемии ($p < 0,001$) и гипопротемии ($p = 0,032$). Для ЯК характерно: мужской пол ($p = 0,008$), наличие крови в стуле ($p < 0,001$) и лейкоцитоз ($p < 0,001$), а также обратная корреляция с абдоминальной болью ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: полученные корреляции заболеваний и клинико-лабораторных маркеров могут быть применены как критерии разграничения ВЗК и СРК в рутинной клинической практике, однако требуются дальнейшие проспективные исследования для валидации данных показателей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Крона, язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, клинико-лабораторные маркеры, дифференциально-диагностические критерии

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Расмагина И.А., Бакулин И.Г., Стамболцян В.Ш., Машевский Г.А., Шелякина Н.М. Клинико-лабораторные маркеры предтестовой вероятности воспалительных заболеваний кишечника. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 1, с. 91–98. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-91-98>

Clinical and laboratory markers of the pre-test probability of inflammatory bowel diseases

Irina A. Rasmagina¹, Igor G. Bakulin¹, Venera Sh. Stamboltsyan¹,
Gleb A. Mashevskiy², Natalya M. Shelyakina

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, department of the propaedeutic of internal diseases, gastroenterology and dietetics n.a. S.M. Riss (Kirochnaya st., 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia)

²St. Petersburg State Electrotechnical University "LETI", department of the biotechnical systems (Professor Popov st., 5, Saint-Petersburg, 197022, Russia)

ABSTRACT

AIM: to distinguish clinical and laboratory markers that could help to diagnose irritable bowel syndrome (IBS) and forms of inflammatory bowel diseases (IBD) — Crohn`s disease (CD) and ulcerative colitis (UC), before colonoscopy. **PATIENTS AND METHODS:** the retrospective study included 712 patients (CD — 39.2%, UC — 37.8%, IBS — 23%). Clinical (complaints, anamnesis) and laboratory data from medical histories of patients with confirmed flare of IBD and IBS analyzed.

RESULTS: Patients with IBS had significant direct correlations with female gender, constipation, abdominal pain, presence of concomitant functional pathology, absence of extra-intestinal (EIM) and perianal (PAM) manifestations, weight loss due to food restriction ($p < 0.001$), hemoglobin ($p < 0.001$) and total protein levels ($p = 0.002$), and inverse correlations with levels of leukocytes, fecal calprotectin (FC) and C-reactive protein (CRP) ($p < 0.0001$). Patients with IBD had significant direct correlations with night symptoms ($p = 0.045$ for CD, $p = 0.023$ for UC) and diarrhea (up to 2 times per 24 hours in CD, $p = 0.018$; ≥ 5 times per 24 hours in UC, $p < 0.001$) and FC ($p < 0.001$). CD was categorized by the presence of PAMs and EIMs, young age, fever, surgery in anamnesis ($p < 0.001$), weight loss ($p = 0.032$), elevated CRP levels, anemia ($p < 0.001$) and hypoproteinemia ($p = 0.032$). Patients with UC had direct correlations with male gender ($p = 0.008$), stool with blood and leukocytosis ($p < 0.001$) and had inverse correlation with abdominal pain ($p < 0.001$).

CONCLUSION: the identified clinical and laboratory markers can be used as criteria to distinguish IBD from IBS in routine clinical practice. However, further prospective studies are required for validation.

KEYWORDS: Crohn`s disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel diseases, clinical and laboratory markers, differential diagnostic criteria

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

FOR CITATION: Rasmagina I.A., Bakulin I.G., Stamboltsyan V.Sh., Mashevskiy G.A., Shelyakina N.M. Clinical and laboratory markers of the pre-test probability of inflammatory bowel diseases. *Koloproktologia*. 2023;22(1):91–98. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-91-98>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Расмагина Ирина Алексеевна, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербург, 195067, Россия; тел.: +7 (812) 303-50-00; e-mail: irenerasmagina@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Rasmagina I.A., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kirochnaya st., 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia; phone: +7 (812) 303-50-00; e-mail: irenerasmagina@gmail.com

Дата поступления — 28.11.2022

Received — 28.11.2022

После доработки — 31.01.2023

Revised — 31.01.2023

Принято к публикации — 20.02.2023

Accepted for publication — 20.02.2023

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — хронические прогрессирующие заболевания, представляющие собой две основные нозологии — язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) [1,2]. Во всем мире, в том числе и в Российской Федерации, отмечается рост новых случаев и распространенности этих заболеваний [3,4]. Установление диагноза ВЗК нередко занимает месяцы от момента возникновения первых симптомов заболевания [5–7] в связи с недостаточностью данных для верификации диагноза и часто длительного ведения пациентов, как синдром раздраженного кишечника (СРК) [8].

В то же время пациенты с СРК и ВЗК могут иметь сходную клиническую манифестацию, что создает трудности в диагностике данных нозологий [9]. До 50% пациентов с ВЗК имеют симптомы, являющиеся критериями для установления диагноза СРК [9], что ведет к несвоевременной верификации правильного диагноза.

Клиническая оценка активности заболевания с помощью индексов не всегда объективна и не позволяет провести различие между симптомами ВЗК и СРК [10]. В исследовании Lahiff C., et al. при сравнении индексов Беста (Crohn`s Disease Activity Index (CDAI)) у лиц с БК и СРК, 62% пациентов из группы

с функциональными заболеваниями имели уровень CDAI более 150 баллов [10], что указывает на наличие активности. Более того, серологические исследования у пациентов с типичными симптомами СРК без наличия «красных флагов» обладают низкой диагностической точностью [11]. Ввиду частого наличия неспецифических жалоб при ВЗК [1,2,12] и отсутствия повышения маркеров системного воспаления при легком течении заболевания [1,2] до выполнения эндоскопического исследования, требуется поиск новых клинических и лабораторных маркеров для дифференциации ВЗК и СРК.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить клинико-лабораторные признаки, которые позволят дифференцировать СРК и нозологические формы ВЗК до момента выполнения видеоколоноскопии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами были ретроспективно проанализированы истории болезни 840 пациентов с ЯК, БК и СРК.

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели, анализированные в исследовании
Table 1. Assessed clinical and laboratory characteristics

Клинические показатели					
Пол			Возраст		
Частота жидкого стула	Наличие запоров	Кровь в стуле	Абдоминальная боль	Ночные симптомы	Снижение веса
Внекишечные проявления (ВКП)					
Артропатия	Анкилозирующий спондилоартрит	Поражение кожи	Поражение слизистых	Поражение глаз	Вовлечение органов ЖКТ
Наличие лихорадки	Перианальные проявления (ПАП)	Стриктуры	Свищи	Абсцесс	Инфильтрат
Хирургическое вмешательство на тонкой/толстой кишке					
Сопутствующие заболевания					
Первичный склерозирующий холангит	Первичный билиарный холангит	Аутоиммунный гепатит	Ревматоидный артрит	Другие ревматологические заболевания	Функциональные патологии
Семейный анамнез ВЗК, аутоиммунных заболеваний					
Лабораторные показатели					
Гемоглобин	Лейкоциты	Общий белок	С-реактивный белок (СРБ)	Фекальный кальпротектин (ФК)	

В исследование включались пациенты старше 18 лет с клиническим обострением: 2 и более баллов по индексу Мейо без оценки эндоскопической части для ЯК и более 150 баллов по индексу Беста (СDAI) для БК [8,13], а также пациенты с типичными жалобами СРК (абдоминальная боль, связанная с дефекацией, изменением частоты и/или формы стула ≥ 1 раза в неделю за последние 3 месяца при общей продолжительности симптомов более полугода) [14]. Из исследования исключались пациенты с выявленными кишечными инфекциями, сопутствующими заболеваниями, которые могли бы привести к возникновению гастроинтестинальных жалоб (дивертикулярная болезнь, спаечная болезнь), а также при наличии эндоскопической ремиссии при ВЗК.

При анализе оценивались жалобы пациентов, данные анамнеза и лабораторные показатели (Табл. 1). Наличие стриктур, свищей, воспалительных инфильтратов и абсцессов оценивалось как при первичном визите, так и в анамнезе. Нарушения стула ($\geq 25\%$ дефекаций 1–2 типа по Бристольской шкале (БШ) для запора и $\geq 25\%$ дефекаций 6–7 типа по БШ для диареи), наличие примеси крови, абдоминальный болевой синдром, снижение веса ($\geq 5\%$ от изначальной массы тела), наличие повышения температуры более $37,0^{\circ}\text{C}$ оценивались в течение 3-х месяцев, предшествующих обращению за медицинской помощью. Потеря массы тела оценивалась в двух вариантах: непреднамеренная и на фоне соблюдения пациентом диетических ограничений.

Всем пациентам в дальнейшем была выполнена видеоколоноскопия и другие исследования при необходимости для подтверждения основного диагноза. Исследование проводилось на базе отделения гастроэнтерологии клиники Петра Великого и Северо-Западного центра ВЗК Северо-Западного

государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (СЗГМУ им. И.И. Мечникова).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова и являлось частью кандидатской диссертации по разработке программы по диагностике и дифференциальной диагностике ВЗК с использованием искусственного интеллекта.

Статистическая обработка проводилась в программе StatSoft Statistica v. 12 в качестве меры оценки взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмана. Выбор критерия определялся тем, что в анализируемом массиве данных содержались как количественные, так и категориальные переменные.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При первичном скрининге в исследование включено 840 пациентов, из которых было исключено 128 в связи с сопутствующими заболеваниями, приводящими к развитию сходной клинико-лабораторной картины, а также больных ВЗК с эндоскопической ремиссией. Характеристика 712 пациентов, вошедших в исследование, представлена в табл. 2.

При СРК выявлялась значимая прямая корреляционная зависимость с женским полом, запором, болевым абдоминальным синдромом, наличием сопутствующей функциональной патологии, отсутствием внекишечных и перианальных проявлений, семейного анамнеза аутоиммунных заболеваний ($p < 0,001$), а также данная категория пациентов имела тенденцию к снижению веса на фоне ограничения питания ($p < 0,001$) (Табл. 3). При анализе лабораторных показателей имелась обратная корреляция с уровнем

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 2. Characteristics of patients included in the study

Характеристика	БК (n = 278)	ЯК (n = 270)	СРК (n = 164)	
Мужской пол — количество (%)	124 (44,6%)	137 (50,7%)	53 (32,3%)	
Возраст — лет				
Медиана	33	36	43	
ИКР	26–44	29–49	33–60	
Гемоглобин — г/л				
Медиана	125 (n = 273)	126 (n = 255)	Среднее арифметическое	133,42 ± 13,618 (n = 121)
ИКР	112–134	109,5–140	95% ДИ	130,96–135,88
Лейкоциты — 10⁹/л				
Медиана	6,9 (n = 271)	7,3 (n = 255)	5,4 (n = 120)	
ИКР	5,25–9,35	5,7–10,2	4,7–6,7	
Общий белок — г/л				
Медиана	70 (n = 208)	72 (n = 194)	75 (n = 86)	
ИКР	67–76	67–76	69–77	
C-реактивный белок — мг/л				
Медиана (min, max)	5,93 (n = 250)	3,4 (n = 237)	1 (n = 110)	
ИКР	2,16–16,5	1,38–9,43	0,5–2,4	
Фекальный кальпротектин — мкг/г				
Медиана	600 (n = 158)	800 (n = 109)	26,18 (n = 77)	
ИКР	221–1000	362–1800	25,0–64,16	

ИКР — интерквартильный размах; ДИ — доверительный интервал.

лейкоцитов, ФК и СРБ ($p < 0,001$) и положительная — с уровнем гемоглобина ($p < 0,001$) и общего белка ($p = 0,002$).

Для группы пациентов с ВЗК выявлены значимые положительные корреляции с ночными симптомами ($p = 0,045$ при БК, $p = 0,023$ при ЯК), ФК ($p < 0,001$), а также диарейным синдромом (до 2 р/сут. при БК, $p = 0,018$; ≥ 5 р/сут. при ЯК, $p < 0,001$). Для БК было характерно: молодой возраст, наличие перианальных и внекишечных проявлений, лихорадки, оперативного вмешательства в анамнезе ($p < 0,001$), снижения веса ($p = 0,015$), повышения уровня СРБ, анемии ($p < 0,001$), а также гипопроотеинемии ($p = 0,032$). Для ЯК характерно: мужской пол ($p = 0,008$), наличие крови в стуле ($p < 0,001$) и лейкоцитоз ($p < 0,001$), а также обратная корреляция с абдоминальной болью ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным общемировой статистики, симптомы СРК выявляются почти у 50% пациентов, обращающихся за помощью к гастроэнтерологу [15]. Даже при наличии диагностических критериев СРК [14] некоторые пациенты не имеют типичную клиническую картину, и функциональные нарушения расцениваются как неклассифицированный СРК [16]. В то же время возрастающая заболеваемость ВЗК [5–7] требует тщательного выявления «красных флагов» у всех пациентов с симптомами кишечной диспепсии.

В связи с тем, что ВЗК могут проявляться различными клиническими симптомами, мы постарались включить в оцениваемые признаки наиболее частые и характерные жалобы пациентов по данным клинических руководств [1,2,14].

По результатам нашего исследования были выявлены значимые корреляции с клиничко-лабораторными показателями, которые после дальнейших исследований могут быть использованы в рутинной клинической практике для эффективной дифференциальной диагностики между ЯК, БК и СРК до момента эндоскопического исследования. Так, для разграничения между функциональной и органической патологией имелись значимые корреляции с такими показателями как женский пол, наличие запоров, болевого абдоминального синдрома, снижения массы тела на фоне преимущественного ограничения питания, сопутствующей функциональной патологии, отсутствия аутоиммунных заболеваний у родственников 1-й линии для СРК и повышения ФК, ночных симптомов, диарейного синдрома для ВЗК. Боль в животе являлась, преимущественно, характерным симптомом для СРК, более вероятным в связи с тем, что данный признак является обязательным диагностическим критерием [14].

В свою очередь, для дальнейшей дифференциации между типами ВЗК следует учитывать возраст, наличие перианальных и внекишечных проявлений, лихорадки, хирургического лечения, снижения веса, анемии, повышения СРБ и снижения общего белка, характерных для БК, и примеси крови в стуле,

Таблица 3. Корреляционный анализ клинико-лабораторных показателей
Table 3. Correlation analysis of clinical and laboratory parameters

Показатели	Число пациентов	Болезнь Крона			Язвенный колит			Синдром раздраженного кишечника		
		Коэффициент Спирмана	t(N-2)	p-level	Коэффициент Спирмана	t(N-2)	p-level	Коэффициент Спирмана	t(N-2)	p-level
Пол	712	-0,010099	-0,2691	0,787928	-0,099975	-2,6773	0,00759*	0,12683	3,407	< 0,001*
Возраст	712	-0,197422	-5,36608	< 0,001*	0,021571	0,57491	0,56554	0,204052	5,554	< 0,001*
Запоры	712	-0,143552	-3,86509	< 0,001*	-0,237563	-6,5166	< 0,001*	0,439989	13,0555	< 0,001*
Жидкий стул 1–2 р/сут	712	0,088808	2,37576	0,017777*	-0,125662	-3,3751	< 0,001*	0,041736	1,1131	0,266063
Жидкий стул 3–4 р/сут	712	0,071478	1,90947	0,056604	0,001176	0,03132	0,97502	-0,08423	-2,2523	0,024611*
Жидкий стул ≥ 5 р/сут	712	-0,022625	-0,60302	0,546691	0,250339	6,88987	< 0,001*	-0,26204	-7,2349	< 0,001*
Кровь в стуле	712	-0,152077	-4,09991	< 0,001*	0,560594	18,0385	< 0,001*	-0,46921	-14,1576	< 0,001*
Абдоминальная боль	711	0,007158	0,19061	0,848886	-0,200639	-5,4533	< 0,001*	0,22252	6,0774	< 0,001*
Ночные симптомы	711	0,0752	2,00804	0,045018*	0,085475	2,28431	0,02265*	-0,18551	-5,0269	< 0,001*
Снижение веса	712	0,091214	2,44064	0,014905*	0,029321	0,78161	0,43471	-0,13952	-3,7542	< 0,001*
Снижение веса на фоне диеты	712	-0,110161	-2,95331	0,003248*	-0,091083	-2,4371	0,01505*	0,232604	6,3727	< 0,001*
Отсутствие ВКП	712	-0,272905	-7,5587	< 0,001*	0,020189	0,53806	0,5907	0,293158	8,17042	< 0,001*
Лихорадка	712	0,156293	4,2164	< 0,001*	0,01085	0,28911	0,77258	-0,1937	-5,26093	< 0,001*
Отсутствие ПАП	712	-0,403901	-11,7646	< 0,001*	0,280978	7,80116	< 0,001*	0,144737	3,89767	< 0,001*
Хирургическое лечение	712	0,328751	9,2754	< 0,001*	-0,199131	-5,4144	< 0,001*	-0,15185	-4,09376	< 0,001*
Функциональная патология	712	-0,131001	-3,52097	< 0,001*	-0,103511	-2,773	0,0057*	0,271076	7,50402	< 0,001*
Семейный анамнез аутоиммунных заболеваний	710	0,015435	0,41075	0,681378	0,062023	1,65351	0,09867	-0,08925	-2,38437	0,017371*
Гемоглобин	649	-0,149972	-3,85834	< 0,001*	-0,022671	-0,5768	0,56427	0,219322	5,7179	< 0,001*
Лейкоциты	646	0,035479	0,90092	0,367965	0,188648	4,87489	< 0,001*	-0,28198	-7,4584	< 0,001*
Общий белок	488	-0,097088	-2,15051	0,032007*	-0,009991	-0,2203	0,82576	0,138778	3,0893	0,002121*
СРБ	597	0,275101	6,97974	< 0,001*	0,007887	0,19238	0,84751	-0,3615	-9,4576	< 0,001*
ФК	344	0,217022	4,11143	< 0,001*	0,337025	6,61999	< 0,001*	-0,63566	-15,2279	< 0,001*

* изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

мужской пол и наличие более выраженного диарейного синдрома для ЯК.

Поиск простых и доступных маркеров ведется уже длительное время во всем мире. Так, Danese S., et al. разработали и валидизировали опросник предстествовой вероятности болезни Крона (Red flag score) при дифференциальной диагностике ее с СРК, включившим в себя 21 вопрос [17]. Посредством многофакторного анализа были выделены 8 независимых признаков, значимо коррелирующих с БК и включенных в данный опросник: незаживающий или сложный перианальный свищ, абсцесс или перианальные поражения; родственник 1-й линии с подтвержденным ВЗК; снижение веса за последние 3 месяца (5% от массы тела); хроническая абдоминальная боль (более 3 месяцев); ночная диарея; субфебрилитет в течение 3-х месяцев; отсутствие абдоминальной боли в течение 30–45 минут после приема пищи, особенно овощей; отсутствие императивных позывов [17]. Пациенты, набравшие 8 и более баллов по опроснику, имели наибольшую вероятность выявления БК

по сравнению с популяцией (ОШ 290, 95% ДИ 77–1086), чувствительность и специфичность составили 0,94 (95% ДИ 0,88–0,99) и 0,94 (95% ДИ 0,90–0,97), соответственно [17]. Полученные нами данные схожи с результатами Danese S., et al., однако по результатам нашего исследования, не было выявлено корреляции с наличием отягощенного наследственного анамнеза для БК и болевого абдоминального синдрома.

Серологические маркеры тоже имеют свое место в дифференциации между функциональными расстройствами ЖКТ и ВЗК. Используемые в рутинной практике СРБ и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) являются показателями наличия и тяжести системного воспаления, однако они не являются специфическими для ВЗК и во многих случаях не отражают гистологического воспаления [18]. Фекальный кальпротектин (ФК) является точным маркером воспаления слизистой оболочки кишки и одним из наиболее удобных в связи со своей неинвазивностью [19].

Уровень ФК, который следует использовать для разграничения функциональной и органической

патологии ЖКТ, до сих пор обсуждается: во многих исследованиях указывается, что его значения, характерные для СРК могут составлять от 45 [20] до 188 мкг/г [21]. Однако имеются работы, выявляющие диапазон ФК при СРК 16–294 мкг/г [22], что еще раз указывает на необходимость комплексной оценки клинично-лабораторных показателей пациента. Международный консенсус по стандартизации измерений ФК не пришел к единому мнению по пороговому значению ФК, однако в то же время подчеркивается, что его уровень коррелирует с эндоскопической и гистологической активностью при ВЗК [19]. В нашем исследовании повышением уровня ФК считалось референсное значение лабораторий более 50 мкг/г, и его повышение имело положительную корреляцию с наличием у пациента БК или ЯК.

При проведении корреляционного анализа между лабораторными показателями были получены данные об отрицательной корреляции для уровней гемоглобина и общего белка при БК и о положительной корреляции с уровнями СРБ и ФК. При этом наиболее высокие значения корреляции были отмечены для СРБ и ФК (0,275 и 0,217, соответственно). При ЯК достоверная корреляция была выявлена только для лейкоцитов и ФК (коэффициент корреляции 0,189 и 0,337, соответственно, $p < 0,001$). Значения гемоглобина и общего белка имели обратную корреляцию при значениях $p > 0,05$, что показывает отсутствие достоверности полученных результатов. Повышение уровня СРБ также не показало значимой корреляции ($p = 0,84$).

Необходимо отметить, что диагностика ВЗК требует большого опыта и знания ряда деталей при сборе и оценке анамнеза и лабораторных показателей пациента. Врач, который имел небольшой опыт в ведении пациентов с ВЗК, может не акцентировать внимание на поражение слизистых оболочек или суставной синдром, которые, по нашему мнению, следует относить к дифференциально-диагностическим инструментам при верификации ВЗК. Однако, несмотря на это, одновременно возникает тенденция к увеличению количества «ложно» диагностированных ВЗК, что увеличивает нагрузку на систему здравоохранения ввиду учащения визитов к различным специалистам и неоднократных эндоскопических вмешательств.

Все вышеуказанное показывает, что требуется разработка анкет-опросников или программ, которые уже будут содержать в себе адресные вопросы и помогут врачам выделить фокус-группу пациентов для дообследования, что позволит своевременно диагностировать эти заболевания.

Наше исследование имеет ряд особенностей и ограничений, что следует учитывать при использовании результатов в практической работе. Во-первых, жалобы пациентов оценивались ретроспективно, и качество сбора анамнеза зависело от квалификации

и навыков коммуникации врача. Во-вторых, трудности при расчете выборки пациентов. Так, расчетное число пациентов в Санкт-Петербурге для ЯК составляет 293 чел., для БК — 126 чел. [3,23,24]. Однако рассчитать выборку по СРК для Санкт-Петербурга не представляется возможным, учитывая ограниченность данных по заболеваемости, что дает возможность использовать только «общемировую» выборку. В-третьих, мы не проводили исследования корреляции в зависимости от протяженности патологического процесса (при ЯК и БК), характера течения заболевания при БК (стриктурирующая, пенетрирующая, воспалительная) и СРК (с преобладанием запоров, диарейного синдрома и смешанный вариант), а также выраженности обострения ВЗК. В-четвертых, для валидации полученных данных требуется проведение проспективного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление ВЗК среди пациентов гастроэнтерологического профиля является сложной задачей для многих врачей в связи с невысокой распространенностью и полиморфностью их проявлений, что приводит к установлению диагноза на поздних сроках на фоне развития внекишечных проявлений и осложнений.

В ходе проведенного исследования были выявлены клинично-лабораторные показатели, которые были более характерны для ВЗК и СРК, что может помочь клиницистам своевременно обратить внимание на таких пациентов и направить их на углубленное обследование. На наш взгляд, целесообразно создание и внедрение в практику врачей первичного звена анкет-опросников для выделения фокус-групп пациентов, подозрительных в отношении ВЗК, что позволит в дальнейшем провести их адресное дообследование и обеспечить диагностику ВЗК на ранних стадиях. Представляется, что создание анкет-опросников для ранней диагностики ВЗК будет возможно при проведении проспективного исследования.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования: Расмагина И.А., Бакулин И.Г.

Сбор и обработка материалов: Расмагина И.А., Стамболцян В.Ш.

Статистическая обработка: Машевский Г.А., Шелякина Н.М.

Написание текста: Расмагина И.А.

Редактирование: Бакулин И.Г.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Irina A. Rasmagina, Igor G. Bakulin

Collection and processing of the material: Irina A. Rasmagina, Venera Sh. Stamboltsyan
 Statistical processing: Gleb A. Mashevskiy, Natalya M. Shelyakina
 Writing of the text: Irina A. Rasmagina
 Editing: Igor G. Bakulin

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Расмагина Ирина Алексеевна — аспирант 3-го года обучения по специальности внутренние болезни, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург; ORCID: 0000-0003-3525-3289
 Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург; ORCID: 0000-0002-6151-2021
 Стамболцян Венера Шаеновна — ординатор 2-го года обучения по специальности гастроэнтерология, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург; ORCID: 0000-0002-0134-8856
 Машевский Глеб Алексеевич — кандидат технических наук, доцент кафедры биотехнических систем Санкт-Петербургского государственного

электротехнического университета СПбГЭТУ «ЛЭТИ», г. Санкт-Петербург; ORCID: 0000-0001-9380-9543
 Шелякина Наталья Максимовна — системный аналитик

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Irina A. Rasmagina — postgraduate student of internal diseases, North-Western State Medical university n.a. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg; ORCID: 0000-0003-3525-3289
 Igor G. Bakulin — PhD, professor, head of the department of the propaedeutic of internal diseases, gastroenterology and dietetics n.a. S.M. Riss, North-Western State Medical university n.a. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg; ORCID: 0000-0002-6151-2021
 Verena Sh. Stamboltsyan — resident of the department of the propaedeutic of internal diseases, gastroenterology and dietetics n.a. S.M. Riss, North-Western State Medical university n.a. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg; ORCID: 0000-0002-0134-8856
 Gleb A. Mashevskiy — PhD, assistant professor of the Chair of the Biotechnical Systems of the St. Petersburg State Electrotechnical University “LETI”, Russia, Saint-Petersburg; ORCID: 0000-0001-9380-9543
 Natalya M. Shelyakina — system analyst

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2020;19(2):8–38. doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38)
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36)
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., и соавт. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):66–73. doi: [10.17116/dokgastro2020902166](https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166)
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А., и соавт. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;3(139):4–12. EDN ZRPJFX.
- Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.И., и соавт. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(1):27–35. doi: [10.15690/vramn1219](https://doi.org/10.15690/vramn1219)
- Cantoro L, Di Sabatino A, Papi C, et al. The Time Course of Diagnostic Delay in Inflammatory Bowel Disease Over the Last Sixty Years: An Italian Multicentre Study. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):975–980. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjx041](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx041)
- Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(3):496–505. doi: [10.1002/ibd.21719](https://doi.org/10.1002/ibd.21719)
- Nemakayala DR, Cash BD. Excluding irritable bowel syndrome in the inflammatory bowel disease patient: how far to go? *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(1):58–62. doi: [10.1097/MOG.0000000000000493](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000493)
- Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1474–1482. doi: [10.1038/ajg.2012.260](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.260)
- Lahiff C, Safaie P, Awais A, et al. The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(8):786–794. doi: [10.1111/apt.12262](https://doi.org/10.1111/apt.12262)
- Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(11):2812–2819. doi: [10.1111/j.1572-0241.2002.07027.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.07027.x)
- Бакулин И.Г., Расмагина И.А., Скалинская М.И. Дифференциальная диагностика и прогнозирование течения воспалительных заболеваний кишечника: современные подходы. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2021;13(3):19–30. doi: [10.17816/mechnikov77646](https://doi.org/10.17816/mechnikov77646)
- Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Сказываева Е.В. и соавт. Воспалительные заболевания кишечника: Карманные рекомендации для врачей по ведению пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Москва — Санкт-Петербург: Группа Ремедиум. 2018;80 с. ISBN 978-5-906499-38-7.
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: [10.1053/j.gastro.2016.03.035](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035)
- Fass R, Longstreth GF, Pimentel M, et al. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med*. 2001;161(17):2081–2088. doi: [10.1001/archinte.161.17.2081](https://doi.org/10.1001/archinte.161.17.2081)
- Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel

syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109 Suppl 1:S2–26; quiz S27. doi: [10.1038/ajg.2014.187](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.187)

17. Danese S, Fiorino G, Mary JY, et al. Development of Red Flags Index for Early Referral of Adults with Symptoms and Signs Suggestive of Crohn's Disease: An IOIBD Initiative. *J Crohns Colitis*. 2015;9(8):601–606. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjv067](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv067)

18. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426–431. doi: [10.1136/gut.2005.069476](https://doi.org/10.1136/gut.2005.069476)

19. D'Amico F, Rubin DT, Kotze PG, et al. International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases. *United Eur Gastroenterol J*. 2021;9(4):451–460. doi: [10.1002/ueg2.12069](https://doi.org/10.1002/ueg2.12069)

20. Wang S, Wang Z, Shi H, et al. Faecal calprotectin concentrations in gastrointestinal diseases. *J Int Med Res*. 2013;41(4):1357–1361. doi: [10.1177/0300060513488499](https://doi.org/10.1177/0300060513488499)

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abduganieva D.I., et al. Crohn's disease. Clinical guidelines. *Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38)

2. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abduganieva D.I., et al. Ulcerative colitis. Clinical guidelines. *Koloproktologia*. 2019;18(4):7–36. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36)

3. Knyazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V., et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Dokazatel'naya Gastroenterol*. 2020;9(2):66–73. (In Russ.). doi: [10.17116/dokgastro2020902166](https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166)

4. Knyazev O.V., Shkurko T.V., Fadeeva N.A., et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease. Yesterday, today, tomorrow. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;3(139):4–12. (In Russ.).

5. Maev I.V., Shelygin Yu.A., Skalinskaya M.I., et al. The Pathomorphosis of Inflammatory Bowel Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(1):27–35. (In Russ.).

6. Cantoro L, Di Sabatino A, Papi C, et al. The Time Course of Diagnostic Delay in Inflammatory Bowel Disease Over the Last Sixty Years: An Italian Multicentre Study. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):975–980. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjx041](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx041)

7. Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(3):496–505. doi: [10.1002/ibd.21719](https://doi.org/10.1002/ibd.21719)

8. Nemakayala DR, Cash BD. Excluding irritable bowel syndrome in the inflammatory bowel disease patient: how far to go? *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(1):58–62. doi: [10.1097/MOG.0000000000000493](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000493)

9. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1474–1482. doi: [10.1038/ajg.2012.260](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.260)

10. Lahiff C, Safaie P, Awais A, et al. The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(8):786–794. doi: [10.1111/apt.12262](https://doi.org/10.1111/apt.12262)

11. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(11):2812–2819. doi: [10.1111/j.1572-0241.2002.07027.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.07027.x)

12. Bakulin I.G., Rasmagina I.A., Skalinskaya M.I. Diagnosis and prognosis of inflammatory bowel diseases: modern view. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(3):19–30. (in Russ.). doi: [10.17816/mechnikov77646](https://doi.org/10.17816/mechnikov77646)

13. Bakulin I.G., Avalueva E.B., Skazyvaeva E.V., et al. Vospalitel'nye

21. Jha AK, Chaudhary M, Dayal VM, et al. Optimal cut-off value of fecal calprotectin for the evaluation of ulcerative colitis: An unsolved issue? *JGH Open Open Access J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2(5):207–213. doi: [10.1002/jgh3.12074](https://doi.org/10.1002/jgh3.12074)

22. Carrasco-Labra A, Lytvyn L, Falck-Ytter Y, Surawicz CM, et al. AGA Technical Review on the Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology*. 2019;157(3):859–880. doi: [10.1053/j.gastro.2019.06.014](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.014)

23. Бакулин И.Г., Шкурко Т.В., Парфенов А.И., и соавт. К вопросу о распространенности и заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника в Москве. *Фарматека*. 2016;2(315):69–73.

24. Бакулин И.Г., Жигалова Т.Н., Латариya Э.Л., и соавт. Опыт внедрения Федерального Регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге. *Фарматека*. 2017;5:56–59.

zabolevaniya kishchnika : Karmannye rekomendacii dlya vrachej po vedeniyu pacientov s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishchnika. Moskva — Sankt-Peterburg: Gruppa Remedium. 2018;80 p. ISBN 978-5-906499-38-7. (in Russ.).

14. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: [10.1053/j.gastro.2016.03.035](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035)

15. Fass R, Longstreth GF, Pimentel M, et al. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med*. 2001;161(17):2081–2088. doi: [10.1001/archinte.161.17.2081](https://doi.org/10.1001/archinte.161.17.2081)

16. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109 Suppl 1:S2–26; quiz S27. doi: [10.1038/ajg.2014.187](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.187)

17. Danese S, Fiorino G, Mary JY, et al. Development of Red Flags Index for Early Referral of Adults with Symptoms and Signs Suggestive of Crohn's Disease: An IOIBD Initiative. *J Crohns Colitis*. 2015;9(8):601–606. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjv067](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv067)

18. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426–431. doi: [10.1136/gut.2005.069476](https://doi.org/10.1136/gut.2005.069476)

19. D'Amico F, Rubin DT, Kotze PG, et al. International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases. *United Eur Gastroenterol J*. 2021;9(4):451–460. doi: [10.1002/ueg2.12069](https://doi.org/10.1002/ueg2.12069)

20. Wang S, Wang Z, Shi H, et al. Faecal calprotectin concentrations in gastrointestinal diseases. *J Int Med Res*. 2013;41(4):1357–1361. doi: [10.1177/0300060513488499](https://doi.org/10.1177/0300060513488499)

21. Jha AK, Chaudhary M, Dayal VM, et al. Optimal cut-off value of fecal calprotectin for the evaluation of ulcerative colitis: An unsolved issue? *JGH Open Open Access J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2(5):207–213. doi: [10.1002/jgh3.12074](https://doi.org/10.1002/jgh3.12074)

22. Carrasco-Labra A, Lytvyn L, Falck-Ytter Y, Surawicz CM, et al. AGA Technical Review on the Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology*. 2019;157(3):859–880. doi: [10.1053/j.gastro.2019.06.014](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.014)

23. Bakulin I.G., Shkurko T.V., Parfenov A.I., et al. K voprosu o rasprostranennosti i zabolevaemosti vospalitel'nymi zabolevaniyami kishchnika v Moskve. *Farmateka*. 2016;2(315):69–73. (in Russ.).

24. Bakulin I.G., Zhigalova T.N., Latariya Eh.L., et al. Experience of introduction of the Federal Registry of patients with inflammatory bowel diseases in Saint-Petersburg. *Farmateka*. 2017;5:56–59. (In Russ.).

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-99-107>



Предикторы гормональной зависимости и резистентности у больных язвенным колитом

Тишаева И.А.¹, Князев О.В.^{1,2}, Баранова Т.А.¹, Подольская Д.В.¹, Александров Т.Л.¹, Нанаева Б.А.¹

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы (ш. Энтузиастов, д. 84/1, корп. 4, Москва, 111123, Россия)

РЕЗЮМЕ ЦЕЛЬ: выявление предикторов гормональной зависимости (ГЗ) и гормональной резистентности (ГР) у пациентов с язвенным колитом (ЯК).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: проведено ретроспективное исследование, проанализированы истории болезни 1105 пациентов, проходивших стационарное лечение с 2018 по 2021 гг. Из них 69% пациентов ($n = 762$) получали системную гормональную терапию по поводу ЯК. В соответствии с критериями включения и невключения для дальнейшего статистического анализа отобрана медицинская документация 170 пациентов. В зависимости от гормонального статуса пациентов было выделено три группы: 1-я группа ($n = 56$) с ГЗ, 2-я группа ($n = 56$) с ГР и 3-я группа — контрольная ($n = 58$), кому назначалась системная терапия ГКС без дальнейшего развития ГЗ и ГР.

РЕЗУЛЬТАТЫ: частота развития ГЗ составила 33,9% (259/762), а ГР — 22,04% (168/762). Выявлены следующие предикторы и факторы риска ГЗ: возраст дебюта заболевания < 30 лет (AOR = 0,960; 95% ДИ = 0,928–0,993; $p = 0,019$), стартовая доза преднизолона < 60 мг (AOR = 2,369; 95% ДИ = 1,030–5,441; $p = 0,042$), назначение ≥ 2 курсов системной гормональной терапии в течение года (AOR = 2,988; 95% ДИ = 1,349–6,619; $p = 0,007$), индекс Мейо < 10 баллов (AOR = 0,631; 95% ДИ = 0,492–0,809; $p < 0,001$). При оценке риска развития ГР установлена статистическая значимость при индексе Мейо ≥ 10 баллов (AOR = 2,573; 95% ДИ = 1,094–6,050; $p = 0,030$), уровне альбумина < 37,1 г/л (AOR = 4,571; 95% ДИ = 1,567–13,330; $p = 0,005$), СРБ $\geq 47,1$ мг/л (AOR = 2,641; 95% ДИ = 1,102–6,328; $p = 0,029$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: у пациентов с ЯК рационально прогнозировать индивидуальный ответ на ГКС. При высоком риске развития ГЗ и ГР целесообразно рассматривать раннее назначение генно-инженерной биологической и таргетной терапии, избегая повторного применения ГКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, гормональная зависимость, гормональная резистентность

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тишаева И.А., Князев О.В., Баранова Т.А., Подольская Д.В., Александров Т.Л., Нанаева Б.А. Предикторы гормональной зависимости и резистентности у больных язвенным колитом. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 1, с. 99–107. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-99-107>

Predictors of steroid dependence and resistance in patients with ulcerative colitis

Irina A. Tishaeva¹, Oleg V. Knyazev^{1,2}, Tatiana A. Baranova¹, Darya V. Podolskaya¹, Timofei L. Alexandrov¹, Bella A. Nanaeva¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center (sh. Enthusiasts, 84/1-4, Moscow, 111123, Russia)

ABSTRACT AIM: to detect predictors of steroid dependence (SD) and steroid resistance (SR) in ulcerative colitis (UC).

PATIENTS AND METHODS: a retrospective study was done. The medical documentation of 1,105 patients, who underwent inpatient treatment from 2018 to 2021, were analyzed. Sixty-nine percent of patients ($n = 762$) received systemic steroid therapy for UC. In accordance with inclusion and non-inclusion criteria, the medical documentation of 170 patients was selected for statistical analysis. Depending on the steroid status of patients, three groups were identified: group 1 ($n = 56$) with steroid dependence, group 2 ($n = 56$) with steroid resistance and group 3 — controls ($n = 58$), who got systemic GCS without the further SD and SR.

RESULTS: the incidence of SD was 33.9% (259/762), and SR was 22.04% (168/762). We identified the following predictors and SD risk factors: age of the disease onset < 30 years old (AOR = 0.960; 95% CI = 0.928–0.993;

$p = 0.019$), start dose of prednisolone < 60 mg (AOR = 2.369; 95% CI = 1.030–5.441; $p = 0.042$), prescription of systemic GCS ≥ 2 courses per year (AOR = 2.988, 95% CI = 1.349–6.619, $p = 0.007$), Mayo Index Score < 10 points (AOR = 0.631; 95% CI = 0.492–0.809; $p < 0.001$). The risk of SR statistically significant when Mayo Index Score ≥ 10 points (AOR = 2.573, 95% CI = 1.094–6.050, $p = 0.030$), albumin level < 37.1 g/l (AOR = 4.571; 95% CI = 1.567–13.330; $p = 0.005$), CRP ≥ 47.1 mg/l (AOR = 2.641; 95% CI = 1.102–6.328; $p = 0.029$).

CONCLUSION: it is rational to predict an individual response to GCS in patients with UC. With a high risk of SD and SR, it is advisable to consider early administration of biological and target therapy, avoiding re-prescription of GCS.

KEYWORDS: ulcerative colitis, steroid dependence, steroid resistance

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Tishaeva I.A., Knyazev O.V., Baranova T.A., Podolskaya D.V., Alexandrov T.L., Nanaeva B.A. Predictors of steroid dependence and resistance in patients with ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2023;22(1):99–107. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-99-107>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Тишаева Ирина Алексеевна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адила, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (499) 199-66-19; e-mail: tishaeva_ia@gncr.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Tishaeva I.A., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: tishaeva_ia@gncr.ru

Дата поступления — 30.11.2022

Received — 30.11.2022

После доработки — 20.12.2022

Revised — 20.12.2022

Принято к публикации — 20.02.2023

Accepted for publication — 20.02.2023

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗК — воспалительные заболевания кишечника

ГКС — глюкокортикостероиды

ГР — гормональная резистентность

ГЗ — гормональная зависимость

СРБ — С-реактивный белок

ЯК — язвенный колит

ОКЭД — оптимальная клиническая эффективная доза

ВВЕДЕНИЕ

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) начали широко применяться в терапии язвенного колита (ЯК) с середины XX века [1]. В наши дни, несмотря на появление новых классов лекарственных препаратов для лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), системные ГКС остаются базисной терапией для индукции ремиссии при среднетяжелых, тяжелых и сверхтяжелых формах ЯК. Более 50% пациентов с ЯК в течение жизни проводится хотя бы один курс системной терапии ГКС [2]. Обладая широким спектром фармакологических эффектов, ГКС неизбежно оказывают нежелательное воздействие на каждую из систем организма, в связи с чем их применение в качестве поддерживающей терапии недопустимо. Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям по лечению ЯК, достижение бесстероидной ремиссии является одной из основополагающих целей консервативной терапии, а продолжительность системной гормональной терапии не должна превышать 12 недель [3–5]. Тем не менее, по данным реальной клинической практики, длительность курсов ГКС при ВЗК, в среднем, составляет 13–30 недель, что значительно превышает рекомендуемую

продолжительность [6]. А у 34% пациентов возникает необходимость повторного назначения ГКС в течение года [7].

В оценке эффективности лечения ЯК основным аспектом является клинический, лабораторный и эндоскопический ответ на проводимую системную гормональную терапию.

При описании гормонального статуса выделяют понятия:

- гормональная резистентность (ГР) — отсутствие положительной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей при тяжелой атаке ЯК на фоне применения системных ГКС в дозе, эквивалентной 2 мг/кг преднизолона в сутки, в течение более 7 дней; или в случае среднетяжелой атаки — сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг преднизолона, в течение 14 дней;
- гормональная зависимость (ГЗ) — увеличение активности заболевания при снижении дозы ГКС на фоне достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения; или возникновение рецидива заболевания в течение 3 месяцев после окончания системной гормональной терапии [5].

По данным крупного эпидемиологического исследования ESCAPE, проведенного в Российской Федерации в 2011 г., частота развития ГР при ЯК составила 23%, а ГЗ — 21%, т.е. практически у половины пациентов отмечалось отсутствие или потеря ответа на ГКС [8]. В настоящее время для лечения гормонозависимых и гормонорезистентных форм язвенного колита доступно применение иммуносупрессоров (азатиоприн, меркаптопурин, циклоспорин), генно-инженерной биологической и таргетной терапии [5].

По механизму действия выделяют следующие группы препаратов для лечения ЯК: блокаторы фактора некроза опухоли альфа (инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб), селективный антагонист интегринных рецепторов (ведолизумаб), ингибитор ИЛ12/23 (устекинумаб), модулятор рецепторов сфингозин-1-фосфата (озанимод), а также малые молекулы — ингибиторы JAK-киназа (тофацитиниб и упадацитиниб). Зарубежными и отечественными исследователями на протяжении последних трех десятилетий предпринимаются попытки выявить факторы и разработать критерии, которые могли бы прогнозировать эффективность консервативной терапии и риски колэктомии при ЯК. При этом авторами изучаются клинические, лабораторные, эндоскопические и рентгенологические параметры [9]. Наибольшую распространенность в клинической практике получили «Оксфордский индекс» [10], «Шведский индекс» [11], ACE (Albumin, CRP and Endoscopy) индекс [12], которые, главным образом, оценивают риски колэктомии на фоне системной гормональной терапии при остром тяжелом ЯК.

Примечательно, что многие индексы и критерии [10,11,13] были разработаны в эру добиологической терапии, а дозировки ГКС в проведенных исследованиях отличаются от назначаемых в наши дни. Также стоит отметить, что в литературе имеются ограниченные данные о предикторах формирования ГЗ. Например, Skrzypczak-Zielinska M. [14] с коллегами изучала генетические предикторы ответа на гормональную терапию, и была выявлена ассоциация полиморфизма гена FKBP5 и делеции гена MAPK14 с развитием ГЗ у пациентов с ЯК. В отдельных работах было обнаружено, что позитивность серологического маркера p-ANCA связана с высоким риском развития стероидозависимости [15,16]. Однако применение генетических и серологических маркеров затруднительно в реальной клинической практике в связи с их высокой стоимостью и низкой доступностью. В отечественной литературе опубликована работа, посвященная клиническим предикторам формирования ГЗ. По данным Койновой И.А. с соавторами, ГЗ при ЯК сочетается с частыми рецидивами заболевания, высоким баллом по индексу Мейо и наличием внекишечных проявлений [17].

Некоторые отечественные специалисты в области ВЗК связывают отсутствие ответа на системную гормональную терапию с назначаемыми дозами препарата. По мнению Харитоновой А.Г., одной из причин ГР является назначение низких доз ГКС, недостаточных для купирования воспаления при высокой активности ЯК [18]. Алексеева О.П. с соавторами провели исследование с построением зависимости «доза-эффект» при назначении первого и повторных курсов системной гормональной терапии у пациентов со

среднетяжелой и тяжелой атаками ВЗК. Определена оптимальная клиническая эффективная доза (ОКЭД) преднизолона со статистическими параметрами $50,70 \pm 0,65$ мг ($p = 0,05$) при проведении первого курса терапии. Для повторных курсов преднизолона ОКЭД составила $51,43 \pm 1,55$ ($48,24 \div 54,61$) мг ($p = 0,05$), но эффективность терапии была ниже на 42%, что, по мнению авторов, свидетельствует о недостаточном эффекте проведения повторных курсов системной гормональной терапии в сроки от 3 до 12 месяцев [19].

Учитывая актуальность проблемы, нами было проведено собственное исследование, целью которого явилось выявление предикторов ГЗ и ГР у пациентов с ЯК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Проанализированы истории болезни 1105 пациентов с ЯК, проходивших лечение в условиях гастроэнтерологического отделения в период с 2018 по 2021 гг. Из них 69% пациентов ($n = 762$) в течение жизни проводилась системная гормональная терапия по поводу ЯК, в т.ч. назначались неоднократные курсы ГКС в анамнезе. При анализе историй болезни в большинстве случаев отсутствовала исчерпывающая информация о продолжительности и дозах системных ГКС, которые ранее пациентам назначались в других медицинских учреждениях. В соответствии с критериями включения (установленный диагноз ЯК и назначение системной гормональной терапии в анамнезе) и критериями не включения (возраст < 18 лет, отсутствие в первичной медицинской документации данных о количестве и продолжительности курсов системной гормональной терапии, назначаемых дозах ГКС, отсутствие клинико-лабораторных и эндоскопических данных на момент назначения системной гормональной терапии, а также трансформация основного диагноза в анамнезе) нами была отобрана медицинская документация 170 пациентов для дальнейшей статистической обработки. В зависимости от гормонального статуса пациентов было выделено три группы: 1-я группа ($n = 56$) с ГЗ, 2-я группа ($n = 56$) с ГР и 3-я группа — контрольная ($n = 58$), кому назначалась системная терапия ГКС без дальнейшего развития ГЗ и ГР. В качестве возможных предикторов ГЗ и ГР были проанализированы следующие факторы:

- клинико-демографические (пол, возраст пациента, в т.ч. на момент начала заболевания, наследственность, статус курения, протяженность поражения, наличие внекишечных проявлений, индекс Мейо);

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of the patients

Факторы	ГЗ (n = 56)	ГР (n = 56)	Контроль (n = 58)	p
Пол, абс. (%)				
– мужской	38 (67,9%)	32 (57,1%)	36 (62,1%)	0,504
– женский	18 (32,1%)	24 (42,9%)	22 (37,9%)	0,504
Возраст, лет, Ме (Q1–Q3)	35 (30–43)	36 (30–44)	39 (34–50)	0,03
Течение заболевания, абс. (%)				
– острое	2 (3,6%)	10 (17,9%)	11 (19%)	0,029
– хроническое рецидивирующее	5 (8,9%)	14 (25%)	20 (34,5%)	< 0,001
– хроническое непрерывное	49 (87,5%)	32 (57,1%)	27 (46,5%)	0,005
Протяженность поражения, абс. (%)				
– левостороннее	10 (17,9%)	8 (14,3%)	8 (13,8%)	0,807
– тотальное	46 (82,1%)	48 (85,7%)	50 (86,2%)	0,807
Предшествующая терапия, абс. (%)				
– препараты 5-АСК	27 (27,3%)	31 (31,3%)	41 (41,4%)	0,045
– иммуносупрессоры	23 (41,1%)	8 (14,3%)	9 (15,5%)	< 0,001
– циклоспорин	0 (0%)	1 (1,8%)	0 (0%)	0,359
– биологическая ± иммуносупрессоры	6 (10,7%)	10 (17,9%)	5 (8,6%)	0,423
– без специфической терапии	0 (0%)	6 (10,7%)	3 (5,2%)	0,040
Масса тела, кг, M ± SD	69 ± 16	64 ± 15	70 ± 14	0,122

- лабораторные (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, нейтрофилы палочкоядерные и сегментоядерные, лимфоциты, моноциты, СОЭ, общий белок, альбумин, глобулины, коэффициент альбумин/глобулины, СРБ, фибриноген);
- схемы проводимой системной гормональной терапии (назначение топических ГКС в анамнезе, стартовая доза первого курса ГКС в пересчете на преднизолон, количество курсов системной гормональной терапии в течение года, продолжительность и дозы системной гормональной терапии в течение года, эскалация дозы ГКС).

Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.2.8.4. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Показатели описательной статистики включали: число наблюдений (n), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), границы 95% доверительного интервала (95% ДИ), медиана (Me), нижний и верхний квартили (Q1–Q3). Для описания категориальных данных применялись абсолютные значения с указанием процентных долей. Для сравнения групп по количественному показателю использовали t-критерий Стьюдента, критерий Тьюки, U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, а также критерий Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Проводился поиск статистически значимых различий, критическое значение уровня которых (p) принималось равным 0,05. Для оценки диагностической значимости

количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По нашим данным, частота развития ГЗ среди 762 пациентов, получавших системную гормональную терапию, составила 33,9% (259/762), а ГР — 22,04% (168/762). При сравнении групп по полу, протяженности поражения и массе тела пациентов они были сопоставимы (Табл. 1). Среди пациентов с ГЗ и ГР преобладали лица более молодого возраста по сравнению с контрольной группой (p = 0,03). Для пациентов с ГЗ было характерно хроническое непрерывное течение заболевания (p = 0,005), а острое течение достоверно чаще встречалось у пациентов с ГР и в контрольной группе (p = 0,029). При сравнении групп в зависимости от предшествующей терапии было выявлено, что препараты 5-АСК достоверно чаще назначались пациентам контрольной группы (p = 0,045), иммуносупрессоры — пациентам с ГЗ (p < 0,001), а пациенты с ГР достоверно чаще находились без специфической терапии (p = 0,04), что встречалось, в основном, при остром течении заболевания.

Был проведен регрессионный анализ для выявления предикторов и факторов риска развития ГЗ и ГР. Достоверными факторами риска развития ГЗ (Табл. 2), по нашим данным, являются: возраст пациента < 52 лет, возраст дебюта заболевания < 30 лет, стартовая доза преднизолона < 60 мг, общее число

Таблица 2. Регрессионный анализ для выявления предикторов и факторов риска развития ГЗ
Table 2. Regression analysis to identify predictors and risk factors for the development of steroid dependence

Показатели	ГЗ есть (n = 56)	ГЗ нет (n = 114)	ОР	95% ДИ	p
Мужчины, абс. (%)	38 (67,9%)	68 (59,6%)	1,428	0,728–2,804	0,3
Женщины, абс. (%)	18 (32,1%)	46 (40,4%)	0,7	0,357–1,324	0,3
Возраст пациента, лет, Ме (Q1–Q3)	35 (30,00–43,25)	37 (31,25–48,00)	0,971	0,943–0,999	0,044
Возраст дебюта заболевания, лет, Ме (Q1–Q3)	26 (21,00–32,00)	31 (23,00–41,75)	0,959	0,931–0,989	0,007
Наследственность, абс. (%)	3 (5,7%)	5 (5,1%)	1,094	0,281–4,764	0,905
Статус курильщика, абс. (%)	12 (22,0%)	11 (12,4%)	2,026	0,824–4,983	0,124
Протяженность поражения, абс. (%)					
– левосторонний	10 (17,9%)	16 (14,0%)	1,331	0,561–3,161	0,516
– тотальный	46 (82,1%)	98 (86%)	0,751	0,316–1,782	0,516
Острое течение, абс. (%)	2 (3,6%)	21 (18,4%)	0,164	0,037–0,727	0,017
Внекишечные проявления, абс. (%)	13 (23,2%)	21 (18,4%)	1,339	0,613–2,921	0,464
Стартовая доза преднизолона < 60 мг, абс. (%)	23 (42,6%)	19 (18,4%)	3,280	1,575–6,835	0,002
Общее число курсов ГКС, Ме (Q1–Q3)	2 (2–4)	1 (1–2)	1,537	1,204–1,962	0,001
≥ 2 курсов ГКС в год, абс. (%)	30 (53,6%)	29 (25,4%)	3,382	1,725–6,633	< 0,001
Назначение преднизолона < 1 мг/кг, абс. (%)	22 (39,3%)	23 (20,4%)	2,532	1,251–5,124	0,01
Назначение преднизолона > 2 мг/кг, абс. (%)	4 (7,1%)	12 (10,6%)	0,647	0,199–2,106	0,470
Курс ГКС < 4 нед., абс. (%)	13 (23,2%)	28 (29,8%)	0,713	0,333–1,527	0,383
Курс ГКС > 12 нед., абс. (%)	15 (26,8%)	10 (8,8%)	3,768	1,565–9,070	0,003
Эскалация дозы ГКС, абс. (%)	23 (41,1%)	23 (20,2%)	2,758	1,366–5,562	0,005
Назначение топических ГКС (будесонид ММХ), абс. (%)	10 (17,9%)	16 (14%)	1,331	0,561–3,161	0,516
Индекс Мейо, баллы, Ме (Q1–Q3)	9 (7–9)	10 (8–11)	0,648	0,524–0,802	< 0,001

курсов системной гормональной терапии ≥ 2 в течение жизни, а также назначение ≥ 2 курсов системной гормональной терапии в течение года, индекс Мейо < 10 баллов. Пороговые значения показателей были получены при последовательном построении ROC-кривой в точке cut-off, которым соответствовало наивысшее значение индекса Юдена. Назначение преднизолона в дозе < 1 мг/кг и продолжительностью > 12 нед. достоверно влияло на развитие ГЗ. Также было получено, что эскалация дозы ГКС в анамнезе демонстрирует статистическую значимость в формировании ГЗ.

При проведении многофакторного анализа были выявлены следующие предикторы и факторы риска развития ГЗ:

- возраст начала заболевания < 30 лет (COR = 0,960; 95% ДИ = 0,931–0,990; p = 0,010, AOR = 0,960; 95% ДИ = 0,928–0,993; p = 0,019);
- стартовая доза преднизолона < 60 мг (COR = 2,924; 95% ДИ = 1,387–6,160; p = 0,005, AOR = 2,369; 95% ДИ = 1,030–5,441; p = 0,042);
- назначение ≥ 2 курсов ГКС в течение года (COR = 3,663; 95% ДИ = 1,790–7,493; p < 0,001; AOR = 2,988; 95% ДИ = 1,349–6,619; p = 0,007);
- индекс Мейо < 10 баллов (COR = 0,645; 95% ДИ = 0,517–0,804; p < 0,001; AOR = 0,631; 95% ДИ = 0,492–0,809; p < 0,001).

Было выявлено, что пол, протяженность поражения, наследственность, статус курения, внекишечные проявления, назначение топических ГКС в анамнезе не связаны с развитием ГЗ.

При оценке риска развития ГР (Табл. 3) нами была установлена статистическая значимость при индексе Мейо ≥ 10 баллов. Пороговое значение показателя было получено при построении ROC-кривой в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена. Выявлено, что продолжительность системной гормональной терапии < 4 нед. является фактором риска развития ГР. Однако это объясняется тем фактом, что 48,2% (n = 27) пациентов с ГР были прооперированы, в связи с чем терапия ГКС была прекращена досрочно.

Другие клинико-демографические факторы, а также схемы проводимой системной гормональной терапии достоверно не влияли на развитие ГР.

При регрессионном анализе лабораторных показателей (Табл. 4) было выявлено, что уровень альбумина, а также уровень воспалительных маркеров (СРБ и фибриноген) достоверно влияют на развитие ГР.

С помощью построения ROC-кривых, были выявлены пороговые значения лабораторных показателей: альбумин (< 37,1 г/л), СРБ (≥ 47,1 мг/л), фибриноген (≥ 3,4 г/л).

При проведении многофакторного анализа были выявлены следующие предикторы и факторы риска развития ГР:

- индекс Мейо ≥ 10 баллов (COR = 3,391; 95% ДИ = 1,556–7,389; p = 0,002; AOR = 2,573; 95% ДИ = 1,094–6,050; p = 0,030);
- альбумин < 37,1 г/л (COR = 5,320; 95% ДИ = 1,904–14,865; p = 0,001; AOR = 4,571; 95% ДИ = 1,567–13,330; p = 0,005);

Таблица 3. Регрессионный анализ для выявления предикторов и факторов риска развития ГР
Table 3. Regression analysis to identify laboratory predictors and risk factors for steroid dependence and steroid resistance

Показатели	ГР есть (n = 56)	ГР нет (n = 114)	ОР	95% ДИ	p
Мужчины, абс. (%)	32 (57,1%)	74 (64,9%)	0,721	0,375–1,387	0,327
Женщины, абс. (%)	24 (42,9%)	40 (35,1%)	1,387	0,721–2,670	0,327
Возраст пациента, лет, Ме (Q1–Q3)	36 (30,00–44,00)	37 (32,00–47,75)	0,993	0,966–1,019	0,585
Возраст дебюта заболевания, лет, Ме (Q1–Q3)	27 (22,75–35,25)	28,5 (22,25–41,75)	0,995	0,969–1,021	0,689
Наследственность, абс. (%)	2 (4,1%)	6 (5,8%)	0,688	0,134–3,540	0,654
Статус курильщика, абс. (%)	5 (11,4%)	18 (20,5%)	0,499	0,172–1,446	0,2
Протяженность поражения, абс. (%)					
– левосторонний	8 (14,3%)	18 (15,8%)	0,889	0,361–2,190	0,798
– тотальный	48 (85,7%)	96 (84,2%)	1,125	0,457–2,773	0,798
Острое течение, абс. (%)	10 (17,9%)	13 (11,4%)	1,698	0,690–4,133	0,251
Внекишечные проявления, абс. (%)	9 (16,1%)	25 (21,9%)	0,682	0,294–1,579	0,371
Стартовая доза преднизолона < 60 мг, абс. (%)	9 (18,8%)	33 (30,3%)	0,531	0,231–1,221	0,136
Общее число курсов ГКС, Ме (Q1–Q3)	2 (1–3)	2 (1–3)	0,928	0,780–1,105	0,401
≥ 2 курсов ГКС в год, абс. (%)	17 (30,4%)	42 (36,8%)	0,747	0,377–1,483	0,405
Назначение преднизолона < 1 мг/кг, абс. (%)	10 (18,2%)	45 (39,5%)	0,502	0,227–1,107	0,088
Назначение преднизолона > 2 мг/кг, абс. (%)	6 (10,9%)	10 (8,8%)	1,273	0,438–3,702	0,657
Курс ГКС < 4 нед., абс. (%)	25 (45,5%)	16 (16,8%)	4,114	1,933–8,758	< 0,001
Курс ГКС > 12 нед., абс. (%)	5 (9,1%)	20 (17,5%)	0,470	0,166–1,327	0,154
Эскалация дозы ГКС, абс. (%)	20 (35,7%)	26 (22,8%)	1,880	0,933–3,789	0,077
Назначение топических ГКС (будесонид ММХ), абс. (%)	5 (8,9%)	21 (18,4%)	0,434	0,154–1,220	0,114
Индекс Мейо, баллы, Ме (Q1–Q3)	10 (9–11)	9 (8–10)	1,717	1,339–2,201	< 0,001

Таблица 4. Регрессионный анализ для выявления лабораторных факторов риска и предикторов развития ГЗ и ГР
Table 4. Regression analysis to identify laboratory predictors and risk factors for the development of steroid dependence and steroid resistance

Показатель	ГЗ (n = 56)	ГР (n = 56)	Контроль (n = 58)	p
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,42 ± 0,76	3,98 ± 0,77	4,33 ± 0,60	0,012
Гемоглобин, г/л	111,92 ± 24,92	108,19 ± 23,71	116,87 ± 22,91	0,197
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	339,00 (275,20–416,50)	382,00 (303,00–507,65)	378,50 (298,35–450,93)	0,164
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	9,00 (6,84–12,50)	9,26 (6,83–12,50)	9,90 (7,51–12,80)	0,636
Нейтрофилы палочкоядерные, $\times 10^9$ /л	0,18 (0,10–0,41)	0,19 (0,08–0,40)	0,23 (0,11–0,36)	0,859
Нейтрофилы сегментоядерные, $\times 10^9$ /л	5,66 (4,22–9,14)	6,50 (4,73–9,15)	6,73 (4,56–8,63)	0,532
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,73 (1,18–2,38)	1,41 (1,12–2,04)	1,97 (1,34–2,55)	0,182
Моноциты, $\times 10^9$ /л	0,60 (0,42–0,69)	0,47 (0,34–0,80)	0,65 (0,36–0,91)	0,718
СО ₂ , мм/час	22,00 (11,50–32,00)	23,00 (14,00–43,00)	23,00 (14,00–32,00)	0,463
Общий белок, г/л	65,43 ± 7,96	63,25 ± 7,53	65,61 ± 7,17	0,243
Альбумин, г/л	37,00 (34,00–40,00)	34,00 (30,00–36,00)	36,00 (32,00–41,00)	0,005
Глобулины, г/л	30,44 ± 5,99	30,83 ± 4,68	29,28 ± 6,13	0,607
Коэффициент альбумин/глобулин	1,24 (0,98–1,39)	1,11 (0,95–1,26)	1,25 (1,06–1,48)	0,133
СРБ, мг/л	11,75 (4,83–31,98)	51,30 (11,60–89,00)	14,90 (5,00–40,30)	0,014
Фибриноген, г/л	3,10 (2,70–4,00)	3,81 (3,25–4,60)	3,5 (3,00–4,10)	0,019

– СРБ ≥ 47,1 мг/л (COR = 4,014; 95% ДИ = 1,800–8,953; p = 0,001; AOR = 2,641; 95% ДИ = 1,102–6,328; p = 0,029).

ОБСУЖДЕНИЕ

Отечественными и зарубежными авторами активно обсуждаются предикторы агрессивного течения ЯК и риска колэктомии [5,20–24]. В своей работе мы не ставили целью оценить предикторы колэктомии

при ЯК, остановившись на предикторах и факторах риска развития ГЗ и ГР.

Полученные нами данные о рисках развития ГЗ при дебюте заболевания в возрасте < 30 лет соотносятся с результатами Reinisch W., продемонстрировавшим, что возраст ≤ 40 лет на момент установления диагноза ассоциирован с более тяжелым течением заболевания и короткими периодами ремиссии [20].

Проведение неадекватных курсов системной гормональной терапии достоверно влияет на развитие

ГЗ. В отечественных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ЯК [5] строго регламентированы дозы преднизолона и продолжительность курсов системной гормональной терапии. При рецидиве ЯК, требующего повторного назначения ГКС в течение года и менее, рекомендовано одновременно с ГКС назначать иммуносупрессоры (азатиоприн или меркаптопурин). По нашим данным, проведение ≥ 2 курсов ГКС в течение года с высокой достоверностью влияет на развитие ГЗ, что подтверждает необходимость назначения иммуносупрессивной терапии при проведении второго курса ГКС в течение года. При обострении ЯК после проведенных в течение года двух и более курсов системных ГКС, необходимо рассматривать вопрос о назначении биологической или таргетной терапии. Исходное назначение низких доз преднизолона (< 60 мг), а также последующая эскалация дозы способствуют формированию ГЗ, в связи с чем целесообразно рекомендовать пациентам не только с тяжелой атакой ЯК, но и со среднетяжелой атакой госпитализацию в стационар для назначения адекватной дозы преднизолона в соответствии с клиническими рекомендациями.

Лабораторные показатели (уровень альбумина и СРБ), а также клинико-эндоскопический индекс Мейо могут рутинно применяться в клинической практике для оценки риска развития ГР, позволяя врачу с первых дней лечения иметь настороженность в отношении неэффективности гормональной терапии. Целесообразно данной категории пациентов с первых дней госпитализации проводить специфическое обследование (Диаскин-тест, квантифероновый тест, T-SPOT) для исключения туберкулезной инфекции с целью своевременного назначения генно-инженерной биологической и таргетной терапии при развитии ГР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эпоху персонифицированной медицины рационально прогнозировать индивидуальный ответ на ГКС. Выявлены предикторы высокого риска развития ГЗ и ГР у пациентов с язвенным колитом, которые могут быть использованы в клинической работе. У данной категории больных целесообразно рассматривать раннее назначение генно-инженерной биологической и таргетной терапии, избегая повторного применения ГКС.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Тишаева И.А., Князев О.В.*

Сбор и обработка материалов: *Тишаева И.А., Баранова Т.А., Подольская Д.В., Александров Т.Л.*
Статистическая обработка: *Тишаева И.А.*
Написание текста: *Тишаева И.А.*
Редактирование: *Нанаева Б.А., Князев О.В.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Irina A. Tishaeva, Oleg V. Knyazev*
Collection and processing of the material: *Irina A. Tishaeva, Tatiana A. Baranova, Darya V. Podolskaya, Timofei L. Alexandrov*
Statistical processing: *Irina A. Tishaeva*
Writing of the text: *Irina A. Tishaeva*
Editing: *Bella A. Nanaeva, Oleg V. Knyazev*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тишаева Ирина Алексеевна — младший научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-2323-1883

Князев Олег Владимирович — д.м.н., зав. отделением воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», профессор научно-образовательного отдела ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-7250-0977

Баранова Татьяна Алексеевна — врач-гастроэнтеролог отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-2013-8798

Подольская Дарья Владимировна — врач-гастроэнтеролог консультативной поликлиники ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-5694-1051

Александров Тимофей Леонидович — младший научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-8803-7566

Нанаева Бэлла Александровна — к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-1697-4670

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Irina A. Tishaeva — 0000-0003-2323-1883
Oleg V. Knyazev — 0000-0001-7250-0977
Tatiana A. Baranova — 0000-0003-2013-8798
Darya V. Podolskaya — 0000-0001-5694-1051
Timofei L. Alexandrov — 0000-0002-8803-7566
Bella A. Nanaeva — 0000-0003-1697-4670

ЛИТЕРАТУРА

1. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British medical journal*. 1955;2(4947):1041–8. doi: [10.1136/bmj.2.4947.1041](https://doi.org/10.1136/bmj.2.4947.1041)
2. Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(3):343–356.e3. doi: [10.1016/j.cgh.2017.06.016](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.016)
3. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114:384–413. doi: [10.14309/ajg.000000000000152](https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000152)
4. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022;16(1):2–17. doi: [10.1093/ecco-jcc/ijab178](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijab178)
5. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колoproктология*. 2019;18(4):7–36. doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36)
6. Князев О.В., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., и соавт. Реальная практика лекарственной терапии среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные результаты исследования INTENT. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(7):443–454. doi: [10.18786/2072-0505-2021-49-061](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-061)
7. Халиф И.Л., Нанаева Б.А., Головенко А.О., и соавт. Отдаленные результаты консервативного лечения больных с тяжелым обострением язвенного колита. *Терапевтический архив*. 2015;87(2):34–38. doi: [10.17116/terarkh201587234-38](https://doi.org/10.17116/terarkh201587234-38)
8. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., и соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445–463. doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463)
9. Gupta V, Mohsen W, Chapman TP, et al. Predicting Outcome in Acute Severe Colitis-Controversies in Clinical Practice in 2021. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;15(7):1211–1221. doi: [10.1093/ecco-jcc/ijaa265](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijaa265)
10. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905–10. doi: [10.1136/gut.38.6.905](https://doi.org/10.1136/gut.38.6.905)
11. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1998;10:831–5. doi: [10.1097/00042737-199810000-00003](https://doi.org/10.1097/00042737-199810000-00003)
12. Grant RK, Jones GR, Plevris N, et al. The ACE [Albumin, CRP and Endoscopy] index in acute colitis: a simple clinical index on admission that predicts outcome in patients with acute ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2021;27(4):451–457. doi: [10.1093/ibd/izaa088](https://doi.org/10.1093/ibd/izaa088)
13. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2004;19:1079–87. doi: [10.1111/j.1365-2036.2004.01945.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01945.x)
14. Skrzypczak-Zielinska M, Gabryel M, Marszalek D, et al. NGS study of glucocorticoid response genes in inflammatory bowel disease patients. *Archives of Medical Science*. 2019;17(2):417–433. doi: [10.5114/aoms.2019.84470](https://doi.org/10.5114/aoms.2019.84470)
15. Chen Y, Cui W, Li X, et al. Interaction between commensal bacteria, immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:761981. doi: [10.3389/fimmu.2021.761981](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.761981)
16. Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В. Современные представления о механизмах развития и предикторах тяжести язвенного колита. *Доктор.Ру*. 2022;21(2):34–39. doi: [10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39](https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39)
17. Койнова И.А., Белобородова Е.В., Бурковская В.А., с соавт. Особенности клинического течения воспалительных заболеваний кишечника во взаимосвязи с факторами внешней и внутренней среды. *Практическая медицина*. 2020;18(4):75–81. doi: [10.32000/2072-1757-2020-4-75-81](https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-4-75-81)
18. Харитонов А.Г., Щукина О.Б., Кондрашина Э.А. Гормональная резистентность при воспалительных заболеваниях кишечника. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6):734–743. doi: [10.18786/2072-0505-2016-44-6-734-743](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-734-743)
19. Алексеева О.П., Криштопенко С.В., Алексеева А.А. Использование зависимости «доза — эффект» для подбора оптимальных доз системных кортикостероидов в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(5):18–25. doi: [10.22416/1382-4376-2020-30-5-18-25](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-18-25)
20. Reinisch W, Reinink AR, Higgins PD. Factors Associated With Poor Outcomes in Adults With Newly Diagnosed Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015 Apr;13(4):635–42. doi: [10.1016/j.cgh.2014.03.037](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.037)
21. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 Apr;158(5):1450–61. doi: [10.1053/j.gastro.2020.01.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006)
22. Dias CC, Rodrigues PP, da CostaPereira A, et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015 Feb;9(2):156–63. doi: [10.1093/ecco-jcc/iju016](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/iju016)
23. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., и соавт. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. *Современная ревматология*. 2020;14(3):7–18. doi: [10.14412/1996-7012-2020-3-7-18](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-7-18)
24. Ачкасов С.И., Шапина М.В., Веселов В.В., и соавт. Предикторы колэктомии у пациентов со сверхтяжелым язвенным колитом. *Колoproктология*. 2020;19(3):37–48. doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48)

REFERENCES

1. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British medical journal*. 1955;2(4947):1041–8. doi: [10.1136/bmj.2.4947.1041](https://doi.org/10.1136/bmj.2.4947.1041)
2. Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(3):343–356.e3. doi: [10.1016/j.cgh.2017.06.016](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.016)
3. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114:384–413. doi: [10.14309/ajg.000000000000152](https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000152)
4. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022;16(1):2–17. doi: [10.1093/ecco-jcc/ijab178](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijab178)
5. Ivashkin V.T., Sheligin Yu.A., Khalif I.L., et al. Project: Clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis.

- Koloproktologia*. 2019;18(4):7–36. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36)
6. Knyazev O.V., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., et al. Real world practice of medical treatment for moderate and severe inflammatory bowel diseases in Russian Federation, Republic of Belarus and Republic of Kazakhstan: intermediate results of the INTENT study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(7):443–454. (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2021-49-061](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-061)
 7. Khalif I.L., Nanaeva B.A., Golovenko A.O., et al. Long-term results of conservative treatment of patients with severe exacerbation of ulcerative colitis. *Terapevticheskii Arhiv*. 2015;87(2):34–38. (in Russ.). doi: [10.17116/terarkh201587234-38](https://doi.org/10.17116/terarkh201587234-38)
 8. Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alexeeva O.P., et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–463. (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463)
 9. Gupta V, Mohsen W, Chapman TP, et al. Predicting Outcome in Acute Severe Colitis-Controversies in Clinical Practice in 2021. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;15(7):1211–1221. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjaa265](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa265)
 10. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905–10. doi: [10.1136/gut.38.6.905](https://doi.org/10.1136/gut.38.6.905)
 11. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1998;10:831–5. doi: [10.1097/00042737-199810000-00003](https://doi.org/10.1097/00042737-199810000-00003)
 12. Grant RK, Jones GR, Plevris N, et al. The ACE [Albumin, CRP and Endoscopy] index in acute colitis: a simple clinical index on admission that predicts outcome in patients with acute ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2021;27(4):451–457. doi: [10.1093/ibd/izaa088](https://doi.org/10.1093/ibd/izaa088)
 13. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2004;19:1079–87. doi: [10.1111/j.1365-2036.2004.01945.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01945.x)
 14. Skrzypczak-Zielinska M, Gabryel M, Marszalek D, et al. NGS study of glucocorticoid response genes in inflammatory bowel disease patients. *Archives of Medical Science*. 2019;17(2):417–433. doi: [10.5114/aoms.2019.84470](https://doi.org/10.5114/aoms.2019.84470)
 15. Chen Y, Cui W, Li X, et al. Interaction between commensal bacteria, immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:761981. doi: [10.3389/fimmu.2021.761981](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.761981)
 16. Bolotova E.V., Yumukyan K.A., Dudnikova A.V. Modern Idea of the Mechanisms of Development and Predictors of Ulcerative Colitis Severity. *Doctor.Ru*. 2022;21(2):34–39. (in Russ.). doi: [10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39](https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39)
 17. Koynova I.A., Beloborodova E.V., Burkovskaya V.A., et al. Features of clinical course of inflammatory bowel disease in connection with external and internal environment factors. *Practical medicine*. 2020;18(4):75–81. (in Russ.). doi: [10.32000/2072-1757-2020-4-75-81](https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-4-75-81)
 18. Haritonov A.G., Shchukina O.B., Kondrashina E.A. Steroid resistance in inflammatory bowel disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):734–743. (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2016-44-6-734-743](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-734-743)
 19. Alekseeva O.P., Krishtopenko S.V., Alekseeva A.A. Using Dose-Effect Relationship for Optimising Systemic Corticosteroid Dosage in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(5):18–25. (in Russ.). doi: [10.22416/1382-4376-2020-30-5-18-25](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-18-25)
 20. Reinisch W, Reinink AR, Higgins PD. Factors Associated With Poor Outcomes in Adults With Newly Diagnosed Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015 Apr;13(4):635–42. doi: [10.1016/j.cgh.2014.03.037](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.037)
 21. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al; AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 Apr;158(5):1450–61. doi: [10.1053/j.gastro.2020.01.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006)
 22. Dias CC, Rodrigues PP, da CostaPereira A, et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015 Feb;9(2):156–63. doi: [10.1093/ecco-jcc/jju016](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju016)
 23. Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., et al. Early prescription of biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An expert's opinion. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):7–18. (in Russ.). doi: [10.14412/1996-7012-2020-3-7-18](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-7-18)
 24. Achkasov S.I., Shapina M.V., Veselov V.V., et al. Predictors of colectomy in patients with «extremely severe» ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2020;19(3):37–48. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-108-116>



Клинико-эпидемиологические аспекты язвенного колита в Иркутской области

Чашкова Е.Ю.^{1,2}, Коротаева Н.С.^{1,2}, Пак В.Е.^{2,3}, Григорьев Е.Г.^{1,3}, Шедоева Л.Р.^{1,2}, Тунгусова Н.В.²

¹ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ул. Борцов Революции, д. 1, г. Иркутск, 664003, Россия)

²ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница» (мкр. Юбилейный, д. 100, г. Иркутск, 664049, Россия)

³ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (ул. Красного Восстания, д. 1, г. Иркутск, 664003, Россия)

РЕЗЮМЕ ЦЕЛЬ: изучить социально-демографические, клинико-эпидемиологические показатели и характеристики пациентов с язвенным колитом в Иркутской области.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в период с 01.01.2006 по 31.12.2019 гг. в базе данных Центра воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) г. Иркутска зарегистрировано 1122 пациента. Исследование основано на проспективном и ретроспективном анализе результатов наблюдения, обследования и лечения пациентов в разные периоды болезни (острая атака, хроническое течение, ремиссия). Статистический анализ выполнен согласно принципам Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE).

РЕЗУЛЬТАТЫ: заболеваемость ВЗК в Иркутской области за предыдущие 14 лет возросла в 2,7 раза, язвенным колитом (ЯК) — в 3,1 раза и составила 3,91 человеко-лет на 100 000 населения; распространенность ЯК — 68,5 на 100 000 населения. Ежегодный прирост новых случаев заболевания — $46,6 \pm 8,2$ случая. Преобладали пациенты с тотальным поражением толстой кишки (68,4%), средне-тяжелым течением ЯК (46,9%). В структуре внекишечных проявлений (13,6%) чаще наблюдали поражение кожного покрова (40,7%). Дефицит массы тела наблюдали в 9,9% случаев у женщин и в 5,1% — у мужчин. Необходимость в оперативном лечении составила 1,4/100 пациенто-лет (период наблюдения — 7049,5 пациенто-лет; $n = 1122$). В 76,3% случаев пациенты оперированы в экстренном и срочном порядке. Послеоперационная летальность составила 1,03/100 пациенто-лет (экспозиция — 291,6 лет; $n = 3$). Общая летальность за весь период наблюдения составила 1,8% — 0,34/100 пациенто-лет (экспозиция наблюдения — 4440,8 лет)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: представлены объективные эпидемиологические характеристики, особенности клинического течения и варианты лечения пациентов с язвенным колитом в долгосрочном наблюдении в Иркутской области. Результаты подобных исследований в масштабе страны могут служить платформой для дальнейших научных исследований и планирования социально-экономических программ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, заболеваемость, распространенность, консервативная терапия, хирургическое лечение

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чашкова Е.Ю., Коротаева Н.С., Пак В.Е., Григорьев Е.Г., Шедоева Л.Р., Тунгусова Н.В. Клинико-эпидемиологические аспекты язвенного колита в Иркутской области. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 1, с. 108–116. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-108-116>

Clinical and epidemiological aspects of ulcerative colitis in the Irkutsk region

Elena Yu. Chashkova^{1,2}, Natalia S. Korotaeva^{1,2}, Vladislav E. Pak^{2,3}, Evgeny G. Grigoryev^{1,3}, Liudmila R. Shedoeva^{1,2}, Natalia V. Tungusova²

¹Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii st., 1, Irkutsk, 664003, Russia)

²Irkutsk Regional Clinical Hospital (Yubileyniy, 100, Irkutsk, 664049, Russia)

³Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya st., 1, Irkutsk, 664003, Russia)

ABSTRACT AIM: to study sociodemographic, clinical and epidemiological features in patients with ulcerative colitis in the Irkutsk region (Russia).

PATIENTS AND METHODS: the database of the Irkutsk IBD Center included 1,122 patients with ulcerative colitis (UC)

registered from 01.01.2006 to 31.12.2019. The study is retrospective with a focus on the results of follow-up, check up and treatment in different periods of their disease (acute attack, chronic course, remission). Statistical analysis was performed according to the principles of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

RESULTS: the incidence of inflammatory bowel disease in the Irkutsk Oblast over the previous 14 years has increased by 2.7 times, of ulcerative colitis — by 3.1 times and was 3.91 person-years per 100,000 population. The prevalence of UC was 68.5 per 100,000 population. The annual increase in new UC cases was 46.6 ± 8.2 . Most patients had total lesion (68.4%) and moderate-to-severe disease (46.9%). Extra-intestinal manifestations (13.6%) were represented by skin lesions (40.7%). Body weight deficiency occurred in 9.9% in females and in 5.1% in males. The probability of colectomy was 1.4/100 patient-years (follow-up period was 7049.5 patient-years; $n = 1122$). Patients underwent urgent operations in 76.3%. Postoperative mortality was 1.03/100 patient-years (exposition time — 291.6 years, $n = 3$). Total mortality for the entire follow-up period was 1.8% — 0.34/100 patient-years (exposition time — 4440.8 years).

CONCLUSION: objective epidemiological data, clinical features and treatment options for patients with ulcerative colitis in long-term follow-up in the Irkutsk Oblast are presented. The results of such studies on a national scale can serve as a platform for further scientific research and planning of socio-economic programs.

KEYWORDS: ulcerative colitis, incidence, prevalence, non-surgical treatment, surgical treatment

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Chashkova E.Yu., Korotaeva N.S., Pak V.E., Grigoryev E.G., Shedoeva L.R., Tungusova N.V. Clinical and epidemiological aspects of ulcerative colitis in the Irkutsk region. *Koloproktologiya*. 2023;22(1):108–116. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-108-116>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Чашкова Елена Юрьевна, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», ул. Борцов Революции, д. 1, Иркутск, 664003, Россия; тел.: +7 (902) 515-54-16; e-mail: eyuchibd@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Elena Yu. Chashkova, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Bortsov Revolyutsii st., 1, Irkutsk, 664003, Russian Federation; phone: +7 (902) 515-54-16; e-mail: eyuchibd@gmail.com

Дата поступления — 09.12.2022
Received — 09.12.2022

После доработки — 20.12.2022
Revised — 20.12.2022

Принято к публикации — 20.02.2023
Accepted for publication — 20.02.2023

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) относится к хроническим воспалительным заболеваниям кишечника неясной этиологии с поражением толстой кишки и предполагаемыми многофакторными триггерными составляющими с неадекватным иммунным ответом у генетически предрасположенных лиц [1]. Ежегодная заболеваемость ЯК варьирует и наблюдается в диапазоне 8,8–23,1 на 100 000 пациенто-лет в странах Северной Америки; 0,6–44,0 в Европе и 7,3–17,4 в Океании [2]. В XXI веке заболеваемость ЯК в развитых западных странах стабилизировалась, в то же время с девяностых годов XX века, согласно ежегодному анализу, отмечен прирост заболеваемости в странах Азии, Африки, Южной Америки и Бразилии на 14,9% [10,4–19,6], в Тайване — на 4,8% [1,8–8,0]) [1,2]. В Китае в 2000 г. диагноз ЯК выявили у 10 000 пациентов, а в 2010 г. диагноз воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) зафиксировали уже у 266 394 [3]. В целом, первый пик заболеваемости приходится на возрастную группу 20–40 лет, а второй — после 60 лет, с одинаковым гендерным распределением [2]. Отмечено, что в развивающихся странах, ЯК является более распространенным заболеванием, чем болезнь Крона (БК). В Индии зарегистрирована заболеваемость ЯК 6,02 на 100 000 населения, что намного

ниже, чем в США (8,8 на 100 000) и Швеции (20,0 на 100 000). В многочисленных исследованиях показано преобладание среди пациентов с ЯК городского населения [4,5]. Обращает на себя внимание существующий в мире разброс данных по заболеваемости (0,4–44,5 на 100 000 населения) и распространенности ЯК (от 1,5 до 505,0 на 100 000 населения) внутри и между географическими регионами, достигая максимальных показателей в странах Скандинавии, Северной Америке, Канаде, Израиле. Ожидается, что распространенность ВЗК будет продолжать расти в государствах с высоким уровнем дохода, а также, вероятно, ускорится в развивающихся странах. Отчасти это связано с растущим числом случаев ЯК в пожилом возрасте и старением пациентов, а также снижением смертности на фоне внедрения в практику генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) и изменением парадигмы как медикаментозного, так и оперативного лечения [6–8].

Показатели летальности и смертности при ЯК находятся в широком разбросе значений и зависят от социально-экономического уровня репортирующей страны. Согласно метаанализу, проведенному в 2007 г. Jess T., et al., среди пациентов с ЯК, средний процент смертей составил 17 (11; 30)%. В этой подгруппе пациентов наиболее частыми причинами смерти оказались колоректальный рак (КРР) — 37% (24; 44) и хирургические или послеоперационные

осложнения — 44% (17; 100). Другие, указанные авторами причины, были связаны с тяжелым течением заболевания (токсический мегаколон, перфорация кишечника, мезентериальный тромбоз, вторичный инфаркт миокарда на фоне анемии и терминальная стадия заболевания печени вследствие первичного склерозирующего холангита) [9].

Количество популяционных исследований ЯК в Восточной Европе, в том числе в Российской Федерации, ограничено. Показатели распространенности ЯК в России складываются из результатов единичных эпидемиологических исследований и данных регистров отдельных учреждений здравоохранения [10]. По данным Минздрава России, прирост ЯК с 2012 по 2015 гг. составил 31,7%. Согласно опубликованным данным из ведущих центров ВЗК, распространенность ЯК в Московской области составляет 19,3 на 100 000 населения; 40,0 в республике Татарстан; 49,0 — в Новосибирской области; 22,0 на 100 000 взрослого населения — в Челябинской области [11–13].

ЦЕЛЬ

Цель настоящего исследования — изучить клинко-эпидемиологические показатели и социально-демографические характеристики пациентов, страдающих язвенным колитом, проживающих на территории Иркутской области и г. Иркутска.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Иркутская область расположена в юго-восточной части Сибирского федерального округа, площадь территории составляет 774,8 тыс. кв. км. На западе область граничит с Красноярским краем, на северо-востоке — с Республикой Саха (Якутия), на востоке — с Забайкальским краем, на востоке и юге — с Республикой Бурятия, на юго-западе — с Республикой Тыва. Численность населения области по состоянию на 2021 г. составила 2 375 640 человек. 78,8% населения области проживает в городской местности. Плотность населения низкая — 3,07 чел./км². В связи с научными исследованиями, проводившимися в ВСФ СО РАМН (ныне — ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ)), на базе Иркутской областной клинической больницы (ГБУЗ ИОКБ), с 1996 года все пациенты города и области с установленным или предполагаемым диагнозом воспалительного заболевания кишечника, направлялись в поликлиническое звено на специально выделенный прием колопроктолога. Приказом главного врача ГБУЗ ИОКБ от 01.03.2006 на функциональной

основе организован кабинет ВЗК. К этому времени была создана отдельная регистратура для пациентов с ВЗК, разработана внутренняя документация, создана электронная единая база данных пациентов. Это позволило авторам провести анализ заболеваемости, распространенности, особенностей клинических проявлений ВЗК в долгосрочном наблюдении. Настоящее исследование основано на проспективном и ретроспективном анализе результатов наблюдения, обследования и лечения пациентов с установленным диагнозом «язвенный колит» в разные периоды болезни (острая атака, хроническое течение, ремиссия) [14]. Единая база данных постоянно обновляется и включает персональные данные, сведения о дебюте заболевания, тяжести течения, внекишечных проявлениях, сопутствующей патологии, получаемых препаратах, хирургическом лечении и другие показатели, всего 126 параметров [15]. Все пациенты подписали информированное согласие на использование обезличенной информации в научных целях.

Всего в период с 01.01.2006 по 31.12.2019 гг. в базе данных центра ВЗК г. Иркутска зарегистрировано 1122 пациента, страдающих ЯК. Из эпидемиологического анализа исключен период 2020–2021 гг. в связи с перепрофилированием ЛПУ для оказания помощи населению с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и ограничениями в работе с профильными пациентами.

Для расчета эпидемиологических характеристик применяли общепринятые показатели «распространенность» и «заболеваемость» в расчете на 100 000 жителей, показатель «человеко-лет»/«пациенто-лет», который наиболее точно отражает реальную картину изучаемого явления и непосредственно включает в знаменатель время наблюдения за конкретным объектом [16].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Статистический анализ выполнен согласно принципам Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Количественные данные описаны с использованием средних значений с ошибкой средней, минимума, максимума и медианы с верхним и нижним квартилем, рассчитывали частоты и доли (в %). Для обобщения и оценки демографических непрерывных и дискретных переменных применяли методы описательной статистики. Для описания качественных показателей рассчитывали частоты и доли (в %), двусторонний 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p < 0,05$. Исследование одобрено локальным этическим Комитетом ИНЦХТ в рамках НИР № госрегистрации 01201280993 (0543-2018-0018) 2018 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Социально-демографическая характеристика пациентов

В период с 01.01.2006 по 31.12.2019 гг. в базе данных зарегистрировано 1122 человека, страдающих ЯК, из них женщин — 619 (55,2%), мужчин — 503 (44,8%), соотношение женщин и мужчин — 1,2:1,0. Средний возраст пациентов на момент регистрации в базе данных составил $43,1 \pm 0,5$ года (min — 18,0; max — 91,0). Максимальное число пациентов $n = 532$ (47,4%) отмечено в возрастной группе от 21 до 40 лет, пациенты от 40 до 60 лет составили 32,7% ($n = 367$). Средний возраст дебюта заболевания (время появления симптомов ЯК) зафиксирован в $37,1 \pm 0,5$ лет (min — 3,0; max — 87,0 лет). Распределение пациентов по возрастным группам на момент постановки диагноза ЯК представлено на рисунке 1 и приходится на молодой возраст от 20 до 30 лет — 603 (54,4%) пациента. Медиана длительности от появления первых симптомов до постановки диагноза ЯК составила 6,5 месяцев (0,3–12,4); в среднем, диагноз ЯК устанавливали через $1,2 \pm 0,1$ года. Минимальное время от момента начала заболевания до постановки диагноза составило 3 дня, в единичных случаях (первой сверхтяжелой или тяжелой) острой атаки ЯК; максимальное время

от появления кишечной симптоматики до установления диагноза ЯК в нашем исследовании составило 38 лет, когда пациента наблюдали и лечили в течение жизни с разными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Медиана анамнеза ЯК в наблюдаемой когорте пациентов составила 7,0 лет (0,5–14,0). Согласно проведенному опросу, пациенты связывали дебют заболевания и последующие обострения со следующими причинами: психологическая травма, стресс — 21,8%; вирусная инфекция — 18,2%; беременность — 16,4%; без видимых причин — 14,5%; вредное производство — 12,7%; смена климата — 9,1%; кишечные инфекции в анамнезе — 7,3%. Отказались от курения в связи со своим заболеванием около четверти пациентов, никогда не курили, в среднем, 63,7% и продолжали курить 7% пациентов. Инвалидность по основному заболеванию зафиксирована в 24,2% ($n = 269$) случаев, и в подавляющем большинстве (85%) пациентам определена 3-я группа.

По социальному статусу пациенты распределились следующим образом: работает большая часть — 61,5%, не работают — 22,6%, пенсионеры — 11,8%, учащиеся — 4,0%, доля военнослужащих составляет 0,1%. В Иркутской области более 38% пациентов с язвенным колитом проживают в областном центре, соотношение заболеваемости «город/село» составило 1,6:1,0.

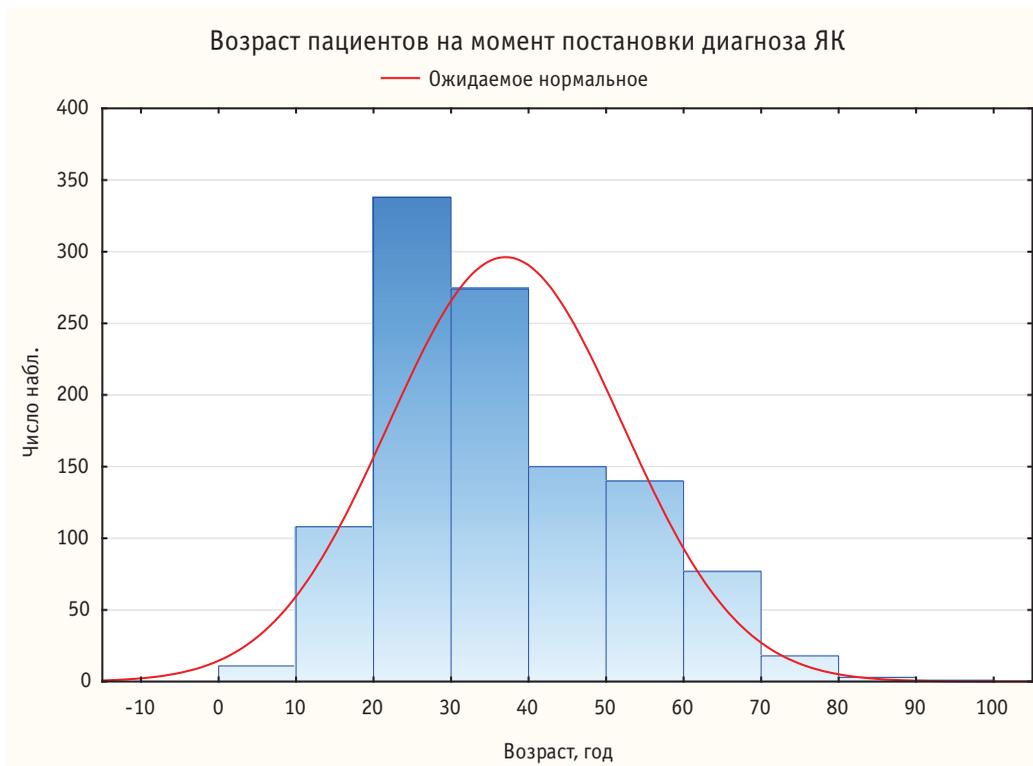


Рисунок 1. Возраст пациентов на момент постановки диагноза
Figure 1. Age of patients at diagnosis (years)

Заболееваемость и распространенность язвенного колита в г. Иркутске и Иркутской области

За 14-летний период наблюдения, средний уровень заболеваемости соответствует $2,75 \pm 0,95$ (min — 1,55; max — 4,83) на 100 000 населения (Рис. 2) или 3,59 на 100 000 человеко-лет. Ежегодно регистрируется в центре ВЗК $46,6 \pm 8,2$ новых случаев заболевания.

Распространенность ЯК в Иркутской области составляет 46,9 на 100 тыс. населения, в городе Иркутске — 68,5 (Рис. 3).

Фенотипические, клинические проявления и течение язвенного колита

Отягощенная наследственность по язвенному колиту прослеживалась в нашей когорте пациентов в 3,0% случаев ($n = 23$).

На момент включения пациентов в базу данных, острая атака ЯК/обострение выявлена в 22,7% случаев ($n = 225$), хроническое рецидивирующее течение в период ремиссии — у 48,3% ($n = 795$), непрерывное течение заболевания — 29,0% ($n = 325$). Выявлено преобладание пациентов с тотальным поражением толстой кишки (E3) — 68,4% ($n = 768$); левосторонний колит (E2) зафиксирован в 19,7% ($n = 221$);

проктит (E1) — в 11,9% ($n = 133$). По течению заболевания преобладали пациенты со средне-тяжелым течением ЯК — 46,9% ($n = 526$), у трети пациентов диагностировано тяжелое течение — 30,5% ($n = 342$), в 22,6% случаев ($n = 254$) — легкое.

Стероидорезистентность и стероидозависимость наблюдали в 10,4% ($n = 115$) и 18,1% ($n = 201$), соответственно.

Средний индекс массы тела (ИМТ) у женщин составил $24,95 \pm 0,19$ (min — 15,4; max — 46,8); в 9,9% случаев индекс массы тела был меньше 18,0. Средний ИМТ у мужчин составил $24,91 \pm 0,22$ (min — 15,6; max — 40,0); в 5,1% случаев ИМТ оказался меньше 18,0.

Внекишечные проявления

Системные внекишечные проявления ВЗК у пациентов с язвенным колитом выявлены в 13,6% ($n = 152$) случаев, что составило 2,1/100 пациенто-лет (период наблюдения 7049,5 п/л, $n = 1122$). В 77,6% ($n = 118$) встречалось изолированное поражение одного органа (кожа, костно-мышечная система, глаза, слизистая оболочка полости рта и другие), а в 22,4% случаев ($n = 34$) наблюдалось сочетанное поражение двух и более органов и систем.

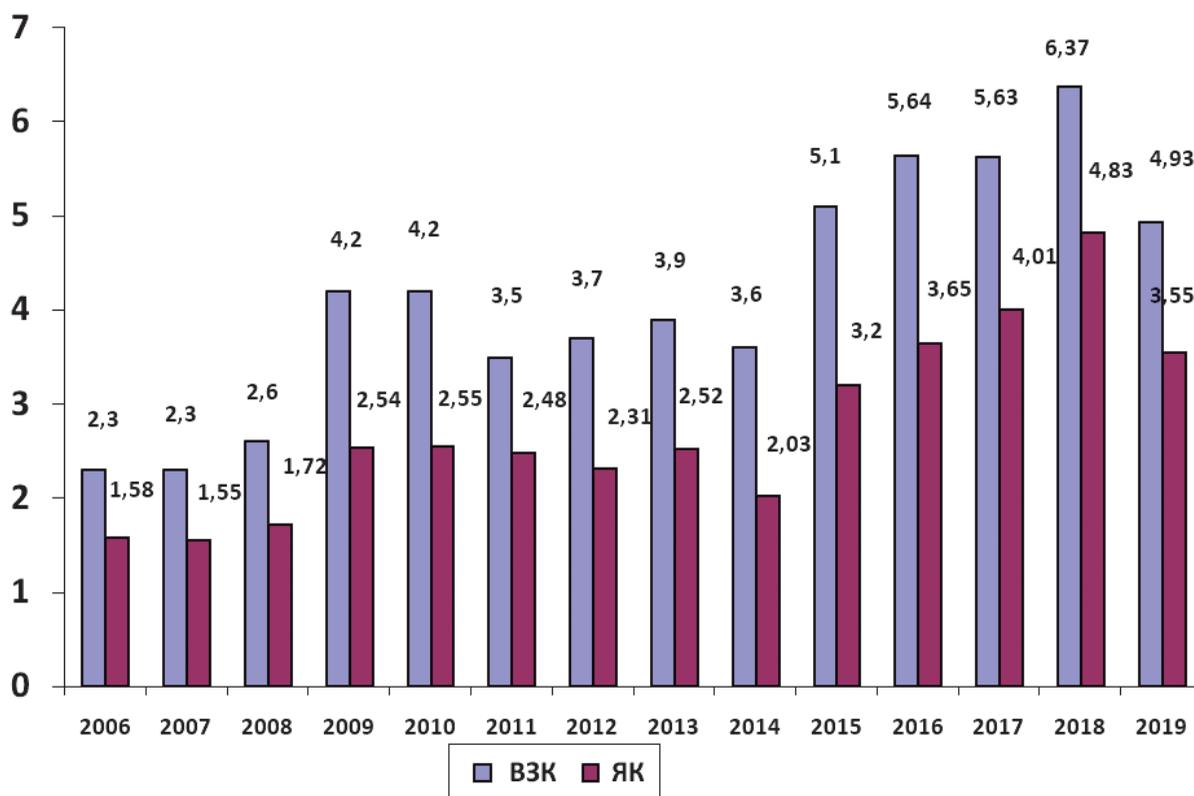


Рисунок 2. Заболеваемость воспалительными заболеваниями кишечника и язвенным колитом на 100 000 населения в Иркутской области (01.01.2006–31.12.2019)

Figure 2. Incidence of inflammatory bowel disease and ulcerative colitis per 100,000 population in the Irkutsk region (01.01.2006–31.12.2019)

В 40,7% случаев отмечено поражение кожных покровов (дерматит, узловая эритема, гангренозная пиодермия); артропатии/артриты наблюдали в 38,2% случаев; поражение полости рта (афтозный стоматит, глоссит) в 4,6%; доля первично склерозирующего холангита составила 11,5%; поражение глаз (увеит, иридоциклит, конъюнктивит, блефарит) наблюдали в 5,3% случаев. За 14 лет наблюдения выявлено 5 случаев колоректального рака, что составило 0,44% в наблюдаемой когорте пациентов.

В 11,4% случаев ($n = 127$) у пациентов с язвенным колитом диагностированы другие иммуноопосредованные заболевания: васкулит, псориаз, системная склеродермия, миозит, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, бронхиальная астма, демиелинизирующие заболевания нервной системы. У двух пациентов наблюдали порфирию. В 3,6% случаев ($n = 40$) в исследуемой когорте пациентов наблюдали онкологические заболевания внекишечной локализации: рак корня языка, матки, яичников, поджелудочной железы, легких, мочевого пузыря, саркома забрюшинного пространства, лимфома, меланома.

Медикаментозная терапия

Общая кумулятивная экспозиция медикаментозного лечения составила 90,6% для препаратов 5-АСК; 48,7% — для системных кортикостероидов; 33,8% — для иммунодепрессантов (азатиоприн) и 10,0% — для биологической терапии в течение периода наблюдения. Лечение азатиоприном получали в наблюдаемый период 374 (33,3%) пациента, в процессе наблюдения препарат отменили по разным причинам 95 (8,5%) пациентам. Биологическую терапию

получали 109 (9,71%) пациентов с язвенным колитом, что составило 1,8/100 пациенто-лет (период наблюдения — 7049,5 п/л, $n = 1122$), в 27,9% случаев ГИБТ (инфликсимаб) назначали как «терапию спасения». Причинами отмены препаратов группы блокаторов фактора некроза опухоли альфа (TNF α) стали: потеря ответа в 21,2% случаях, нежелательные явления — 21,2% (инфузионные реакции, крапивница, дерматит, алопеция, оппортунистические инфекции, в т.ч. туберкулез, лимфома, лейкомоидная реакция); прекращение терапии по желанию пациента произошло в 10,5%; в двух случаях (1,9%) констатирована неэффективность начатой «терапии спасения» при сверхтяжелых формах язвенного колита, пациенты прооперированы.

Оперативное лечение

Общая частота колэктомий к концу периода наблюдения (в течение 14 лет) составила 8,7% ($n = 97$). Необходимость в оперативном лечении составила 1,4/100 пациенто-лет (период наблюдения 7049,5 п/л, $n = 1122$). В 76,3% случаев пациенты оперированы в экстренном и срочном порядке (осложненные тяжелые и сверхтяжелые формы язвенного колита), в 23,7% хирургическое лечение выполнено в плановом порядке (неэффективность всех видов базисной терапии, малигнизация). Осложнения в послеоперационном периоде отмечались в 10,6% случаев ($n = 7$). Послеоперационная летальность составила 2,9% ($n = 3$) или, с учетом временного интервала (экспозиция 291,6) — 1,03/100 пациенто-лет. Все умершие пациенты доставлены из районов в тяжелом состоянии с некрозом ободочной кишки, перитонитом, полиорганной недостаточностью. В 2-х случаях причиной смерти были инфекционные осложнения (субтотальная двусторонняя пневмония, сепсис, ДВС) и в одном случае причиной смерти оказалась массивная ТЭЛА, на фоне сепсиса.

Летальность

По сводным данным ЛПУ г. Иркутска и Иркутской области, в наблюдаемой когорте пациентов в течение 14 лет умерло 20 пациентов с язвенным колитом. Определены следующие причины смерти: в раннем послеоперационном периоде — 3 пациента (52, 58, 84 лет); в 7 случаях — смерть от злокачественных опухолей внекишечной локализации (саркома забрюшинного пространства, рак языка, рак яичников — 2 случая, опухоль Клацкена, рак головки поджелудочной железы, рак легких) возраст пациентов 27, 28, 33, 50, 57, 66, 70 лет, соответственно; два пациента погибли от колоректального рака (27 и 62 лет); в двух случаях — сердечно-сосудистые события (43 и 73 лет); 2 пациента (23 и 27 лет) с первично склерозирующим холангитом; (один пациент



Рисунок 3. Распространенность воспалительных заболеваний кишечника и язвенного колита на 100 000 населения в Иркутской области

Figure 3. Prevalence of inflammatory bowel disease and ulcerative colitis per 100,000 population in the Irkutsk region

умер на третьи сутки после трансплантации печени; второй — на фоне прогрессирующей печеночной недостаточности); в 1 случае смерть пациентки 29 лет наступила от дыхательной недостаточности (посттравматическая стриктура трахеи). Таким образом, общая летальность за весь период наблюдения составила 1,8%; при пересчете на показатель «пациент — время», экспозиция наблюдения — 4440,8 лет, общая летальность составила 0,34 /100 пациенто-лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость ВЗК в Иркутской области за предыдущие четырнадцать лет возросла в 2,7 раза, язвенного колита — в 3,1 раза и составила 3,91 «человеко-лет» на 100 000 населения. Необходимо отметить, эти цифры гораздо ниже приводимых мировых данных, но сопоставимы с заболеваемостью в странах Центральной, Южной и Восточной Европы (Румыния — 2,4, Кипр — 2,9, Хорватия — 3,1, Бельгия — 3,6, Молдова — 3,9, Португалия — 4,4 человеко-лет на 100 000 населения) [17]. Распространенность ВЗК в мировом масштабе увеличилась с 79,5 до 84,3 на 100 000 населения период с 1990 по 2017 гг., в Великобритании составляет 449,6, в Европе показатели распространенности ВЗК существенно различаются, в частности в странах Восточной Европы зарегистрированы на уровне 104,5 на 100 000 [18]. В Иркутской области распространенность ЯК составила 68,5 на 100 000 населения, ВЗК — 93,2, что несколько выше приводимых значений по Российской Федерации. В настоящем исследовании преобладали пациенты с тотальным поражением толстой кишки (68,4%), что вдвое больше данных, полученных как в зарубежных исследованиях, так и в исследовании ESCAPE2 — 55% [10]. Средне-тяжелое течение ЯК наблюдали в 46,9% случаев. Пациенты, как мужчины, так и женщины, имели нормальный вес, индекс массы тела, в среднем, составил 24,9 (норма 18,50–24,99). Дефицит массы тела (< 18) в два раза чаще наблюдали у женщин (9,9%). Доминирующими внекишечными проявлениями в Иркутской области оказались поражения кожного покрова (40,7%), которые в 22,4% случаев сочетались с ревматологическими или другими. Доля назначения иммуносупрессивной терапии, в том числе ГИБТ, превышала показатели по РФ, что обусловлено преобладанием средне-тяжелых и тяжелых форм. Социально-демографические характеристики, полученные в нашем исследовании, сопоставимы с мировыми тенденциями. Потребность в оперативном лечении имеет тенденцию к снижению. На основании проведенного анализа базы данных единого центра ВЗК Иркутской области, получены объективные эпидемиологические характеристики, особенности

клинического течения и варианты лечения пациентов с язвенным колитом в долгосрочном исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогнозируемая в мире эпидемия иммуноопосредованных заболеваний, в частности ВЗК, высокие затраты на лечение с широким использованием биологических агентов и малых молекул, диктует необходимость поиска как этиопатогенетических механизмов, так и особенностей этнических когорт пациентов с конкретной географической привязкой. Заполнение информационных ниш в РФ является платформой для дальнейших научных исследований, с возможностью прогнозирования и планирования социально-экономических программ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования: Чашкова Е.Ю., Григорьев Е.Г., Пак В.Е.

Сбор и обработка материалов: Коротаева Н.С., Чашкова Е.Ю., Шедоева Н.С., Тунгусова Н.В.

Статистическая обработка: Коротаева Н.С.

Написание текста: Чашкова Е.Ю., Коротаева Н.С.

Редактирование: Пак В.Е., Григорьев Е.Г.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Elena Yu. Chashkova, Evgeny G. Grigoryev, Vladislav E. Pak

Collection and processing of the material: Natalia S. Korotaeva, Elena Yu. Chashkova, Liudmila R. Shedoeva, Natalia V. Tungusova

Statistical processing: Natalia S. Korotaeva

Writing of the text: Elena Y. Chashkova, Natalia S. Korotaeva

Editing: Vladislav E. Pak, Evgeny G. Grigoryev

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Чашкова Елена Юрьевна — к.м.н., ведущий научный сотрудник ИНЦХТ; врач-колопроктолог ГБУЗ ИОКБ; главный внештатный специалист-колопроктолог СФО МЗ РФ; ORCID: 0000-0002-7953-6523

Коротаева Наталья Сергеевна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии ИНЦХТ; врач-колопроктолог ГБУЗ ИОКБ; ORCID: 0000-0002-0880-9897

Пак Владислав Евгеньевич — к.м.н., врач-колопроктолог ГБУЗ ИОКБ; доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России; главный внештатный специалист-колопроктолог МЗ ИО; ORCID: 0000-0001-7754-2762

Григорьев Евгений Георгиевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель

ИНЦХТ; заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России; ORCID: 0000-0002-5082-7028

Шедоева Людмила Руслановна — младший научный сотрудник ИНЦХТ, врач-колопроктолог ГБУЗ ИОКБ; ORCID: 0000-0002-6525-3522

Тунгусова Наталья Валерьевна — врач-колопроктолог ГБУЗ ИОКБ; ORCID: 0000-0002-9168-8722

INFORMATION ABOUT AUTHORS (ORCID)

Elena Yu. Chashkova — PhD, leading research officer at the Scientific Department of Clinical Surgery of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; coloproctologist of Irkutsk Regional Clinical Hospital; ORCID: orcid.org/0000-0002-7953-6523

Natalia S. Korotaeva — PhD, senior research officer at the Laboratory of Reconstructive Surgery of the Scientific Department of Clinical Surgery of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; coloproctologist of Irkutsk Regional Clinical Hospital; ORCID: 0000-0002-0880-9897

Vladislav E. Pak — PhD, coloproctologist of Irkutsk Regional Clinical Hospital, associate professor at the Department of Advanced-Level Surgery of Irkutsk State Medical University; ORCID: 0000-0001-7754-2762

Evgeny G. Grigoryev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Academic Director of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Advanced-Level Surgery of Irkutsk State Medical University; ORCID: 0000-0002-5082-7028.

Liudmila R. Shedoeva — junior research officer at the Laboratory of Reconstructive Surgery of the Scientific Department of Clinical Surgery of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; coloproctologist of Irkutsk Regional Clinical Hospital; ORCID: 0000-0002-6525-3522

Natalia V. Tungusova — coloproctologist of Irkutsk Regional Clinical Hospital; ORCID: 0000-0002-9168-8722

ЛИТЕРАТУРА

- Du L, Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(4):643–654. doi: [10.1016/j.gtc.2020.07.005](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005)
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769–2778. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
- Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(4):307–316. doi: [10.1016/S2468-1253\(16\)30077-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30077-2)
- Yang SK, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7(3):260–270. doi: [10.1097/00054725-200108000-00013](https://doi.org/10.1097/00054725-200108000-00013)
- Oli AK, Maidur RN, Hurkadi PS, et al. Incidence of inflammatory bowel disease: A single centre retrospective study. *Arq Gastroenterol.* 2022;59(3):345–351. doi: [10.1590/S0004-2803.202203000-63](https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202203000-63)
- Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: The ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut.* 2014;63(4):588–597.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46–54.e42. doi: [10.1053/j.gastro.2011.10.001](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001)
- Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(8):942–951. doi: [10.3109/0365521.2015.1014407](https://doi.org/10.3109/0365521.2015.1014407)
- Jess T, Gomborg M, Munkholm P, Sørensen TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: Meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):609–617. doi: [10.1111/j.1572-0241.2006.01000.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01000.x)
- Белюсова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., и соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(5):445–463. doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463)
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А., и соавт. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;3(139):4–12.
- Губонина И.В., Гриневиц В.Б., Ткаченко Е.И., и соавт. Клинико-эпидемиологическая характеристика и исходы воспалительных заболеваний кишечника в когорте больных Северо-Западного региона по данным восьмилетнего наблюдения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;172(12):24–33. doi: [10.31146/1682-8658-ecg-172-12-24-33](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-172-12-24-33)
- Долгушина А.И., Хусаинова Г.М., Василенко А.Г., и соавт. Распространенность воспалительных заболеваний кишечника в Челябинской области. *Альманах клинической медицины.* 2019;47(6):511–517. doi: [10.18786/2072-0505-2019-47-066](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-066)
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., и соавт. Клинические рекомендации России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология.* 2017;(1):6–30. doi: [10.33878/2073-7556-2017-0-1](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-1)
- Чашкова Е.Ю., Коротаева Н.С., Пак В.Е. Эпидемиологические данные пациентов с воспалительными заболеваниями толстой кишки в городе Иркутске и Иркутской области: Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2015620082; 15.01.2015.
- Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера; 2001.
- Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis.* 2021;15(9):1573–1587. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab029](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab029)
- Global Burden of Disease Study. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:17–30.

REFERENCES

1. Du L, Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(4):643–654. doi: [10.1016/j.gtc.2020.07.005](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005)
2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769–2778. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
3. Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(4):307–316. doi: [10.1016/S2468-1253\(16\)30077-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30077-2)
4. Yang SK, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7(3):260–270. doi: [10.1097/00054725-200108000-00013](https://doi.org/10.1097/00054725-200108000-00013)
5. Oli AK, Maidur RN, Hurkadli PS, et al. Incidence of inflammatory bowel disease: A single centre retrospective study. *Arq Gastroenterol.* 2022;59(3):345–351. doi: [10.1590/S0004-2803.202203000-63](https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202203000-63)
6. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: The ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut.* 2014;63(4):588–597.
7. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46–54.e42. doi: [10.1053/j.gastro.2011.10.001](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001)
8. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(8):942–951. doi: [10.3109/0365521.2015.1014407](https://doi.org/10.3109/0365521.2015.1014407)
9. Jess T, Gomborg M, Munkholm P, Sørensen TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: Meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):609–617. doi: [10.1111/j.1572-0241.2006.01000.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01000.x)
10. Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alexeeva O.P., et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: Results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):445–463. (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463)
11. Kniazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V., et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2020;9(2):66–73. (in Russ.). doi: [10.17116/dokgastro2020902166](https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166)
12. Gubonina I.V., Grinevich V.B., Tkachenko E.I., et al. Clinical and epidemiological characteristics and outcomes of inflammatory bowel diseases according to 8-year follow-up in a cohort of patients in the North-West region. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;172(12):24–33. (in Russ.). doi: [10.31146/1682-8658-ecg-172-12-24-33](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-172-12-24-33)
13. Dolgushina A.I., Khusainova G.M., Vasilenko A.G., et al. Inflammatory bowel disease in the Chelyabinsk Region. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(6):511–517. (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2019-47-066](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-066)
14. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., et al. Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologia.* 2017;2(60):7–29. (in Russ.).
15. Chashkova E.Yu., Korotaeva N.S., Pak V.E. Epidemiological data of patients with inflammatory diseases of the colon in Irkutsk and the Irkutsk region: Certificate of state registration of the database. No. 2015620082. 15.01.2015. (in Russ.).
16. Vlasov V.V. Introduction to evidence-based medicine. Moscow: Media Sfera; 2001. (in Russ.).
17. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis.* 2021;15(9):1573–1587. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab029](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab029)
18. Global Burden of Disease Study. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:17–30.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-117-127>



Гранулематозные заболевания кишечника: болезнь Крона и туберкулез. Сложности дифференциальной диагностики (клиническое наблюдение и обзор литературы)

Варданян А.В.¹, Меркулова Е.С.¹, Белинская В.А.¹, Фролова К.С.², Майновская О.А.¹

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ГУБЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» (ул. Стромынка, д. 10, г. Москва, 107076, Россия)

РЕЗЮМЕ Своевременная диагностика внелегочных форм туберкулеза до сих пор представляет значительные трудности. Абдоминальный туберкулез не имеет патогномоничных признаков, поэтому большинство пациентов наблюдается с различными диагнозами. В данном клиническом наблюдении сложность установления диагноза была обусловлена отсутствием отягощенного по туберкулезу анамнеза, и манифестацией туберкулезного процесса изолированно с поражения кишечника. Это заставило нас провести широкий дифференциально-диагностический поиск, прежде всего, с целью исключения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и новообразований, а также потребовало привлечения врачей различных специальностей. Мультидисциплинарный подход, осведомленность и настороженность специалистов в отношении легочных форм туберкулеза позволили достичь успеха в курации данной пациентки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: абдоминальный туберкулез, туберкулез кишечника, болезнь Крона

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Варданян А.В., Меркулова Е.С., Белинская В.А., Фролова К.С., Майновская О.А. Гранулематозные заболевания кишечника: болезнь Крона и туберкулез. Сложности дифференциальной диагностики (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 1, с. 117–127. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-117-127>

Granulomatous bowel disease: Crohn's disease and tuberculosis. Difficulties in differential diagnosis (case report and review)

Armen V. Vardanyan¹, Ekaterina S. Merkulova¹, Victoria A. Belinskaya¹, Ksenia S. Frolova², Olga A. Mainovskaya¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Moscow Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control (Moscow, Stromynka st., 10, , Moscow, 107076, Russia)

ABSTRACT Diagnosis of extrapulmonary forms of tuberculosis is still challenging. Abdominal tuberculosis has no pathognomonic signs, so most patients had various diagnoses. In this clinical case, the diagnostic difficulties are due to the absence of a history of tuberculosis and the manifestation of the isolated tuberculosis process in the intestine. This forced us for a wide differential diagnostic search to exclude inflammatory bowel diseases and neoplasms and required the multidisciplinary team. This approach, awareness and alertness of specialists regarding extrapulmonary forms of tuberculosis made it possible to achieve success in this patient.

KEYWORDS: abdominal tuberculosis, intestinal tuberculosis, Crohn's disease

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Vardanyan A.V., Merkulova E.S., Belinskaya V.A., Frolova K.S., Mainovskaya O.A. Granulomatous bowel disease: Crohn's disease and tuberculosis. Difficulties in differential diagnosis (case report and review). *Koloproktologia*. 2023;22(1):117–127. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-117-127>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Варданян А.В., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саяма Адиля, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: Vardanyan_av@gncr.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Armen V. Vardanyan, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: Vardanyan_av@gncr.ru

Дата поступления — 01.11.2022
Received — 01.11.2022

После доработки — 21.12.2022
Revised — 21.12.2022

Принято к публикации — 20.02.2023
Accepted for publication — 20.02.2023

ВВЕДЕНИЕ

В настоящий момент, несмотря на позитивные тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу в целом, динамика заболеваемости внелегочным туберкулезом (ВЛТ) нестабильна [1]. Диагностика туберкулеза внелегочных локализаций трудна, заболевание может протекать скрыто, под «маской» других патологических процессов (инфекционных, гастроэнтерологических, хирургических, онкологических) [2].

Абдоминальный туберкулез — инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза, относящееся к внелегочным формам туберкулеза и характеризующееся наличием специфического воспалительного процесса в органах брюшной полости [3]. Согласно эпидемиологическим данным, из внелегочных форм туберкулеза на долю абдоминального туберкулеза приходится от 4,4–8,3% до 17–21% случаев, что не позволяет считать его редким заболеванием [4]. Официальная клиническая классификация абдоминального туберкулеза включает в себя туберкулез кишечника, брюшины, мезентериальных лимфатических узлов и прочие формы [5]. Наиболее часто в патологический процесс вовлекается кишечник, а именно илеоцекальная зона (70–89,5% случаев), дистальные формы являются редкостью [6]. Известно, что для выявления абдоминального туберкулеза не существует скрининговых методов [7], а все проводимые лабораторные и инструментальные обследования не всегда позволяют верифицировать диагноз.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 89 лет, обратилась в консультативную поликлинику ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России в январе 2022 года с жалобами на периодические схваткообразные боли в нижних отделах живота, снижение веса, повышение температуры тела в вечернее время до 37,3 °С, рвоту 1 раз в три дня, полуоформленный стул 1–2 раза в сутки без патологических примесей.

Из анамнеза заболевания известно, что летом 2021 года на фоне полного благополучия пациентка

стала отмечать эпизоды повышения температуры до 40 °С. Обращалась к терапевту по месту жительства, заподозрена острая респираторная вирусная инфекция, анализ на новую коронавирусную вирусную инфекцию был отрицательный, назначалась системная антибактериальная терапия (препараты уточнить не могла) с положительным эффектом в виде нормализации температуры тела, параллельно принимала пробиотики. В ноябре 2021 года появились боли в животе без определенной локализации и эпизоды неоформленного стула. Обратилась в поликлинику по месту жительства и была направлена в одну из городских больниц для обследования. При колоноскопии в декабре 2021 года выявлено циркулярное сужение просвета восходящей ободочной кишки — заподозрена опухоль. При морфологическом исследовании биоптатов данных за опухолевый рост не выявлено. Направлена в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России для дообследования и верификации диагноза.

На первичной консультации пациентка осмотрена врачом-онкологом. Объективно: общее состояние удовлетворительное, несколько астенизирована. Рост 158 см, вес 50 кг. Индекс массы тела (ИМТ) — 20 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые бледные, отмечается пастозность нижних конечностей. Гемодинамических нарушений не выявлено. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. На передней брюшной стенке послеоперационный рубец после холецистэктомии без признаков воспаления. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Пальцевое исследование прямой кишки и ректороманоскопия без особенностей. Лабораторные показатели от 17.01.2022 г.: общий белок — 59,5 г/л, гемоглобин — 91 г/л, тромбоциты — 454 × 10⁹/л.

По данным компьютерной томографии (КТ) от 21.01.2022 г.: легочный рисунок с признаками очагового пневмосклероза, явных очаговых и инфильтративных изменений не обнаружено. Восходящая кишка до области правого изгиба и терминальный отдел подвздошной кишки на протяжении 5 см изменены, стенка утолщена до 1,0–1,5 см за счет всех слоев. Окружающая клетчатка выражено уплотнена.

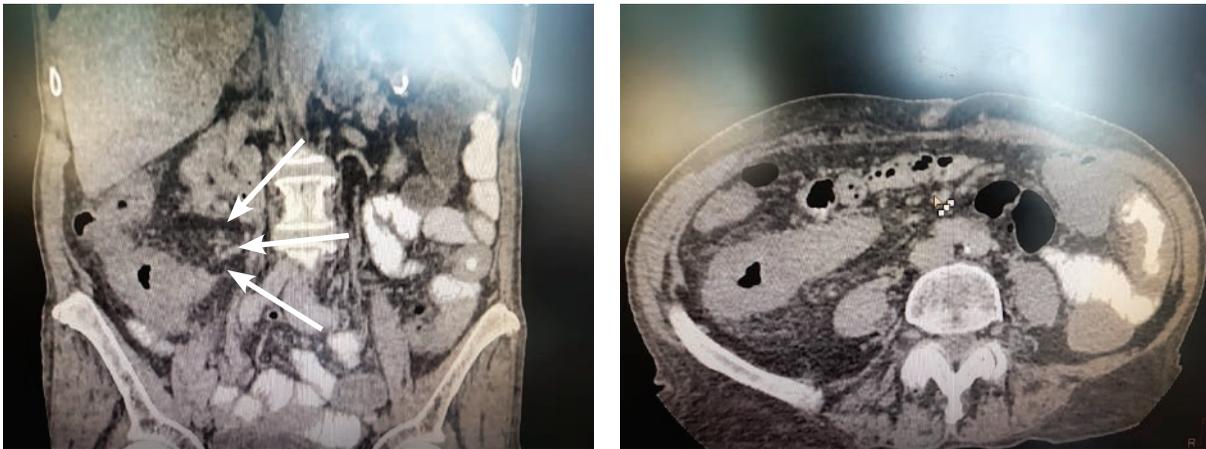


Рисунок 1. Компьютерная томография. Стрелками указано утолщение стенки подвздошной и восходящей кишки, воспалительно инфильтрированная клетчатка
Figure 1. CT scan. The arrows indicate the thickening of the wall of the ileum and ascending colon, inflammatory infiltrated tissue

Инфильтрация распространяется на брюшину правого латерального канала. По ходу сосудов брыжейки лимфатические узлы до 0,6 см. (Рис. 1). Заключение: КТ-картина инфильтративных изменений восходящей ободочной и подвздошной кишки может соответствовать опухолевому процессу.

По данным колоноскопии от 01.02.2022 г.: аппарат проведен в среднюю треть восходящей кишки, где определяется дистальный край циркулярного язвенного дефекта, эластичной консистенции, просвет сужен до 1,3 см. Аппарат проведен проксимальнее на 5–6 см, просвет конусовидно сужается до 0,6 см и визуализируются внутренние отверстия, не позволяющие исключить систему свищевых ходов. Слизистая оболочка на данном промежутке бледно-розового цвета, представлена циркулярным язвенным дефектом, местами с налетом фибрина, кровоточива при контакте. Дистальнее на гаустру — язвенный дефект, занимающий $\frac{1}{2}$ окружности, ярко-красного цвета, с налетом фибрина. В области правого изгиба ободочной кишки — язвенный дефект размером 1,0 см, ярко-красного цвета, с налетом фибрина. В дистальной трети восходящей кишки — афты

до 0,2 см в диаметре с венчиком гиперемии и налетом фибрина, выполнена биопсия. Расположенные дистальнее отделы толстой кишки не изменены (Рис. 2). Заключение: эндоскопическая картина трудна для интерпретации, следует дифференцировать между инфильтративным опухолевым процессом, болезнью Крона в стадии язв, лимфосаркомой и туберкулезом. Результат гистологического исследования от 03.02.2022 г.: в участках собственной пластинки слизистой и подслизистого слоя определяются группы гистиоцитарных гранулем, частью сливающихся, с единичными гигантскими многоядерными клетками типа Пирогова-Лангханса (Рис. 3). Заключение: признаков опухолевого роста (включая лимфопролиферативные процессы) не обнаружено, морфологическая картина может соответствовать болезни Крона (дифференциальный диагноз с туберкулезом). Консультирована гастроэнтерологом, с учетом возраста пациентки, данных анамнеза, результатов обследования, было высказано предположение о высокой вероятности инфекционной природы заболевания. Установлен диагноз: болезнь Крона в форме илеоколита (?), туберкулез кишечника (?).



Рисунок 2 (а,б,в). Эндоскопические изображения восходящей кишки: а — дистальный край циркулярного язвенного дефекта, б — свищевые отверстия восходящей кишки, в — язвенный дефект 1,0 см в диаметре

Figure 2 (a,b,v). Endoscopic images of the ascending colon: a — distal edge of the circular ulcerative defect, б — fistulous openings of the ascending colon, в — ulcerative defect 1.0 cm in diameter.

Рекомендована консультация фтизиатра, назначено изучение уровня фекального кальпротектина, анализ кала на токсины А и В *Clostridium difficile*, клинические инфекции. Назначено лечение: месалазин 3 г в сутки, метронидазол 1 г в сутки, цiproфлоксацин 1 г в сутки, спазмолитики при болях в животе, сбалансированная смесь для энтерального питания. На фоне проводимой терапии состояние оставалось стабильным, однако первоначальные жалобы

пациентки сохранялись. Анализы на кишечные инфекции (иерсиниоз, сальмонеллез, шигеллез, лямблиоз, амебиаз) и токсины А и В *Clostridium difficile* отрицательные. Фекальный кальпротектин от 25.02.2022 г: 538 мкг/гр (N = 0–150 мкг/гр). По месту жительства больная осмотрена фтизиатром, пересмотрены результаты КТ грудной клетки от 21.01.2022 г., выполнены проба Манту и исследование мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий

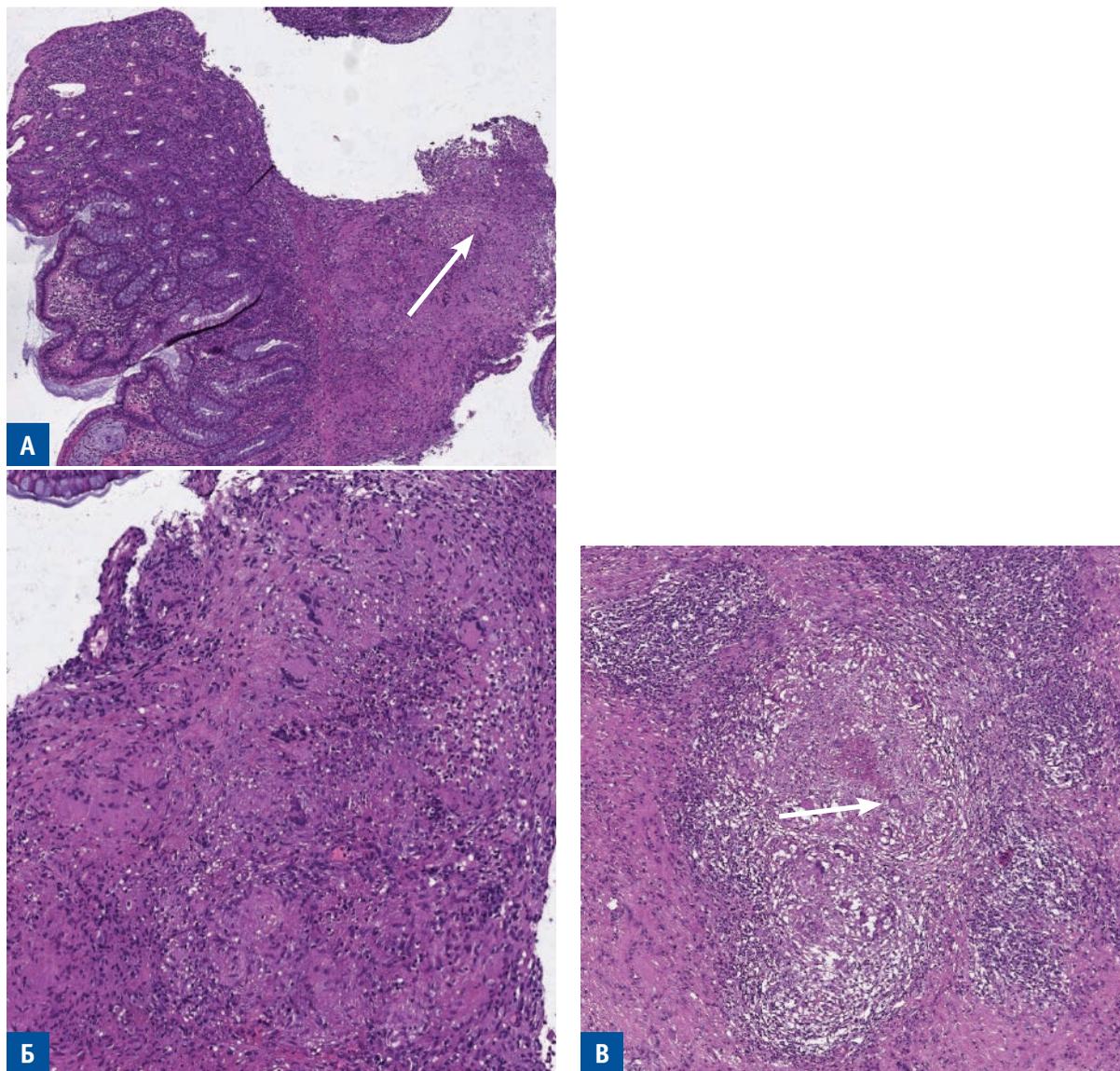


Рисунок 3. А. Морфологическая картина в биоптате из края язвы: признаки хронического воспаления и грануляционная ткань с очагами некроза, большим количеством гистиоцитов, формирующих гранулемы с наличием гигантских многоядерных клеток типа Пирогова-Ланхганса (ув. $\times 10$). Б. Грануляционная ткань (деталь, ув. $\times 100$). В. Гранулема из эпителиоидных и лимфоидных клеток, клетками Пирогова-Ланхганса и очагом некроза в центре (деталь, ув. $\times 100$). Стрелками указаны клетки Пирогова-Ланхганса. А, Б, В — окраска гематоксилином и эозином.

Figure 3. A. The morphological picture in the biopsy from the edge of the ulcer: signs of chronic inflammation and granulation tissue with foci of necrosis, a large number of histiocytes that form granulomas with the presence of giant multinucleated cells of the Pirogov-Lankhans type (magn. $\times 10$). Б. Granulation tissue (detail, magn. $\times 100$). В. Granuloma of epithelioid and lymphoid cells, Pirogov-Lankhans cells and a necrosis focus in the center (detail, magn. $\times 100$). Arrows indicate Pirogov-Lankhans cells. А, Б, В — staining with hematoxylin and eosin.

(КУМ), данных за активный туберкулез не получено. Лабораторные показатели от 01.03.2022 г.: гемоглобин — 84 г/л, тромбоциты — 574×10^9 /л, общий белок — 62 г/л, альбумин — 30 г/л.

С учетом отсутствия клинического улучшения, отрицательной лабораторной динамики в виде прогрессирования анемии, тромбоцитоза, гипоальбуминемии, рекомендовано выполнение магнито-резонансной томографии (МРТ) кишечника с контрастированием. По данным МРТ от 24.03.2022 г.: в терминальном отделе подвздошной кишки на протяжении 4,8 см, в слепой кишке и восходящей ободочной кишке на протяжении 6,2 см отмечается циркулярное утолщение стенки до 1,0 см, просвет циркулярно сужен до 0,5 см (Рис. 4). В дистальной трети подвздошной кишки — участок циркулярного утолщения кишечной стенки до 0,9 см на протяжении 4,9 см, просвет сужен до 0,3 см. Подвздошная кишка проксимальнее сужения на всем протяжении расширена до 4,5 см. В средней трети подвздошной кишки — участок циркулярного утолщения кишечной стенки до 0,9 см на протяжении 2,5 см, просвет сужен до 0,3 см. Изменения накапливают контраст. Заключение: МР-картина сегментарного поражения подвздошной кишки и восходящей ободочной кишки (следует дифференцировать между воспалительным и неопластическим процессом). Расширение просвета тонкой кишки.

Пациентка консультирована хирургом-колопроктологом: учитывая данные анамнеза, возраст пациентки, результаты инструментального обследования, отрицательную лабораторную динамику (снижение уровня гемоглобина, альбумина), неэффективность проводимой консервативной терапии, сохранение воспалительных сужений тонкой и толстой кишки, наличие престенотического расширения, были выставлены показания для проведения хирургического лечения. Получено согласие больной на операцию. Пациентка была госпитализирована с диагнозом:

Болезнь Крона (?) в форме илеоколита, осложненная формированием воспалительных стриктур подвздошной кишки и правых отделов ободочной кишки, с признаками частичного нарушения кишечного пассажа по тонкой кишке. Опухолевый процесс (?) в правых отделах толстой кишки, Туберкулез кишечника (?), Хроническая железодефицитная анемия средней степени тяжести.

06.04.2022 г. выполнена лапароскопически-ассистированная операция. Интраоперационно (Рис. 5) определялся деформированный рубцово-измененный илеоцекальный отдел кишечника с выраженными воспалительными изменениями и плотным эндофитным компонентом. В подвздошной кишке выявлены 7 воспалительных участков с сужением просвета, при этом отсутствовало воспаление в брыжейке кишки. После 3-го участка сужения имелось престенотическое расширение подвздошной кишки. Картина сложна для интерпретации. Визуально изменения со стороны кишечной стенки не характерны для болезни Крона. В дифференциальный ряд необходимо поставить болезнь Крона и туберкулез. Учитывая протяженность поражения тонкой кишки, с учетом возраста пациентки, от обширной резекции и стриктуропластики было решено воздержаться. Принято решение о резекции илеоцекального отдела кишечника (Рис. 6) с формированием илео-асцендоанастомоза и обходного илео-илеоанастомоза по типу «бок-в-бок» между неизмененными участками подвздошной кишки в 40 см от проксимальной границы резекции и участком тощей кишки, таким образом «отключив» 3 участка сужения в подвздошной кишке с необратимыми изменениями со стороны кишечной стенки.

Результат гистологического исследования от 12.04.2022 г.: во всех слоях кишечной стенки, в прилежащей клетчатке и лимфатических узлах определяются множественные сливающиеся гистиоцитарные гранулемы с большим количеством гигантских

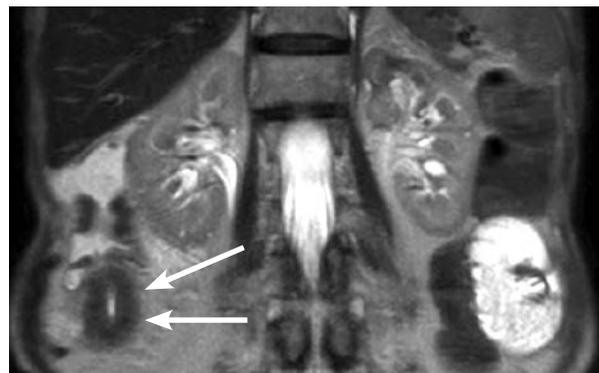
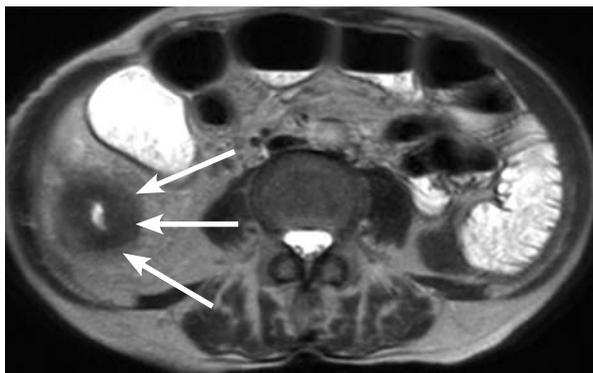


Рисунок 4. Магнито-резонансная томограмма. Стрелками указано циркулярное сужение просвета восходящей ободочной кишки до 5 мм, циркулярное утолщение стенки до 10 мм, уплотнение окружающей клетчатки.

Figure 4. MRI. The arrows indicate the circular narrowing of the ascending colon up to 5 mm, the circular thickening of the wall up to 10 mm, and the compaction of the surrounding tissue

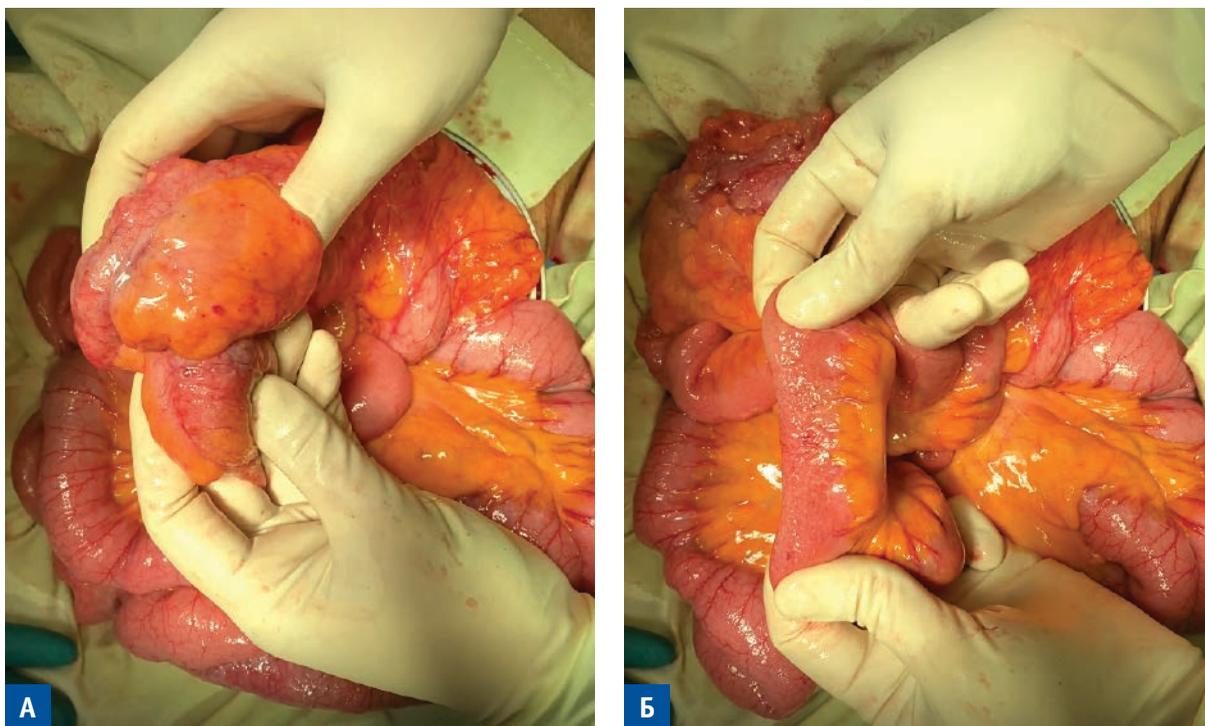


Рисунок 5 (а,б). Интраоперационная фотография: а — деформированный илеоцекальный отдел кишечника с воспалительными изменениями, б — один из участков сужения в подвздошной кишке.

Figure 5(a,b). Intraoperative photo: a — deformed ileocecal zone with inflammatory, б — one of the ileum strictures.

многоядерных клеток типа Пирогова-Лангханса. Часть гранул с фиброзными изменениями в центре, единичные с центральными мелкими некрозами. Заключение: морфологическая картина более всего соответствует туберкулезу в области резецированного илеоцекального отдела.

Таким образом, по результатам гистологического исследования операционного материала пациентке был верифицирован заключительный клинический диагноз: Туберкулез

кишечника с поражением тонкой и толстой кишки. Туберкулезный мезаденит.

Послеоперационный период протекал без осложнений, больная выписана под наблюдение врача-фтизиатра по месту жительства.

При попытке приема комбинированной противотуберкулезной терапии отмечала появление тошноты, рвоты, диареи, в связи с чем лечение прекращено. Через 4 месяца после операции состояние пациентки удовлетворительное, жалоб не



Рисунок 6. Илеоцекальный отдел. Утолщение кишечной стенки и сужение просвета в области илеоцекального перехода.

Figure 6. Ileocecal region. Thickening of the intestinal wall and narrowing of the lumen at the ileocecal junction

предъявляла, у фтизиатра продолжено динамическое наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящий момент, несмотря на наличие различных лабораторных диагностических тестов, доступность выполнения эндоскопической и лучевой диагностики, большие сложности возникают при дифференциальной диагностике двух гранулематозных заболеваний кишечника, имеющих разную этиологию, но схожесть проявлений. Это туберкулез кишечника и болезнь Крона, что и демонстрирует данный клинический случай.

Клинические признаки обоих заболеваний включают боль в животе, лихорадку, потерю массы тела, хроническую диарею, гематохемию, рецидивирующую частичную кишечную непроходимость, внекишечные проявления в виде артралгий, афтозного стоматита, поражения кожи и глаз [8]. Из-за своей неспецифичности, ни один из этих признаков отдельно или в совокупности, не позволяет достоверно предположить то или иное заболевание.

Среди иммунологических тестов для выявления специфического клеточного иммунного ответа на антигены микобактерий тестов широкую распространённость имеют традиционная проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат ДИАСКИНТЕСТ®), а также тесты на высвобождение Т-лимфоцитами интерферона- γ (Quantiferon®-TB Gold/Gold Plus, T-SPOT®.TB). Положительный результат пробы Манту регистрируется у 50–100% пациентов с туберкулезом кишечника. Однако, согласно данным литературы по изучению роли иммунодиагностики в верификации патологии, проведено несколько метаанализов, которые сообщают о чувствительности и специфичности примерно 80% пробы Манту [12], это обусловлено высоким процентом ложноположительных результатов пробы Манту у вакцинированных и инфицированных в детстве [9–11], что делает данный метод малоэффективным для выявления туберкулезной инфекции.

Анализ кала на наличие микобактерий не проводят ввиду практически полного отсутствия положительных результатов [5].

Как и при любом другом инфекционном заболевании, обнаружение *M. tuberculosis* с помощью микробиологических методов в образцах может быть диагностическим признаком туберкулеза, но, поскольку кишечный туберкулез является малобациллярным (малая концентрация микобактерий) заболеванием, их выявление затруднено, что объясняет низкую чувствительность этих тестов [13]. В последние годы

для ускорения роста микобактерий предложены питательные среды на агаровой основе с различными ростовыми добавками и применением газовой смеси. Для получения роста микроорганизмов на этих средах создают атмосферу с повышенным содержанием углекислого газа (4–7%), для этого используются специальные CO₂-инкубаторы. Наибольшее развитие получили автоматизированные системы: MGIT-BACTEC-960 и MB/Bact [5]. Чувствительность данного метода варьирует от 19% до 70% [14].

Применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) в диагностике абдоминального туберкулеза связано с большими сложностями. Для проведения ПЦР молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) возбудителя должны быть выделены из биоптатов. Для лизиса биоптата используют фермент (протеиназа К) в конечной концентрации 200–500 мг/л при температуре 56 °С в течение ночи. Избыток неспецифической ДНК при ПЦР-анализе нередко служит причиной ингибирования реакции, что требует повторно экстрагирования ДНК [5]. В недавнем метаанализе девяти исследований совокупная чувствительность и специфичность ПЦР с выделением КУМ составила 44% и 95%, соответственно [15].

Эндоскопическая диагностика занимает одно из ключевых мест в верификации диагноза, но также достаточно сложна и неоднозначна. Критериями диагностики болезни Крона при проведении колоноскопии являются регионарное (прерывистое) поражение слизистой оболочки, симптом «булыжной мостовой» (сочетание глубоких продольно ориентированных язв и поперечно-направленных язв с островками отёчной гиперемированной слизистой оболочкой), линейные язвы (язвы-трещины), афты, а в некоторых случаях — стриктуры и устья свищей [16]. Макроскопические проявления туберкулёза толстой кишки крайне разнообразны. В процесс может быть вовлечён любой отдел толстой кишки, но несколько чаще изменения регистрируются в правых отделах с поражением илеоцекального клапана и подвздошной кишки. Как правило, наблюдается утрата сосудистого рисунка, выпрямление складок слизистой, реже визуализируются «просовидные» высыпания на слизистой оболочке кишечника. Характеристика изъязвлений, формирующихся при развитии казеозного некроза в туберкулёзных гранулемах, в большинстве случаев зависит от сроков их возникновения. На ранних этапах образования одиночные дефекты, как правило, располагаются на фоне визуально неизменной слизистой оболочки, имеют округлую форму, ровные закруглённые края, гладкое дно, покрытое налетом фибрина. Размеры язв в большинстве случаев не превышают 1 см, глубина их зависит от уровня повреждения кишечной стенки (на всю толщу слизистой оболочки или до подслизистой основы). В связи с реактивной

гиперплазией лимфоидной ткани в зоне образования язвенного дефекта он всегда возвышается над уровнем окружающей слизистой оболочки. Контактная кровоточивость отсутствует. При прогрессировании и хронизации процесса язвы увеличиваются в размерах по периметру кишки, дно их углубляется (они часто пенетрируют в мышечный слой кишечной стенки), приобретает шероховатый мелкозернистый вид, что обусловлено образованием туберкулёзных гранул. Развитие грануляционной ткани в краях дефектов придает им бугристый вид. Распространение язв идёт в поперечном направлении. Большие язвы, как правило, циркулярно охватывают просвет кишки [17]. При поражении толстой кишки воспалительный процесс может проявляться развитием стриктур, гипертрофическими поражениями, напоминающими полипы или опухоли, сегментарными язвами [18]. КТ или МРТ являются предпочтительными методами дифференциальной диагностики поражений тонкой и толстой кишки [19]. В метаанализе Kedia S., и соавт. проанализирован ряд признаков (симптом гребня, поражение лимфатических узлов, асимметричное утолщение стенки кишечника, пролиферация жировой клетчатки, расслоение стенки, вовлечение илеоцекальной области), и их роль в верификации патологии. Поражение лимфатических узлов имело самую высокую точность (чувствительность — 23%; специфичность — 100%) для диагностики туберкулеза кишечника, а признак гребня (чувствительность — 82%, специфичность — 81%) — для болезни Крона. При анализе чувствительности других признаков их диагностическая точность, за исключением асимметричного утолщения стенки кишечника, оставалась одинаковой [20].

Решающая роль в диагностике абдоминального туберкулеза принадлежит обнаружению при гистологическом исследовании в пораженных органах и тканях специфических гранулём, представляющих в классическом варианте участок клеточного детрита — казеозного некроза, окруженного так называемыми эпителиоидными клетками, гигантскими клетками Пирогова-Лангханса и лимфоцитами по периферии [3]. Туберкулёзные гранулемы обычно большие, склонные к слиянию, плотные, располагаются в подслизистой оболочке и характеризуются центральным казеозом, а гранулемы при болезни Крона — мелкие (микрогранулемы), дискретные, редкие и плохо очерченные, без участков некроза. Обнаружение КУМ в образцах биопсии при окраске по Цилю-Нильсену, хотя и очень специфично, но встречается нечасто [21].

Если все-таки не удастся дифференцировать болезнь Крона и туберкулез кишечника, а лечение начинать необходимо, то применение глюкокортикостероидов (ГКС) в такой ситуации может способствовать

генерализации туберкулезного процесса и быть фатальным. Данную проблему можно обойти с помощью эмпирического назначения противотуберкулезной терапии (ПТТ). В консенсусе 2016 года Азиатско-Тихоокеанского региона по ведению пациентов с болезнью Крона упоминается, что у больных с дилеммой «ВЗК/абдоминальный туберкулез» диагноз болезни Крона следует рассматривать только в случае отсутствия ответа на ПТТ [22]. Однако до сих пор остаются неопределенными сроки, через которые необходимо проводить оценку эффективности терапии. В исследовании Kedia S., и соавт. из 358 пациентов с болезнью Крона, 135 (38,0%) получали ПТТ в течение не менее 3 месяцев, прежде чем им был окончательно установлен диагноз болезни Крона. Их ответ на терапию сравнивали с 157 пациентами с туберкулезом кишечника. Через 3–6 месяцев более чем у 90% пациентов с туберкулезом отмечен положительный эффект от лечения в сравнении с 38% у пациентов с болезнью Крона. В течение года при абдоминальном туберкулезе сохранялся ответ на терапию, а при болезни Крона в 80% случаев состояние пациентов ухудшалось. Более того, повторная колоноскопия через 6 месяцев лечения показала заживление слизистой оболочки у 100% пациентов с туберкулезом кишечника, тогда как эндоскопический ответ наблюдался у < 5% пациентов с болезнью Крона. Поэтому, основываясь на данных результатах, авторами предложен алгоритм наблюдения за пациентами, прошедшими эмпирическую ПТТ [12] (Рис. 7).

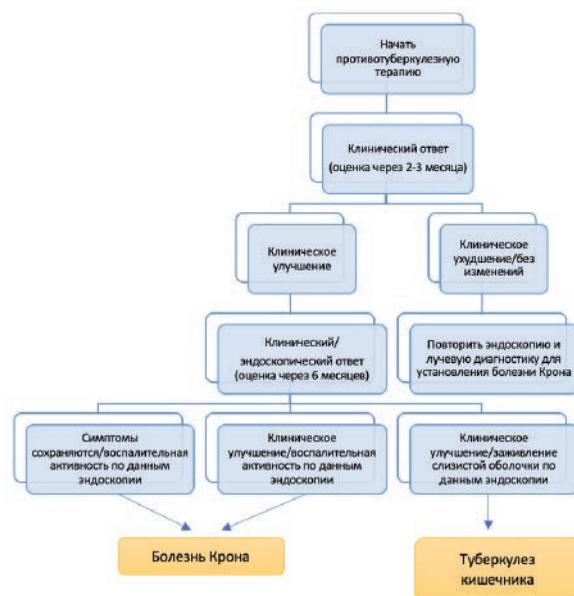


Рисунок 7. Алгоритм ведения пациентов, получающих эмпирическую противотуберкулезную терапию [13]

Figure 7. Algorithm for the patients receiving empirical anti-tuberculosis therapy [13]

Показания к хирургическому лечению абдоминального туберкулеза определяются как абсолютные: осложнения туберкулеза внутрибрюшных лимфатических узлов и других органов брюшной полости (абсцессы, перитонит, межкишечные свищи, кишечная непроходимость, перфорация, кровотечение), так и индивидуальные: вопрос о проведении операции зависит от особенностей клинических проявлений заболевания у конкретного пациента [5]. Около 20–40% пациентов с абдоминальным туберкулезом имеют клиническую картину «острого живота» и нуждаются в оперативном лечении [23]. В проспективном исследовании Barot M. и соавт. показано, что наиболее частым показанием к хирургическому лечению было поражение тонкой кишки и илеоцекальной зоны с развитием кишечной непроходимости [24]. Операции, выполняемые при туберкулезе кишечника, в основном бывают трех типов [25]. Первый тип — это операции, которые проводятся для обхода вовлеченных сегментов кишечника, например, энтероэнтеростомия или илеотрансверзостомия. Второй тип — сегментарные резекции, например, ограниченная илеоцекальная резекция. При этом астенизация пациентов и распространенность поражения часто являются ограничивающими факторами. Третий тип — стриктуропластика. Для случаев с множественными стриктурами предложена как метод, имеющий преимущества по сравнению с множественными резекциями и энтероанастомозами, поскольку позволяет избежать риска синдрома короткой кишки или слепых петель. Протяженные стриктуры с активным воспалением или множественные стриктуры могут потребовать резекции [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном клиническом наблюдении продемонстрирован весь сложный дифференциально-диагностический путь от момента появления первых симптомов до верификации диагноза, который у пациентки занял более полугода. Неспецифичность симптомов вынуждала больную обращаться к терапевту, врачу общей практики, хирургу, онкологу, гастроэнтерологу, фтизиатру. Были выполнены различные

лабораторные и инструментальные обследования. Лучевые методы визуализации описывали различные патологические изменения, но не позволяли их идентифицировать по принадлежности к какой-то определенной нозологической форме. Эндоскопическое исследование с последующим морфологическим описанием биопсийного материала дало значительно больше информации и помогло клиницистам определиться с дальнейшим поиском. Но, как и указано в литературных источниках, окончательно подтвердить диагноз туберкулеза кишечника смогло только гистологическое исследование. Таким образом, осведомленность специалистов в отношении ВЛТ, настойчивость в диагностическом поиске, привлечение врачей различных специальностей способствовали благоприятному исходу.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Сбор и обработка материалов: Меркулова Е.С., Белинская В.А., Варданян А.В., Майновская О.А.
Написание текста: Белинская В.А., Меркулова Е.С.
Редактирование: Варданян А.В., Фролова К.С.

AUTHORS CONTRIBUTION

Collection and processing of the material: Ekaterina S. Merkulova, Victoria A. Belinskaya, Armen V. Vardanyan, Olga A. Mainovskaya
Writing of the text: Victoria A. Belinskaya, Ekaterina S. Merkulova
Editing: Armen V. Vardanyan, Ksenia S. Frolova

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Меркулова Е.С. — 0000-0002-6983-9862
Белинская В.А. — 0000-0001-5873-1074
Варданян А.В. — 0000-0001-6781-2458
Фролова К.С. — 0000-0002-7357-3550
Майновская О.А. — 0000-0001-8189-3071

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Ekaterina S. Merkulova — 0000-0002-6983-9862
Victoria A. Belinskaya — 0000-0001-5873-1074
Armen V. Vardanyan — 0000-0001-6781-2458
Ksenia S. Frolova — 0000-0002-7357-3550
Olga A. Mainovskaya — 0000-0001-8189-3071

ЛИТЕРАТУРА

- Кульчавеня Е.В., Жукова И.И. Внелегочный туберкулез — вопросов больше, чем ответов. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(2):59–63. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63
- Жукова И.И., Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., и соавт. Туберкулез мочеполовой системы сегодня. *Урология*. 2013;1:13–16.
- Арямкина О.Л., Савоненкова Л.Н. Абдоминальный туберкулез: патоморфология, патогенез, классификация, клиника, диагностика: учебно-методическое пособие. Ульяновск: УлГУ, 2010. с. 83.
- Скопин М.С., Батыров Ф.А., Корнилова З.Х. Распространенность туберкулеза органов брюшной полости и особенности его выявления. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007;84;1:22–26.
- Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. М. ГЭОТАР-Медиа, 2007. 512 с. (Серия «Национальные руководства»).
- Васильев А.В. (ред.). Внелегочный туберкулез. Руководство для врачей. Санкт-Петербург, 2000;560 с.

7. Савоненкова Л.Н., Рузов В.И., Колчин Д.В., и соавт. Трудности и ошибки диагностики абдоминального туберкулеза в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):16–19. doi: [10.26442/00403660.2019.11.000374](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.11.000374)
8. Huang X, Liao WD, Yu C, et al. Differences in clinical features of Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3650–3656. doi: [10.3748/wjg.v21.i12.3650](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i12.3650)
9. Kapoor VK. Abdominal tuberculosis: the Indian contribution. *Indian J Gastroenterol*. 1998;17:141–147. PMID: 9795502.
10. Hallur V, Sharma M, Sethi S, et al. Development and evaluation of multiplex PCR in rapid diagnosis of abdominal tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76:51–55. doi: [10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.022](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.022)
11. Pollock N, McAdam A, Pai M, et al. Interferon γ -release assays for diagnosis of latent tuberculosis in healthcare workers in low-incidence of settings: pro and cons. *Clin Chem*. 2014;60(5):714–718.
12. Chen W, Fan JH, Luo W, et al. Effectiveness of interferon-gamma release assays for differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:8133–8140. doi: [10.3748/wjg.v19.i44.8133](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i44.8133)
13. Kedia S, Das P, Madhusudhan KS, et al. Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol*. 2019 Jan 28;25(4):418–432. doi: [10.3748/wjg.v25.i4.418](https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i4.418)
14. Bae JH, Park SH, Ye BD, et al. Development and Validation of a Novel Prediction Model for Differential Diagnosis Between Crohn's Disease and Intestinal Tuberculosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1614–1623. doi: [10.1097/MIB.0000000000001162](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001162)
15. Jin T, Fei B, Zhang Y, et al. The diagnostic value of polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis to distinguish intestinal tuberculosis from Crohn's disease: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23:3–10. doi: [10.4103/1319-3767.199135](https://doi.org/10.4103/1319-3767.199135)
16. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колoproктология*. 2020;19(2):8–38. doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38)
17. Решетников М.Н., Матросов М.В., Антипов А.Г., Мальцев Р.В. Колоноскопия в диагностике туберкулеза органов брюшной полости. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2014;3:39–42.
18. Chatzicostas C, Koutroubakis IE, Tzardi M., et al. Colonic tuberculosis mimicking Crohn's disease: case report. *BMC Gastroenterol*. 2002. 2, 10. doi: [10.1186/1471-230X-2-10](https://doi.org/10.1186/1471-230X-2-10)
19. Елигулашвили Р.П., Зароднюк И.В., Варданян А.В., и соавт. Возможности магнитно-резонансной энтероколонографии в количественной оценке активности воспалительного процесса в тонкой и толстой кишке при болезни Крона. *REJR*. 2020;10(1):99–109. doi: [10.21569/2222-7415-2020-10-1-99-109](https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-1-99-109)
20. Kedia S, Sharma R, Sreenivas V, et al. Accuracy of computed tomographic features in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a systematic review with meta-analysis. *Intest Res*. 2017 Apr;15(2):149–159. doi: [10.5217/ir.2017.15.2.149](https://doi.org/10.5217/ir.2017.15.2.149)
21. Makharia GK, Srivastava S, Das P, et al. Clinical, endoscopic, and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:642–651. doi: [10.1038/ajg.2009.585](https://doi.org/10.1038/ajg.2009.585)
22. Ooi CJ, Makharia GK, Hilmi I et al. Asia Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) Working Group on Inflammatory Bowel Disease. Asia Pacific Consensus Statements on Crohn's disease. Part 1: Definition, diagnosis, and epidemiology: (Asia Pacific Crohn's Disease Consensus-Part 1). *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:45–55. doi: [10.1111/jgh.12956](https://doi.org/10.1111/jgh.12956)
23. Saxena P, Saxena S. The role of laparoscopy in diagnosis of abdominal tuberculosis. *Int Surg J*. 2016;3:1557–1563. doi: [10.18203/2349-2902.isj20162747](https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20162747)
24. Barot M, Yagnik VD, Patel K, et al. Surgical management of abdominal tuberculosis: A prospective single-center study. *Tzu Chi Med J*. 2021 Jul-Sep;33(3):282–287. doi: [10.4103/tcmj.tcmj_206_20](https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_206_20)
25. Wariyapperuma UM, Jayasundera CI. Peritoneal tuberculosis presenting with portal vein thrombosis and transudative Ascites — a diagnostic dilemma: case report. *BMC Infect Dis*. 2015;15:394. doi: [10.1186/s12879-015-1122-6](https://doi.org/10.1186/s12879-015-1122-6)
26. Weledji EP, Pokam BT. Abdominal tuberculosis: Is there a role for surgery? *World J Gastrointest Surg*. 2017;9(8):174181. doi: [10.4240/wjgs.v9.i8.174](https://doi.org/10.4240/wjgs.v9.i8.174)

REFERENCES

1. Kulchavenya E.V., Zhukova I.I. Extrapulmonary tuberculosis — more questions than answers. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(2):59–63. (In Russ.). doi: [10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63](https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63)
2. Zhukova I.I., Kulchavenya E.V., Kholobin D.P., et al. Tuberculosis of the genitourinary system today. *Urology*. 2013;1:13–16. (In Russ.).
3. Aryamkina O.L., Savonenkova L.N. Abdominal tuberculosis: pathomorphology, pathogenesis, classification, clinic, diagnostics: teaching aid. Ulyanovsk: UUGU, 2010. p.83. (In Russ.).
4. Skopin M.S., Batyrov F.A., Kornilova Z.Kh. The prevalence of tuberculosis of the abdominal organs and features of its detection. *Problems of tuberculosis and lung diseases*. 2007;84:1:22–26. (In Russ.).
5. Phthisiology. National Guidelines / ed. M.I. Perelman. M. GEOTAR-Media, 2007;512 p. (Series "National Guidelines"). (In Russ.).
6. Vasiliev A.V. (ed.). Extrapulmonary tuberculosis. Guide for doctors / St. Petersburg, 2000;560 p. (In Russ.).
7. Savonenkova L.N., Ruzov V.I., Kolchin D.V., et al. Difficulties and errors in the diagnosis of abdominal tuberculosis in the practice of a therapist. *Therapeutic archive*. 2019;91;11:16–19. (In Russ.). doi: [10.26442/00403660.2019.11.000374](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.11.000374)
8. Huang X, Liao WD, Yu C, et al. Differences in clinical features of Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3650–3656. doi: [10.3748/wjg.v21.i12.3650](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i12.3650)
9. Kapoor VK. Abdominal tuberculosis: the Indian contribution. *Indian J Gastroenterol*. 1998;17:141–147. PMID: 9795502.
10. Hallur V, Sharma M, Sethi S, et al. Development and evaluation of multiplex PCR in rapid diagnosis of abdominal tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76:51–55. doi: [10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.022](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.022)
11. Pollock N, McAdam A, Pai M, et al. Interferon γ -release assays for diagnosis of latent tuberculosis in healthcare workers in low-incidence of settings: pro and cons. *Clin Chem*. 2014;60(5):714–718.
12. Chen W, Fan JH, Luo W, et al. Effectiveness of interferon-gamma release assays for differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:8133–8140. doi: [10.3748/wjg.v19.i44.8133](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i44.8133)
13. Kedia S, Das P, Madhusudhan KS, et al. Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol*. 2019 Jan 28;25(4):418–432. doi: [10.3748/wjg.v25.i4.418](https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i4.418)
14. Bae JH, Park SH, Ye BD, et al. Development and Validation of a Novel Prediction Model for Differential Diagnosis Between Crohn's Disease and Intestinal Tuberculosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1614–1623. doi: [10.1097/MIB.0000000000001162](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001162)
15. Jin T, Fei B, Zhang Y, et al. The diagnostic value of polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis to distinguish intestinal tuberculosis from Crohn's disease: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23:3–10. doi: [10.4103/1319-3767.199135](https://doi.org/10.4103/1319-3767.199135)
16. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abduganieva D.I., et al. Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Indian J Gastroenterol*. 1998;17:141–147. PMID: 9795502.

- Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38. (In Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38)
17. Reshetnikov M.N., Matrosov M.V., Antipov A.G., Maltsev R.V. Colonoscopy in the diagnosis of tuberculosis of the abdominal cavity. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2014;3:39–42 (in Russ.).
18. Chatzicostas C, Koutroubakis IE, Tzardi M., et al. Colonic tuberculosis mimicking Crohn's disease: case report. *BMC Gastroenterol*. 2002. 2, 10. doi: [10.1186/1471-230X-2-10](https://doi.org/10.1186/1471-230X-2-10)
19. Eligulashvili R.R., Zarodnyuk I.V., Vardanyan A.V., et al. Possibilities of magnetic resonance enterocolonography in quantitative assessment of activity of the inflammatory process in the small and large intestine in the Crohn's disease. *REJR*. 2020;10(1):99–109. (In Russ.). doi: [10.21569/2222-7415-2020-10-1-99-109](https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-1-99-109)
20. Kedia S, Sharma R, Sreenivas V, et al. Accuracy of computed tomographic features in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a systematic review with meta-analysis. *Intest Res*. 2017 Apr;15(2):149–159. doi: [10.5217/ir.2017.15.2.149](https://doi.org/10.5217/ir.2017.15.2.149)
21. Makharia GK, Srivastava S, Das P, et al. Clinical, endoscopic, and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:642–651. doi: [10.1038/ajg.2009.585](https://doi.org/10.1038/ajg.2009.585)
22. Ooi CJ, Makharia GK, Hilmi I, et al. Asia Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) Working Group on Inflammatory Bowel Disease. Asia Pacific Consensus Statements on Crohn's disease. Part 1: Definition, diagnosis, and epidemiology: (Asia Pacific Crohn's Disease Consensus-Part 1). *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:45–55. doi: [10.1111/jgh.12956](https://doi.org/10.1111/jgh.12956)
23. Saxena P, Saxena S. The role of laparoscopy in diagnosis of abdominal tuberculosis. *Int Surg J*. 2016;3:1557–1563. doi: [10.18203/2349-2902.isj20162747](https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20162747)
24. Barot M, Yagnik VD, Patel K, et al. Surgical management of abdominal tuberculosis: A prospective single-center study. *Tzu Chi Med J*. 2021 Jul-Sep;33(3):282–287. doi: [10.4103/tcmj.tcmj_206_20](https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_206_20)
25. Wariyapperuma UM, Jayasundera CI. Peritoneal tuberculosis presenting with portal vein thrombosis and transudative Ascites — a diagnostic dilemma: case report. *BMC Infect Dis*. 2015;15:394. doi: [10.1186/s12879-015-1122-6](https://doi.org/10.1186/s12879-015-1122-6)
26. Weledji EP, Pokam BT. Abdominal tuberculosis: Is there a role for surgery? *World J Gastrointest Surg*. 2017;9(8):174181. doi: [10.4240/wjgs.v9.i8.174](https://doi.org/10.4240/wjgs.v9.i8.174)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-128-137>



Перианальные свищи при болезни Крона (обзор литературы)

Аносов И.С., Нанаева Б.А., Варданян А.В., Захаров М.А.

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

РЕЗЮМЕ Лечение прямокишечных свищей как перианальных проявлений болезни Крона (ППБК) является важной задачей, решение которой до сих пор не найдено. В первую очередь, это связано с изнурительными, снижающими качество жизни, симптомами. Неправильная тактика в лечении данного заболевания может приводить к развитию анального недержания, а в ряде случаев и к удалению прямой кишки. Целью данного обзора было изучение эффективности различных хирургических методов лечения перианальных поражений, особенностей их применения при различных видах свищей, а также оценка влияния оперативного лечения на функцию запирающего аппарата прямой кишки. Установлено, что большинство описанных методов применялось у строго отобранной ограниченной группы больных и позволяло лишь временно ликвидировать клинические проявления ППБК. Неудовлетворительные результаты лечения, особенно в отдаленном послеоперационном периоде, малое число клинических наблюдений в опубликованных научных работах, посвященных лечению перианальных проявлений болезни Крона, а также низкая достоверность результатов, диктуют необходимость проведения дальнейших исследований с включением большего числа пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Крона, свищи прямой кишки при болезни Крона, перианальные проявления болезни Крона, хирургическое лечение

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Аносов И.С., Нанаева Б.А., Варданян А.В., Захаров М.А. Перианальные свищи при болезни Крона (обзор литературы). *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 1, с. 128–137. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-128-137>

Perianal fistulas in Crohn's disease (review)

Ivan S. Anosov, Bella A. Nanaeva, Armen V. Vardanyan, Mark A. Zakharov

Ryzhik National Medical Research Centre of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

ABSTRACT Treatment of anal fistulas as perianal manifestations of Crohn's disease is an important task, the solution of which has not yet been found. First of all, this is due to debilitating symptoms that reduce the quality of life. Incorrect tactics in the treatment of this disease can lead to the development of anal incontinence, and in some cases to the removal of the rectum. The purpose of this review was to study the effectiveness of various surgical methods for the treatment of perianal fistulas, the features of their use in various types of fistulas, as well as to assess the impact of surgical treatment on the function of the anal sphincter. It was found that most of the described methods were used in a strictly selected limited group of patients and allowed only temporary elimination of the clinical manifestations of Crohn's disease. Unsatisfactory results of treatment, especially in the late postoperative period, a small number of clinical observations in published scientific papers on the treatment of perianal manifestations of Crohn's disease, as well as low reliability of the results, dictate the need for further studies involving more patients.

KEYWORDS: Crohn's disease, Perianal fistulas, Anorectal fistula, Surgical treatment

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Anosov I.S., Nanaeva B.A., Vardanyan A.V., Zakharov M.A. Perianal fistulas in Crohn's disease (review). *Koloproktologia*. 2023;22(1):128–137. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-128-137>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Аносов Иван Сергеевич, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: ivaansv@yandex.ru.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Anosov I.S., Ryzhik National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: ivaansv@yandex.ru.

Дата поступления — 30.11.2022
Received — 30.11.2022

После доработки — 21.12.2022
Revised — 21.12.2022

Принято к публикации — 20.02.2023
Accepted for publication — 20.02.2023

ВВЕДЕНИЕ

Лечение прямокишечных свищей как перианальных проявлений болезни Крона (ППБК) является важной задачей, решение которой до сих пор не найдено. В первую очередь, это связано с изнурительными, снижающими качество жизни симптомами: боль, обильные слизисто-гнойные выделения, вызывающие раздражение, мокнутие и необходимость ношения прокладок. Неправильная тактика в лечении данного заболевания может приводить к развитию анального недержания, а в ряде случаев и к удалению прямой кишки.

Наиболее часто ППБК встречаются у пациентов с поражением ободочной и прямой кишки [1]. У 5–10% [2,3] больных перианальные свищи являются первым проявлением воспалительного заболевания кишечника. Однако установлено, что совокупная частота встречаемости прямокишечных свищей среди пациентов с болезнью Крона возрастает по мере увеличения продолжительности анамнеза: через 5 лет — 15%, через 10 лет — 18%, через 20 лет — 23% и через 30 лет — 24% [4,5]. Чаще всего ППБК фиксируются в возрастной категории от 16–30 лет, а второй пик отмечается в возрасте от 76 до 90 лет. У мужчин перианальные проявления встречаются несколько чаще — 15,8%, чем у женщин — 11,6% [6].

Сложные свищи при БК встречаются примерно в 80% наблюдений [7] и представляют собой наиболее значимую проблему. Это обусловлено тем, что при показателе первичного заживления в 65%, только у 37% пациентов удается избежать рецидива заболевания по прошествии 10 лет.

Классификация

В настоящее время в Российской Федерации используют традиционную классификацию свищей заднего прохода, утвержденную в национальных клинических рекомендациях [8]. Она применима и к перианальным проявлениям болезни Крона, но, в тоже время, не отражает особенностей данного заболевания, а выбор тактики лечения только на ее основании затруднителен. За рубежом наиболее распространена классификация, принятая Американской ассоциацией гастроэнтерологов в 2003 году, разделяющая свищи на простые и сложные [9]. К простым свищам относят интрасфинктерные и трансфинктерные фистулы, вовлекающие подкожную порцию наружного сфинктера. В свою очередь, к сложным свищам относят трансфинктерные, захватывающие поверхностную и глубокую порции наружного сфинктера, ректовагинальные и экстрасфинктерные свищи любой степени сложности, а также свищевые ходы, имеющие затеки любой локализации. Кроме того, свищевой ход

считается сложными при таких специфических для болезни Крона проявлениях как наличие стриктуры или выраженного воспалительного процесса в анальном канале либо прямой кишке. Вышеизложенные факторы, безусловно, оказывают непосредственное влияние на выбор тактики хирургического лечения.

Диагностика

Магнитно-резонансная томография

Пациентам со сложными свищами БК выполняют магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза с контрастным усилением в качестве основного метода инструментальной диагностики, а также с целью динамического наблюдения и послеоперационного контроля [10]. МРТ органов малого таза позволяет получить информацию о степени активности БК в прямой кишке, оценить выраженность проктита, фиброзных изменений стенки кишки [11], а также получить точные данные о топографии свищевого хода [12]. Эффективность визуализации свища и его расположения относительно мышечных структур таза, локализации и распространенности гнойных полостей и затеков достигает 76–100% [13]. Кроме того, магнитно-резонансная томография позволяет выявлять клинически «немые» абсцессы и степень перифокального инфильтративного воспаления [14]. Т2-взвешенное изображение с жироподавлением является оптимальной методикой для МР-визуализации свищей. Т1-взвешенное изображение с внутривенным контрастированием используют для дифференциальной диагностики содержимого затеков/гнойных полостей между жидкостью/гноем и грануляционной тканью. Наружные катушки, имеющие большее поле обзора, применяют для визуализации экстрасфинктерных свищей и свищей высокого уровня [16]. В литературе имеются данные об эффективном применении эндоанальных катушек, дающих преимущество в идентификации внутренних отверстий, а также в диагностике ректовагинальных фистул [16].

Эндоанальное ультразвуковое исследование (ЭУЗИ)

При отсутствии рубцово-воспалительных стриктур анального канала и нижеампулярного отдела прямой кишки пациентам с ППБК выполняют ЭУЗИ как в В-режиме, так и с трехмерной реконструкцией изображения [15]. При наличии острого гнойно-воспалительного процесса и при выраженных болевых ощущениях целесообразно выполнение исследования под обезболиванием. В качестве дополнительного метода при невозможности введения датчика в просвет кишки, возможно применение трансперинеального УЗИ, однако его точность в диагностике глубоких абсцессов довольно низкая (47,1%) в связи с ограниченным полем зрения [16].

ЭУЗИ (с частотой 5–16 МГц) позволяет детально визуализировать свищевой ход и его расположение относительно мышечных структур в 86–95% наблюдений, идентифицировать внутренние свищевые отверстия в 62–94% случаев. При наличии наружных свищевых отверстий, введение в них перекиси водорода значительно улучшает визуализацию свищевого хода [16]. Однако значительным недостатком данного исследования является операторозависимость [17]. Внедрение УЗИ с трехмерной реконструкцией изображения позволило решить проблему зависимости от квалификации врачей УЗ-диагностики. Метод обладает высокой диагностической точностью, прост в исполнении, безболезнен и не требует подготовки пациента. 3D-УЗИ также целесообразно выполнять при динамическом наблюдении в послеоперационном периоде, что менее затратно в отличие от МРТ-исследования [18].

Следует отметить, что, по мнению многих авторов, наилучшие результаты в диагностике ППБК достигаются при выполнении обоих методов исследования — как МРТ, так и ЭУЗИ, так как они дополняют друг друга [19]. С помощью УЗИ целесообразно проводить диагностику пациентам с низкими интрасфинктерными и трансфинктерными свищами, в то же время МРТ позволяет более точно диагностировать высокие свищи и затеки, расположенные выше пуборектальной петли [18].

В настоящее время для диагностики ППБК не выполняют фистулографию и компьютерную томографию, что обусловлено их худшей диагностической ценностью в сравнении с описанными выше методиками, а также дополнительным негативным влиянием рентген-излучения [16].

Хирургическое лечение

По данным большинства авторов, наилучших результатов лечения ППБК возможно достичь путем проведения оперативного вмешательства в сочетании с медикаментозной терапией [20,21]. Мультидисциплинарный подход в лечении перианальных проявлений болезни Крона способствует повышению частоты заживления свищей, снижению риска рецидива и увеличению времени возникновения рецидива [22–24]. Хирургическое лечение ППБК должно быть индивидуальным для каждого конкретного пациента. Необходимо учитывать состояние больного, топографию свища (расположение отверстий, траекторию хода и степень его сложности), выраженность проктита и наличие либо отсутствие рубцового стеноза [25].

Хирургическое лечение простых свищей

Иссечение (рассечение) свища в просвет кишки

Иссечение свища в просвет кишки или рассечение свища (фистулотомия) выполняют

пациентам с простыми свищами [26–29]. При выполнении оперативного вмешательства необходимо также рассечение всех возможных ответвлений хода. Целесообразно выполнить обработку свищевого хода ложкой Фолькмана или электрокоагуляцией. В зависимости от размеров дефекта на перианальной коже операцию можно дополнить подшиванием краев раны ко дну. Заживление в срок до 3-х месяцев у пациентов с ППБК наблюдается в 72–100% случаев [30–33]. Противопоказанием к выполнению фистулотомии являются: индекс активности болезни Крона (CDAI) выше 150 [27] и выраженные воспалительные изменения перианальной области и промежности [26].

Иссечение свища в просвет кишки у пациентов с ППБК сопряжено с высоким риском развития анального недержания. Возникновению клинических проявлений НАС способствуют учащенный стул и рубцовые изменения структур анального канала. По некоторым данным, частота каломазания после таких вмешательств достигает 61% [33]. Таким образом, фистулотомия у данной группы пациентов должна выполняться относительно редко и с осторожностью.

Следует отметить, что существуют исследования, описывающие двухэтапное лечение простых свищей, при котором первым этапом проводят дренирующую латексную лигатуру, а иссечение свища выполняют позже, на фоне отсутствия выраженных воспалительных изменений в перианальной области [26].

Хирургическое лечение сложных свищей

Вскрытие и дренирование абсцесса

Вскрытие и дренирование абсцесса в качестве первого этапа лечения выполняют пациентам с гнойными полостями и затеками независимо от их расположения и размеров [28,29]. Полноценное вскрытие гнойника позволяет проводить иммуносупрессивную терапию по поводу БК без риска развития абсцесса в перианальной области или генерализации инфекции. При точном обнаружении внутреннего свищевого отверстия возможно проведение дренирующей латексной лигатуры в один этап со вскрытием гнойника [28].

Дренирующая латексная лигатура (Seton)

Пациентам со сложными свищами при БК в качестве первого этапа хирургического лечения выполняют проведение дренирующей латексной лигатуры (Seton) [34,35]. Показаниями к проведению двухэтапного лечения являются:

- наличие абсцессов или гнойных полостей, затеков;
- проктит средней и тяжелой степени [36].

Дренирующую латексную лигатуру обычно используют в качестве дополнения к медикаментозной терапии БК как средство обеспечения адекватного дренирования свищевого хода для предотвращения

Таблица 1. Результаты долгосрочного применения дренирующей латексной лигатуры
Table 1. Results of long-term use of draining latex ligature

Автор	Год	Количество пациентов	Сроки установки лигатуры, мес. (диапазон)	Возврат клинических проявлений (%)
William et al.	1991	55	54 (6–120)	0
Thornton et al.	2005	28	13 (2–81)	21
Takesue et al.	2002	32	62 (25–133)	3 (33)
Galis-Rozen et al.	2010	17	8 (6–9)	40

повторного образования абсцессов и ликвидации местной воспалительной реакции в окружающих тканях. Зачастую установка дренирующей лигатуры является подготовительным этапом к выполнению радикальной операции по ликвидации свища. Однако проведение seton может являться и самостоятельным методом лечения, позволяющим минимизировать клинические проявления ППБК. Преимуществами этого метода являются: низкая стоимость, возможность предотвращения формирования новых свищевых ходов и гнойных полостей, снижение потребности во временной или постоянной стоме, а также низкая частота повторных вмешательств (от 10% до 20%) [35]. Так, применение seton с его последующим удалением было описано в шести ретроспективных когортных исследованиях, включающих, в общей сложности, 329 пациентов с ППБК [31,37–41]. По этим данным краткосрочное заживление свищей отмечали в достаточно широком диапазоне 14–81%. Конкретные сроки, необходимые для удаления дренирующей лигатуры, не определены. Согласно общему мнению, ликвидацию seton рекомендуется выполнять после завершения индукционного курса биологической терапии или после стихания явлений проктита (Табл. 1) [90].

При слишком раннем удалении лигатуры велик риск развития рецидива абсцесса, в тоже время, при её длительном нахождении (более 34 недель) происходит эпителизация хода и снижается вероятность или шанс самопроизвольного заживления свища [42,43]. В исследовании ACCENT 2 все сетоны были ликвидированы на 2-й неделе после их проведения, при этом частота рецидива острого парапроктита составила 15%. В 98% случаев удаление дренирующей лигатуры выполняют в срок от 4 до 33 недель при условии проведения эффективной медикаментозной терапии [44,45].

В тоже время, дренирующая латексная лигатура может быть установлена и на более длительный срок. Kotze P.G. и соавт. [46] сообщили, что среднее время до удаления seton у пациентов с ППБК составляет 7,3 месяца, при этом максимальная длительность достигает 36 месяцев [35]. Тем не менее, по данным ретроспективного исследования Voiguen G. и соавт., при установке лигатуры на более длительный срок (средняя продолжительность — 33 недели) частота

возникновения рецидива абсцесса по-прежнему составляет 22% [44].

Пациентам с ППБК не рекомендуется использование прорезывающих лигатур. По результатам систематического обзора 20 исследований ($n = 520$), установлено, что средняя частота анальной инконтиненции после лечения свищей режущим сетоном составила 32% [47], при этом некоторые исследователи сообщили о развитии недержания в 57% случаев [48]. Следует отметить, что недостаточность анального сфинктера 2-й степени была зафиксирована у 22% пациентов, а 3-й — в 6% наблюдений [47].

В настоящее время пациентам со сложными свищами рекомендуется использование дренирующей латексной лигатуры (Seton) в сочетании с анти-ФНО препаратами. На основании рандомизированного исследования Wasmann K. и соавт. установлено, что заживление свища в группе сетон + анти-ФНО составляет 64% против 42% — в группе с изолированной установкой лигатуры [49]. По данным метаанализа четырех когортных исследований, включающих 132 пациента с ППБК, в которых проводилось сравнение двух групп — с установкой лишь сетона, и с установкой сетона, сопровождающейся введением биологической терапии, установлено, что сочетание лигатуры и анти-ФНО препаратов сопровождается более высоким процентом заживления [50].

Иссечение свища с низведением лоскута стенки прямой кишки

В качестве радикального лечения пациентам со сложными свищами ППБК, в том числе со свищами высокого уровня и ректовагинальными фистулами, возможно выполнение иссечения свища с низведением лоскута стенки прямой кишки [51,52]. При этом лоскут может быть как слизисто-подслизистый, так и слизисто-мышечный. Преимуществами методики являются отсутствие воздействия на структуры запирающего аппарата прямой кишки (ЗАПК) и минимизация раневых дефектов.

Следует отметить, что для выполнения данной операции необходимо соблюдение следующих условий:

- отсутствие гнойных полостей и затеков;
- отсутствие явлений проктита;

Таблица 2. Результаты применения пластики внутреннего отверстия свища лоскутом стенки прямой кишки
Table 2. Results of the application of plastic surgery of the internal opening of the fistula with a flap of the rectal wall

Автор	Год	Количество	Заживление (%)	Рецидив (Р) или недержание (НАС) (%)
Van Koperen et al.	2009	9	45	55 (Р)
Soltani et al.	2010	91	64	9,4 (НАС)
Roper et al.	2019	39	92,6	19,5 (Р)
Stellingwerf et al.	2019	64	61	7,8 (НАС)
Praag et al.	2019	21	60	19 (Р) 15,8 (НАС)

Таблица 3. Результаты LIFT у пациентов с БК
Table 3. LIFT results in patients with CD

Автор	Год	Количество	Заживление (%)	Рецидив (Р) или недержание (НАС) (%)
Gingold et al.	2014	15	60	40 (Р)
Kaminski et al.	2017	23	48	52 (Р)
Praag et al.	2019	19	89,5	21,1 (Р) 21,4 (НАС)
Stellingwerf et al.	2019	64	53	1,6 (НАС)

– отсутствие грубых рубцовых изменений стенки анального канала и прямой кишки, препятствующих мобилизации лоскута [53].

В общей популяции у пациентов с криптогландулярными свищами эффективность методики составляет, в среднем, 80% (от 24 до 100%) при частоте развития анального недержания 13% (0–35%) [54]. У пациентов с ППБК средняя частота заживления составляет 64% (33–92%) при частоте развития инконтиненции в 9,5% наблюдений (0–29%) (Табл. 2.) [53–57].

Проведение иммунологической терапии как до иссечения свища с низведением лоскута прямой кишки, так и в послеоперационном периоде улучшает результаты лечения пациентов с перианальными проявлениями болезни Крона [55]. По данным более ранних исследований, выполненных в 1990–2000 гг. до широкого распространения иммунологической терапии, частота рецидива свища при ППБК через 24 месяца после пластики лоскутом составила 50% [58]. В тоже время исследования, описывающие применение иммунотерапии в срок 531–550 дней до операции и в послеоперационном периоде, демонстрируют частоту первичного заживления, составляющую 83,9% при частоте рецидива — 37,5% через два года после хирургического лечения ($p = 0.03$) [59–62].

Следует отметить, что, по некоторым данным, наличие превентивной стомы улучшает результаты лечения ППБК с низведением лоскута стенки прямой кишки, однако статистически значимых результатов получено не было в виду малого числа пациентов в исследованиях [63].

Перевязка свищевого хода в межсфинктерном пространстве (LIFT)

Метод перевязки свищевого хода может быть применен при транссфинктерных свищах у пациентов с БК, за исключением фистул, проходящих через глубокую порцию наружного сфинктера. Рекомендуется применять процедуру перевязки свищевого хода

в качестве второго этапа лечения после удаления сегмента у пациентов с низкой частотой стула [64] и при отсутствии явлений выраженного проктита [65].

При лечении криптогенных свищей прямой кишки эффективность LIFT составляет от 53,9% до 84,3% при частоте развития рецидива заболевания, варьирующей от 14,8% до 29%. При этом явления послеоперационной анальной инконтиненции наблюдаются в 0,4–2,8% случаев [56].

У пациентов с ППБК при краткосрочном наблюдении в течение одного года, по данным Gingold D.S. и соавт. ($n = 15$), перевязка свищевого хода в межсфинктерном пространстве позволила добиться успеха в 67% случаев [66]. При более длительном сроке наблюдения (23 месяца) эффективность LIFT снижается до 48%, однако отмечено, что 75% рецидивов свищей при болезни Крона возникают в течение первого года после операции [67]. По данным систематического обзора Stellingwerf M. и соавт., ухудшение функции держания отмечено лишь у 1 из 64 (1,6%) пациентов, перенесших перевязку свищевого хода в межсфинктерном пространстве (Табл. 3.) [56].

Видеоассистированный метод лечения свищей (VAAFT — videoassisted anal fistula treatment)

Пациентам со сложными свищами при БК оправдано применение видеоассистированного метода как в качестве сфинктеросохраняющего радикального метода лечения, так и для более точной диагностики [68] высоких полостей и затеков у пациентов со свищами высокого уровня.

По результатам систематического обзора литературы и метаанализа Emile S.H. и соавт., включающего 11 исследований и 788 пациентов со свищами прямой кишки, средневзвешенная частота рецидивов составила 14,2% (7,5%–33%) с медианой наблюдения в 9 месяцев, а частота осложнений 4,8% при отсутствии явлений послеоперационной недостаточности анального сфинктера [69].

О лечении свищей с применением VAAFT у пациентов с болезнью Крона в настоящее время опубликованы результаты единичных нерандомизированных исследований. Так, Schwander O. описал результаты лечения 11 пациентов с болезнью Крона и свищами прямой кишки, однако применение видеоассистированного метода дополняли закрытием внутреннего отверстия лоскутом прямой кишки при наличии преэвентивной стомы. Таким образом, полученные в 82% случаев положительные результаты лечения нельзя объяснить только лишь применением метода VAAFT [70]. По данным Adegbola S.O. и соавт., 84% пациентов ($n = 21$) со свищами прямой кишки и болезнью Крона после применения VAAFT отметили снижение интенсивности болевых ощущений и гнойного отделяемого из свищевых ходов [71]. Стоит отметить, что широкому внедрению метода препятствуют не только скудные данные об эффективности его применения, но и высокая стоимость оборудования.

Лазерная облитерация свищевого хода (FiLaC — Fistula Laser Closure)

Лазерная облитерация свищевого хода — малоинвазивный и сфинктеросберегающий метод лечения свищей прямой кишки. Наиболее целесообразно применять данную методику при сформированном свищевом ходе, в частности — в качестве второго этапа лечения после удаления дренирующей латексной лигатуры.

В общей популяции при использовании FiLaC в сочетании с различными вариантами закрытия внутреннего свищевого отверстия отсутствует влияние на функцию анального держания, а частота заживления свищей варьирует от 40 до 83,5% в срок наблюдения за пациентами от 15 до 20 месяцев [72–74]. По данным метаанализа Elfeki H. и соавт., включающим результаты лечения 454 пациентов методом FiLaC в 7 ретроспективных исследованиях, при медиане наблюдения 23,7 месяца средневзвешенная частота заживления свищей составила 67,3%, а частота анальной инконтиненции — 1% [75].

Результаты применения лазерных технологий у пациентов с перианальными проявлениями болезни Крона также ограничены единичными ретроспективными исследованиями [72,76–78]. Тем не менее, в августе 2022 года Сао D. и соавт. был опубликован первый систематический обзор литературы и метаанализ, посвященный эффективности и безопасности FiLaC при свищах прямой кишки при болезни Крона, включающий анализ результатов лечения 50 пациентов в 6 исследованиях. Лазерная термооблитерация свищевого хода привела к положительному результату лечения в 68% случаев и не повлияла на функцию запирающего аппарата прямой кишки ни у одного пациента [79]. Однако данный метаанализ имеет

существенные ограничения в связи с малым количеством пациентов во включенных в него исследованиях и ретроспективным их характером, что говорит о необходимости проведения качественных рандомизированных исследований и анализе отдаленных результатов лечения, прежде чем этот малоинвазивный метод займет свою «нишу» в хирургическом лечении свищей прямой кишки у пациентов с болезнью Крона.

Биопластические материалы

К биопластическим материалам можно отнести фибриновый клей, который вводится непосредственно в свищевой ход, и «fistula plug» — так называемые герметизирующие тампоны, которые устанавливают в области внутреннего свищевого отверстия. Данные методики могут быть применены у пациентов со сложными свищами в качестве второго этапа лечения после удаления дренирующей лигатуры, в том числе и у пациентов с ректовагинальными свищами с целью минимизации оперативного воздействия на мышечные структуры ЗАПК. Важным условием использования биоматериалов является отсутствие активного воспаления в анальном канале и прямой кишке.

При сравнении эффективности герметизирующих тампонов в общей популяции и у пациентов с ППБК достоверных различий по частоте заживления (в 55% случаев) и количеству осложнений получено не было [80, 81]. Однако, по данным многоцентрового рандомизированного исследования, проведенного группой GETAID в 2016 году ($n = 54$, срок наблюдения 12 недель), эффективность применения «пробок» вторым этапом была несколько выше (31,5%), чем у пациентов, которым выполняли только удаление дренирующей лигатуры (23,1%) ($p = 0,19$) [82].

По данным систематического обзора Lee M.J. и соавт. ($n = 219$), применение фибринового клея эффективно у 40–67% пациентов в общей популяции [30].

В 2010 году Grimaud J. и соавт. опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного исследования, посвященного применению фибринового клея у пациентов с ППБК ($n = 77$). Через 2 месяца после операции эффективность процедуры составила 38%, против 16% — в контрольной группе (ОШ 3,2, ДИ 1,1–9,8, $p = 0,04$). Следует отметить, что наибольшая частота заживления все же наблюдалась у пациентов с простыми свищами БК [83].

Таким образом, вышеуказанные ограниченные результаты применения биопластических материалов у пациентов с ППБК не позволяют рекомендовать данные методики к рутинному применению у данной категории больных (Табл. 4) [84].

Формирование стомы

Пациентам с обширными перианальными поражениями, сопровождающимися выраженными

Таблица 4. Результаты применения биопластических материалов**Table 4.** Results of application of bioplastic materials

Автор	Год	Количество	Заживление (%)
Champagne et al.	2006	20	80
Schwandner et al.	2009	9	77
Ellis et al.	2010	12	66
Cintron et al.	2013	8	50
Herold et al.	2016	4	25

клиническими проявлениями, несмотря на установленные ранее дренирующие лигатуры и при неэффективности медикаментозного лечения, целесообразно формирование стомы или выполнение проктэктомии. При этом отключение пассажа предпочтительнее, так как полноценная резекция зачастую осложняется формированием полостей в ложе удаленной кишки и длительно незаживающих обширных ран промежности [85]. У пациентов со сложными свищами при БК частота формирования отключающей стомы варьирует в пределах 31–49%. По данным метаанализа Singh S. и соавт., включающего 15 исследований ($n = 556$), 63,8% (95% ДИ: 54,1–72,5%) пациентов отметили явное стихание клинических проявлений ППБК в короткие сроки после выведения стомы. Восстановление непрерывности кишечника было предпринято у 34,5% (95% ДИ: 27,0–42,8%) пациентов, однако в 26,5% (95% ДИ: 14,1–44,2%) случаев рецидив ППБК послужил причиной для повторного отключения кишечного пассажа. Кроме того, 41,6% (95% ДИ: 32,6–51,2%) больных на фоне продолжающегося воспалительного процесса потребовалось удаление кишки, несмотря на наличие отключающей стомы. Таким образом, лишь у 16,6% (95% ДИ: 11,8–22,9%) пациентов стому можно считать временной [86]. Широкое внедрение в клиническую практику биологической терапии позволило снизить частоту формирования постоянных стом с 60,8% до 19,2% ($p < 0,05$) [87]. Есть мнение, что формирование отключающей стомы более чем в 60% случаев не позволяет добиться заживления периаанальных поражений, что в конечном итоге приводит к удалению прямой кишки [91].

Удаление прямой кишки (проктэктомия)

Удаление прямой кишки является окончательным вариантом лечения тяжелой ППБК при неэффективности других методик, а необходимость в проктэктомии возникает в 8–40% случаев [1,88]. Показаниями к выполнению травматичной операции являются: клинически выраженное анальное недержание, наличие рубцового стеноза прямой кишки и анального канала, а также сопутствующее поражение других отделов толстой кишки. Следует отметить, что в ряде случаев, несмотря на сформированную ранее стому, выраженный воспалительный процесс в отключенной кишке

способствует прогрессированию ППБК, что в конечном итоге также приводит к необходимости выполнения проктэктомии [84]. Особенностью в методике выполнения проктэктомии у пациентов с тяжелой ППБК является необходимость выполнения мезоректумэктомии, так как сохраняющиеся в околопрямокишечной клетчатке воспалительные гранулемы способны поддерживать воспалительный процесс в промежности даже после удаления прямой кишки [89].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое внедрение в клиническую практику биологических препаратов, безусловно, улучшило результаты хирургического лечения пациентов с периаанальными свищами при БК, что лишний раз доказывает необходимость мультидисциплинарного подхода с участием как хирургов, так и гастроэнтерологов. При этом показания к различным методам оперативного лечения свищей у пациентов с болезнью Крона по-прежнему не определены.

Таким образом, несмотря на значительное число различных методик хирургического лечения, до сих пор не существует единой концепции в алгоритме лечения данной категории пациентов. Большинство описанных методов применялось у строго отобранной ограниченной группы больных и позволяло лишь временно ликвидировать клинические проявления ППБК. Неудовлетворительные результаты лечения, особенно в отдаленном послеоперационном периоде, малое число клинических наблюдений в опубликованных научных работах, посвященных лечению периаанальных проявлений болезни Крона, а также низкая достоверность результатов, диктуют необходимость проведения дальнейших исследований с включением большего числа пациентов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования: *Аносов И.С.*

Сбор и обработка материалов: *Аносов И.С., Варданян А.В., Захаров М.А.*

Написание текста: *Аносов И.С., Нанаева Б.А.*

Редактирование: *Варданян А.В.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Ivan S. Anosov*

Collection and processing of the material: *Ivan S. Anosov, Armen V. Vardanyan, Mark A. Zakharov*

Writing of the text: *Ivan S. Anosov, Bella A. Nanaeva*

Editing: *Armen V. Vardanyan*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID):

Аносов Иван Сергеевич — к.м.н., врач-колопроктолог отделения общей и реконструктивной

колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-9015-2600

Нанаева Бэлла Александровна — к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-1697-4670

Варданыан Армен Восканович — к.м.н., заведующий отделением хирургии воспалительных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-6781-2458

Захаров Марк Александрович — аспирант отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-8413-8709

INFORMATION ABOUT AUTHORS (ORCID)

Ivan S. Anosov — 0000-0002-9015-2600

Bella A. Nanaeva — 0000-0003-1697-4670

Armen V. Vardanyan — 0000-0001-6781-2458

Mark A. Zakharov — 0000-0001-8413-8709

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Loffler T, Welsch T, Muhl S, et al. Long-term success rate after surgical treatment of anorectal and rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(5):521–526. doi: [10.1007/s00384-009-0638-x](https://doi.org/10.1007/s00384-009-0638-x)
- Bolshinsky V, Church J. Management of Complex Anorectal and Perianal Crohn's Disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32:255–260. doi: [10.1055/s-0039-1683907](https://doi.org/10.1055/s-0039-1683907)
- Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn disease: Epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:1088–1103. doi: [10.1016/j.mayocp.2017.04.010](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.010)
- Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:652–64. doi: [10.1038/nrgastro.2017.104](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.104)
- Park SH, Aniwaniwan S, Scott Harmsen W, Tremaine WJ, et al. Update on the natural course of fistulizing perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:1054–60. doi: [10.1093/ibd/izy329](https://doi.org/10.1093/ibd/izy329)
- Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002;122(4):875–80. doi: [10.1053/gast.2002.32362](https://doi.org/10.1053/gast.2002.32362)
- Molendijk I, Nuij VJ, van der Meulen-de Jong AE, et al. Disappointing durable remission rates in complex Crohn's disease fistula. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(11):2022–2028. doi: [10.1097/MIB.0000000000000148](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000148)
- Ивашкин В.Т., Шелигин Ю.А., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колопроктология.* 2020;19(2):8–32. doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38) / Ivashkin V.T., Sheligin Yu.A., Abdulganieva D.I. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults (project). *Koloproktologia.* 2020;19(2):8–32. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38)
- Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, et al. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003;125:1508–30. doi: [10.1016/j.gastro.2003.08.025](https://doi.org/10.1016/j.gastro.2003.08.025)
- Santillan CS, Huang C, Eisenstein S, et al. MRI of Perianal Crohn Disease: Technique and Interpretation. *Top Magn Reson Imaging.* 2021;1;30(1):63–76. doi: [10.1097/RMR.0000000000000268](https://doi.org/10.1097/RMR.0000000000000268)
- van Rijn KL, Meima-van Praag EM, Bossuyt PM, et al. Fibrosis and MAGNIFI-CD Activity Index at Magnetic Resonance Imaging to Predict Treatment Outcome in Perianal Fistulizing Crohn's Disease Patients. *J Crohns Colitis.* 2022;16(5):708–716. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab168](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab168)
- Galleo JC, Echarri A. Role of magnetic resonance imaging in the management of perianal Crohn's disease. *Insights Imaging.* 2018;9(1):47–58. doi: [10.1007/s13244-017-0579-9](https://doi.org/10.1007/s13244-017-0579-9)
- Halligan S, Stoker J. Imaging of fistula in ano. *Radiology.* 2006;239:18–33.
- Bell SJ, Halligan S, Windsor AC, et al. Response of fistulizing Crohn's disease to infliximab treatment assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:387–93.
- Zawadzki A, Starck M, Bohe M, Thorlacius H. A unique 3D endoanal ultrasound feature of perianal Crohn's fistula: the 'Crohn ultrasound fistula sign'. *Colorectal Dis.* 2012;14(9):e608–11. doi: [10.1111/j.1463-1318.2012.03047.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2012.03047.x)
- Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Gut.* 2014;63:1381–1392. doi: [10.1136/gutjnl-2013-306709](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306709)
- Lopez N., Ramamoorthy S., Sandborn W.J. Recent advances in the management of perianal fistulizing Crohn's disease: lessons for the clinic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(6):563–577. doi: [10.1080/17474124.2019.1608818](https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1608818)
- Alabiso ME, Iasiello F, Pellino G, et al. 3D-EAUS and MRI in the Activity of Anal Fistulas in Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1895694. doi: [10.1155/2016/1895694](https://doi.org/10.1155/2016/1895694)
- Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology.* 2001;121:1064–72. doi: [10.1053/gast.2001.28676](https://doi.org/10.1053/gast.2001.28676)
- Kotze PG, Spinelli A, Lightner AL. Cell-based Therapy for Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Curr Pharm Des.* 2019;25:41–46. doi: [10.2174/1381612825666190308095651](https://doi.org/10.2174/1381612825666190308095651)
- Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. ADMIRE CD Study Group Collaborators. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet.* 2016;388:1281–1290. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31203-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31203-X)
- Lightner AL, Wang Z, Zubair AC, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Mesenchymal Stem Cell Injections for the Treatment of Perianal Crohn's Disease: Progress Made and Future Directions. *Dis Colon Rectum.* 2018;61:629–640. doi: [10.1097/DCR.0000000000001093](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001093)
- Adegbola SO, Sahnun K, Tozer PJ, et al. Review of local injection of anti-TNF for perianal fistulizing Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32:1539–1544. doi: [10.1007/s00384-017-2899-0](https://doi.org/10.1007/s00384-017-2899-0)
- Dulai PS, Buckley JC Jr, Raffals LE, et al. Hyperbaric oxygen therapy is well tolerated and effective for ulcerative colitis patients hospitalized for moderate-severe flares: a phase 2A pilot multi-center, randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1516–1523. doi: [10.1038/s41395-018-0005-z](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0005-z)
- Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus

- on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Gut*. 2014;63(9):1381–92. doi: [10.1136/gutjnl-2013-306709](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306709)
26. El-Gazzaz G, Hull T, Church JM. Biological immunomodulators improve the healing rate in surgically treated perianal Crohn's fistulas. *Colorectal Dis*. 2012;14(10):1217–23. doi: [10.1111/j.1463-1318.2012.02944.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2012.02944.x)
27. Lozynskyy YS. Treatment algorithms in the case of perianal complications of Crohn's disease. *Dig Dis*. 2009;27(4):565–70. doi: [10.1159/000233299](https://doi.org/10.1159/000233299)
28. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517. doi: [10.1038/ajg.2018.27](https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27)
29. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(1):1–16. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjx061](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx061)
30. Lee MJ, Heywood N, Adegbola S, et al. Systematic review of surgical interventions for Crohn's anal fistula. *BJS Open*. 2017;1(3):55–66. doi: [10.1002/bjs5.13](https://doi.org/10.1002/bjs5.13)
31. Graf W, Andersson M, Åkerlund JE, et al. Long-term outcome after surgery for Crohn's anal fistula. *Colorectal Dis*. 2016;18:80–85. doi: [10.1111/codi.13106](https://doi.org/10.1111/codi.13106)
32. Dursun A, Hodin R, Bordeianou L. Impact of perineal Crohn's disease on utilization of care in the absence of modifiable predictors of treatment failure. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29:1535–1539. doi: [10.1007/s00384-014-2013-9](https://doi.org/10.1007/s00384-014-2013-9)
33. van Koperen PJ, Safiruddin F, Bemelman WA, et al. Outcome of surgical treatment for fistula in ano in Crohn's disease. *Br J Surg*. 2009;96(6):675–9. doi: [10.1002/bjs.6608](https://doi.org/10.1002/bjs.6608)
34. Antakia R, Shorthouse AJ, Robinson K, et al. Combined modality treatment for complex fistulating perianal Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2013;15(2):210–6. doi: [10.1111/j.1463-1318.2012.03124.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2012.03124.x)
35. Seyfried S, Herold A. Management of Perianal Fistulas in Crohn's Disease. *Visc Med*. 2019;35:338–343. doi: [10.1159/000504103](https://doi.org/10.1159/000504103)
36. Boscá MM, Alós R, Maroto N, et al. Recommendations of the Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Spanish Working Group (GETECCU) for the treatment of perianal fistulas of Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43:155–168. doi: [10.1016/j.gastrohep.2019.09.012](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.09.012)
37. Buchanan GN, Owen HA, Torkington J, et al. Long-term outcome following loose-seton technique for external sphincter preservation in complex anal fistula. *Br J Surg*. 2004;91:476–480. doi: [10.1002/bjs.4466](https://doi.org/10.1002/bjs.4466)
38. Chung W, Ko D, Sun C, et al. Outcomes of anal fistula surgery in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Surg*. 2010;199:609–613. doi: [10.1016/j.amjsurg.2010.01.007](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.01.007)
39. Sciaudone G, Di Stazio C, Limongelli P, et al. Treatment of complex perianal fistulas in Crohn disease: infliximab, surgery or combined approach. *Can J Surg*. 2010;53:299–304
40. Sugita A, Koganei K, Harada H, et al. Surgery for Crohn's anal fistulas. *J Gastroenterol*. 1995;30(8):143–146
41. Uchino M, Ikeuchi H, Bando T, et al. Long-term efficacy of infliximab maintenance therapy for perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2011;17:1174–1179. doi: [10.3748/wjg.v17.i9.1174](https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i9.1174)
42. Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(6):771–5. doi: [10.1007/s10350-004-6296-8](https://doi.org/10.1007/s10350-004-6296-8)
43. Hukkinen M, Pakarinen MP, Piekkala M, et al. Treatment of complex perianal fistulas with seton and infliximab in adolescents with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(8):756–62. doi: [10.1016/j.crohns.2014.01.001](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.01.001)
44. Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, et al. Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(8):975–81 e1-4. doi: [10.1016/j.cgh.2012.12.042](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.042)
45. Tanaka S, Matsuo K, Sasaki T, et al. Clinical advantages of combined seton placement and infliximab maintenance therapy for perianal fistulizing Crohn's disease: when and how were the seton drains removed? *Hepatogastroenterology*. 2010;57(97):3–7.
46. Kotze PG, Albuquerque IC, da Luz Moreira A, et al. Perianal complete remission with combined therapy (seton placement and anti-TNF agents) in Crohn's disease: a Brazilian multicenter observational study. *Arq Gastroenterol*. 2014;51:284–289. doi: [10.1590/S0004-28032014000400004](https://doi.org/10.1590/S0004-28032014000400004)
47. Ritchie RD, Sackier JM, Hodde JP. Incontinence rates after cutting seton treatment for anal fistula. *Colorectal Dis*. 2009;11(6):564–571. doi: [10.1111/j.1463-1318.2008.01713.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01713.x)
48. Williams JG, MacLeod CA, Rothenberger DA et al. Seton treatment of high anal fistulae. *Br J Surg*. 1991;78:1159–61. doi: [10.1002/bjs.1800781004](https://doi.org/10.1002/bjs.1800781004)
49. Wasmann KA, de Groof EJ, Stellingwerf ME, et al. Treatment of Perianal Fistulas in Crohn's Disease, Seton Versus Anti-TNF Versus Surgical Closure Following Anti-TNF [PISA]: A Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis*. 2020;14:1049–1056. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjaa004](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa004)
50. de Groof EJ, Sahami S, Lucas C, et al. Treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis comparing seton drainage and anti-tumour necrosis factor treatment. *Colorectal Dis*. 2016;18(7):667–675. doi: [10.1111/codi.13311](https://doi.org/10.1111/codi.13311)
51. El-Gazzaz G, Hull T, Mignanelli E, et al. Analysis of function and predictors of failure in women undergoing repair of Crohn's related rectovaginal fistula. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(5):824–9. doi: [10.1007/s11605-010-1167-1](https://doi.org/10.1007/s11605-010-1167-1)
52. Andreani SM, Dang HH, Grondona P, et al. Rectovaginal fistula in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(12):2215–22. doi: [10.1007/s10350-007-9057-7](https://doi.org/10.1007/s10350-007-9057-7)
53. Jarrar A, Church J. Advancement flap repair: a good option for complex anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(12):1537–41. doi: [10.1097/DCR.0b013e31822d7ddd](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31822d7ddd)
54. Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(4):486–95. doi: [10.1007/DCR.0b013e3181ce8b01](https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181ce8b01)
55. Roper MT, Trinidad SM, Ramamoorthy SL, et al. Endorectal Advancement Flaps for Perianal Fistulae in Crohn's Disease: Careful Patient Selection Leads to Optimal Outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2019;23:2277–2284. doi: [10.1007/s11605-019-04205-0](https://doi.org/10.1007/s11605-019-04205-0)
56. Stellingwerf ME, van Praag EM, Tozer PJ, et al. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. *BJS Open*. 2019;3:231–241. doi: [10.1002/bjs5.50129](https://doi.org/10.1002/bjs5.50129)
57. van Praag EM, Stellingwerf ME, van der Bilt JDW, et al. Ligation of the Intersphincteric Fistula Tract and Endorectal Advancement Flap for High Perianal Fistulas in Crohn's Disease: A Retrospective Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2020;14:757–763. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjz181](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz181)
58. Makowiec F, Jehle EC, Becker HD, et al. Clinical course after transanal advancement flap repair of perianal fistula in patients with Crohn's disease. *Br J Surg*. 1995;82(5):603–6. doi: [10.1002/bjs.1800820509](https://doi.org/10.1002/bjs.1800820509)
59. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383–1395. doi: [10.1056/NEJMoa0904492](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904492)
60. DIAMOND study group. Clinical and Pharmacokinetic Factors Associated with Adalimumab-Induced Mucosal Healing in Patients with Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:542–549. doi: [10.1016/j.cgh.2017.10.036](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.10.036)
61. Lichtenstein G, Yan S, Bala M, et al. Infliximab Maintenance Treatment Reduces Hospitalizations, Surgeries, and Procedures in Fistulizing Crohn's Disease. *Gastro*. 2005;128:862–869. doi: [10.1053/j.gastro.2005.01.048](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.01.048)
62. Ji CC, Takano S. Clinical Efficacy of Adalimumab versus

- Infliximab and the factors associated with recurrence or aggravation during treatment of anal fistulas in Crohn's disease. *Intest Res.* 2017;15(2):182–186. doi: [10.5217/ir.2017.15.2.182](https://doi.org/10.5217/ir.2017.15.2.182)
63. Regh KL, Sanchez JE, Krieger BR, et al. Fecal diversion in perirectal fistulizing Crohn's disease is an underutilized and potentially temporary means of successful treatment. *Am Surg.* 2009;75(8):715–8.
64. Kotze PG, Shen B, Lightner A, et al. Modern management of perianal fistulas in Crohn's disease: future directions. *Gut.* 2018;67:1181–1194. doi: [10.1136/gutjnl-2017-314918](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314918)
65. Wood T, Truong A, Mujkian A, et al. Increasing experience with the LIFT procedure in Crohn's disease patients with complex anal fistula. *Tech Coloproctol.* 2022;26(3):205–212. doi: [10.1007/s10151-022-02582-4](https://doi.org/10.1007/s10151-022-02582-4)
66. Gingold DS, Murrell ZA, Fleshner PR. A prospective evaluation of the ligation of the intersphincteric tract procedure for complex anal fistula in patients with Crohn's disease. *Ann Surg.* 2014;260(6):1057–61. doi: [10.1097/SLA.0000000000000479](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000479)
67. Kaminski JP, Zaghiyan K, Fleshner P. Increasing experience of ligation of the intersphincteric fistula tract for patients with Crohn's disease: what have we learned? *Colorectal Dis.* 2017;19(8):750–755. doi: [10.1111/codi.13668](https://doi.org/10.1111/codi.13668)
68. Grolich T, Skricka T, Robek O, et al. Role of video assisted anal fistula treatment in our management of fistula-in-ano. *Acta Chir Iugosl.* 2014;61(2):83–5. doi: [10.2298/ACI1402083G](https://doi.org/10.2298/ACI1402083G)
69. Emile SH, Elfeki H, Shalaby M, et al. A Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of video-assisted anal fistula treatment (VAAFT). *Surg Endosc.* 2018;32(4):2084–2093. doi: [10.1007/s00464-017-5905-2](https://doi.org/10.1007/s00464-017-5905-2)
70. Schwandner O. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) combined with advancement flap repair in Crohn's disease. *Tech Coloproctol.* 2013;17(2):221–225. doi: [10.1007/s10151-012-0921-7](https://doi.org/10.1007/s10151-012-0921-7)
71. Adegbola SO, Sahnun K, Tozer PJ, et al. Symptom Amelioration in Crohn's Perianal Fistulas Using Video-Assisted Anal Fistula Treatment (VAAFT). *J Crohns Colitis.* 2018;12:1067–1072. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjy071](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy071)
72. Wilhelm A., Fiebig A., Krawezak M. Five years of experience with the FiLaC laser for fistula-in-ano management long-term follow up from a single institution. *Tech Coloproctol.* 2017;21:269–276. doi: [10.1007/s10151-017-1599-7](https://doi.org/10.1007/s10151-017-1599-7)
73. Матинян А.В., Костарев И.В., Благодарный Л.А., и соавт. Лечение свищей прямой кишки методом лазерной термооблитерации свищевого хода (систематический обзор). *Колопроктология.* 2019;18(3):7–19. doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-3-7-19](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-7-19) / Matinyan A.V., Kostarev I.V., Blagodarny L.A., et al. Fistula laser ablation for of anal fistulas (systematic review). *Koloproctologia.* 2019;18(3):7–19. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-3-7-19](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-7-19)
74. Mustafa CT, Cihan A, et al. Closing Perianal Fistulas Using a Laser: Long-Term Results in 103 Patients. *Dis Colon Rectum.* 2018;61:5:00–00. doi: [10.1097/DCR.0000000000001038](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001038)
75. Elfeki H, Shalaby M, Emile SH, et al. A systematic review and meta-analysis of the safety and efficacy of fistula laser closure. *Tech Coloproctol.* 2020;24(4):265–274. doi: [10.1007/s10151-020-02165-1](https://doi.org/10.1007/s10151-020-02165-1)
76. Moy J, Bodzin J. Carbon dioxide laser ablation of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: experience with 27 patients. *Am J Surg.* 2006;191:424–427. doi: [10.1016/j.amjsurg.2005.10.050](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.10.050)
77. Stijns J, van Loon YT, Clermonts SHEM, et al. Implementation of laser ablation of fistula tract (LAFT) for perianal fistulas: do the results warrant continued application of this technique? *Tech Coloproctol.* 2019;23:1127–1132. doi: [10.1007/s10151-019-02112-9](https://doi.org/10.1007/s10151-019-02112-9)
78. Alam A, Lin F, Fathallah N, et al. FiLaC® and Crohn's disease perianal fistulas: a pilot study of 20 consecutive patients. *Tech Coloproctol.* 2020;24:75–78. doi: [10.1007/s10151-019-02134-3](https://doi.org/10.1007/s10151-019-02134-3)
79. Cao D, Li W, Ji Y, et al. Efficacy and safety of FiLaC™ for perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2022;26(10):775–781. doi: [10.1007/s10151-022-02682-1](https://doi.org/10.1007/s10151-022-02682-1)
80. O'Riordan JM, Datta I, Johnston C, et al. A systematic review of the anal fistula plug for patients with Crohn's and non-Crohn's related fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(3):351–358. doi: [10.1097/DCR.0b013e318239d1e4](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318239d1e4)
81. Nasser Y, Cassella L, Berns M, et al. The anal fistula plug in Crohn's disease patients with fistula-in-ano: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2016;18(4):351–356. doi: [10.1111/codi.13268](https://doi.org/10.1111/codi.13268)
82. Senéjoux A, Siproudhis L, Abramowitz L, et al. Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif [GETAID] Fistula Plug in Fistulizing Ano-Perineal Crohn's Disease: a Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis.* 2016;10:141–148. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjv162](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv162)
83. Grimaud JC, Munoz-Bongrand N, Siproudhis L, et al. Fibrin glue is effective healing perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2275–2281. doi: [10.1053/j.gastro.2010.02.013](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.02.013)
84. Truong A, Zaghiyan K, Fleshner P. Anorectal Crohn's Disease. *Surg Clin North Am.* 2019;99:1151–1162. doi: [10.1016/j.suc.2019.08.012](https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.012)
85. Yamamoto T, Bain IM, Allan RN, et al. Persistent perineal sinus after proctocolectomy for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:96–101. doi: [10.1007/BF02235190](https://doi.org/10.1007/BF02235190)
86. Singh S, Ding NS, Mathis KL, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):783–792. doi: [10.1111/apt.13356](https://doi.org/10.1111/apt.13356)
87. Coscia M, Gentilini L, Laureti S, et al. Risk of permanent stoma in extensive Crohn's colitis: the impact of biological drugs. *Colorectal Dis.* 2013;15(9):1115–22. doi: [10.1111/codi.12249](https://doi.org/10.1111/codi.12249)
88. Mueller MH, Geis M, Glatzle J, Kasperek M, et al. Risk of fecal diversion in complicated perianal Crohn's disease. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(4):529–37. doi: [10.1007/s11605-006-0029-3](https://doi.org/10.1007/s11605-006-0029-3)
89. de Groof EJ, van der Meer JHM, Tanis PJ, et al. Persistent Mesorectal Inflammatory Activity is Associated With Complications After Proctectomy in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2019;13:285–293. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjy131](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy131)
90. Zobot GP, Cassol O, Saad-Hossne R, et al. Modern surgical strategies for perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26(42):6572–6581. doi: [10.3748/wjg.v26.i42.6572](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i42.6572)
91. Шелыгин Ю.А., Кашников В.Н., Болихов К.В. и соавт. Предикторы эффективности илеостомии при осложненных формах болезни Крона толстой кишки. *Анналы хирургии.* 2012;3:37–42. / Shelygin Yu.A., Kashnikov V.N., Bolikhov K.V., et al. Predictors of efficacy for ileostomy in complicated forms of Crohn's disease involving large intestine. *Annaly khirurgii.* 2012;3:37–42. (in Russ.).

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-138-146>



Колоректальный рак на фоне язвенного колита (обзор литературы)

Расулов А.О., Куликов А.Э., Мадьяров Ж.М., Расулов З.Р.

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (1-е Успенское ш., д. 111, дер. Лапино, Московская обл., 143081, Россия)

РЕЗЮМЕ Язвенный колит (ЯК) — воспалительное заболевание кишечника, поражающее в основном людей молодого возраста. Одним из осложнений ЯК является развитие колоректального рака (КРР). В данном обзоре литературы рассмотрены эпидемиология, факторы риска развития, диагностика и скрининг, а также лекарственная профилактика КРР на фоне ЯК. Кроме того, описана тактика при дисплазии на фоне ЯК и различные варианты хирургического лечения при развитии КРР. Учитывая недостаточность литературных данных для окончательного суждения о подходах к лечению рака толстой кишки (особенно прямой кишки) на фоне ЯК, достаточно актуальным представляется проведение дальнейших исследований по оценке как онкологических, так и функциональных результатов лечения, что может помочь в решении этой важной проблемы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, язвенный колит, дисплазия

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Расулов А.О., Куликов А.Э., Мадьяров Ж.М., Расулов З.Р. Колоректальный рак на фоне язвенного колита (обзор литературы). *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 1, с. 138–146. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-138-146>

Colorectal cancer in ulcerative colitis (review)

Arsen O. Rasulov, Artur E. Kulikov, Jasur M. Madyarov, Zaur R. Rasulov

Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies (1st Uspenskoe Shosse, 111, Lapino, Moscow region, 143081, Russia)

ABSTRACT Ulcerative colitis (UC) is an inflammatory bowel disease that mainly affects young people. Colorectal cancer (CRC) is one of the UC complications. This review considers the epidemiology, risk factors, diagnosis and screening, and drug prevention of CRC in UC. Various treatment options for dysplasia and CRC associated with UC are described. Taking into account the lack of literature to standardize colorectal cancer treatment approaches (especially rectal cancer) for UC, further studies are warranted to evaluate both oncological and functional treatment outcomes.

KEYWORDS: colorectal cancer, ulcerative colitis, dysplasia

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Rasulov A.O., Kulikov A.E., Madyarov J.M., Rasulov Z.R. Colorectal cancer in ulcerative colitis (review). *Koloproktologia*. 2023;22(1):138–146. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-138-146>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Куликов Артур Эдуардович, Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя», 1-е Успенское ш., д. 111, дер. Лапино, Московская обл., 143081, Россия; тел.: +7 (916) 477-63-40; e-mail: Kulikov_A.E._MD@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Kulikov A.E., Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies, 1st Uspenskoe Shosse, 111, Lapino, Moscow region, 143081, Russia; phone: +7 (916) 477-63-40; e-mail: Kulikov_A.E._MD@mail.ru

Дата поступления — 05.12.2022
Received — 05.12.2022

После доработки — 21.12.2022
Revised — 21.12.2022

Принято к публикации — 20.02.2023
Accepted for publication — 20.02.2023

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, в 2020 году среди всех зарегистрированных онкологических заболеваний колоректальный рак (КРР) занимает 3 место после рака молочной

железы и рака легких, при этом за год он был диагностирован у 1931590 человек [1].

Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. Заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек,

распространенность достигает 505 на 100 000 человек. Пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй пик заболеваемости описан в возрасте 60–70 лет [2,3].

Хроническое воспаление толстой кишки при язвенном колите может стать субстратом для развития дисплазии, карциномы *in situ* и даже инвазивной аденокарциномы [4]. По оценкам Triantafyllidis J.K. и соавт., ВЗК-ассоциированный рак толстой кишки составляет менее 2% от всего КРР [5] и является третьим по распространенности после рака, ассоциированного с семейным аденоматозом толстой кишки и синдромом Линча [6].

На сегодняшний день имеются противоречивые данные о частоте развития КРР на фоне ЯК. Возможно, эти изменения связаны с накоплением опыта и улучшением технических методов диагностики ВЗК [7]. Также неоднозначными являются подходы к лечению ЯК-ассоциированного колоректального рака, в сравнении со спорадическим раком, из-за особенностей его патогенеза и распространенности воспалительных изменений слизистой толстой кишки [8].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КРР НА ФОНЕ ЯК

Рак, связанный с ВЗК, имеет эпидемиологические, клинические и морфологические отличия от спорадического КРР. Локализация рака при ЯК в равной степени может быть как в прямой кишке, так и в правых, и в левых отделах ободочной кишки, опухоли с большей вероятностью бывают синхронными и имеют более высокую степень гистологической дифференцировки. При ЯК чаще встречаются муцинозные карциномы. В последнее время наблюдается увеличение частоты выявления рака, связанного с ВЗК, на ранних стадиях (стадии I-II), которая достигает 60%. Delaunoy T. и соавт. связывают это с повышенным уровнем осведомленности о данном заболевании, ранним началом скрининга и улучшением диагностики [9].

Недавние популяционные исследования показали снижение риска развития КРР при ВЗК. Так, Jess T. и соавт. показали, что отношение рисков развития КРР при ВЗК сопоставимо с общепопуляционным — 1,07 (95% ДИ: 0,95–1,21). При этом, делая поправки, что отношение рисков развития КРР снизилось с 1,34 (95% ДИ: 1,13–1,58) в 1979–1988 гг. до 0,57 (95% ДИ: 0,41–0,80) в 1999–2008 гг. Авторы связывают это с улучшением результатов противовоспалительной терапии при ВЗК [4]. Схожие результаты были получены и в исследовании Rutter M. и соавт. из госпиталя Святого Марка, которые сообщили о результатах 30-летнего наблюдения за пациентами с дисплазией и раком на фоне ЯК. Кумулятивный риск заболеваемости КРР в этой группе составил 2,5% через 20 лет,

7,6% — через 30 лет и 10,8% — через 40 лет от начала заболевания ЯК [10].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КРР НА ФОНЕ ЯК

Факторами, увеличивающими риск развития КРР у пациентов с ЯК, были признаны ранний возраст начала заболевания, распространенность воспалительных изменений, продолжительность и тяжесть заболевания, семейный анамнез КРР и наличие первичного склерозирующего холангита (ПСХ) [11].

Наиболее важным фактором риска является продолжительность заболевания, при этом развитие КРР происходит относительно редко в течение первых 8 лет после постановки диагноза [12].

В крупном метаанализе, включившем 116 исследований и 54 478 пациентов, проведенном Eaden J. и соавт., было показано, что риск развития ЯК-ассоциированного КРР составляет 0,3% в год. Кумулятивная частота КРР у пациентов с ЯК составила 2% через 10 лет, 8% — через 20 лет и 18% — через 30 лет от начала заболевания. Средняя продолжительность от постановки диагноза ЯК до развития КРР составила 16,3 года [13].

Söderlund S. и соавт. выявили зависимость протяженности поражения (согласно Монреальской классификации) колита и риска развития КРР. Так, относительный риск развития КРР для всех больных с ЯК составил 2,7, в то время как для проктита — 1,7, а для тотального колита — 5,6 [14]. При этом пациенты без выраженного воспаления толстой кишки не подвержены повышенному риску развития КРР [15].

Воспаление при ЯК является патогенетическим фактором развития КРР, а степень активности воспаления напрямую связана с риском его развития [16]. Наличие поствоспалительных полипов и стриктур также связано с повышенным риском развития злокачественного процесса. При этом развитие стриктур толстой кишки является важным маркером тяжести заболевания. Обращает на себя внимание, что почти в 3,5% стриктур толстой кишки при биопсии диагностировали дисплазию или КРР. Предикторами злокачественности стриктур является их развитие после 20 лет болезни, расположение проксимальнее селезеночного изгиба и клиническая картина нарушения кишечной проходимости [10].

Пациенты с ПСХ имеют более высокий риск развития КРР. Так, у больных с 20-летним анамнезом ЯК с сопутствующим ПСХ в 33% случаев был диагностирован КРР [17].

ДИАГНОСТИКА И СКРИНИНГ КРР НА ФОНЕ ЯК

Целью скрининга является выявление любой дисплазии до развития КРР или рака на более ранней стадии с целью улучшения результатов лечения, качества жизни пациента и выживаемости [18].

Кокрейновский обзор под редакцией Collins P. и соавт. демонстрирует, что скрининг эффективен в отношении снижения смертности от КРП при ЯК, выявляя рак на более ранней стадии [19]. Схожие данные были получены и в исследовании Lutgens M. и соавт., в которое вошло 149 пациентов с КРП на фоне ЯК. Так, 5-летняя выживаемость в группе скрининга составила 100%, в то время как в группе без скрининга — 74%, также в группе скрининга рак толстой кишки был обнаружен на более ранней стадии [20].

В большинстве национальных руководств по лечению язвенного колита подчеркивается, что скрининговая колоноскопия должна проводиться пациентам во время клинической ремиссии заболевания, так как активное воспаление затрудняет выявление дисплазии. Согласно Европейским клиническим рекомендациям по лечению ВЗК (ECCO), скрининговые колоноскопии у пациентов с ЯК следует начинать через 8–10 лет после дебюта заболевания для пациентов с левосторонним или тотальным колитом [21]. Согласно же Российским национальным клиническим рекомендациям, начало скрининга должно быть уже через 6–8 лет [2]. Американское онкологическое общество (ACS) рекомендует проводить скрининговую колоноскопию через 8 лет после начала тотального колита и через 12–15 лет после начала левостороннего колита [12].

Традиционно в программах скрининга рекомендуется выполнение эндоскопии в белом свете (WLE) с проведением случайных четырех биопсий через каждые 10 см толстой кишки для выявления дисплазии, что дает в результате около 33 биопсий [2,21]. Однако при случайном взятии биопсии исследуется менее 1% общей площади слизистой толстой кишки, а частота обнаружения дисплазии составляет < 2 на 1000 биопсий [22].

Использование эндоскопического оборудования высокого разрешения приводит к более качественной визуализации слизистой оболочки, что значительно повышает диагностическую ценность при обнаружении дисплазии на фоне ЯК. Ретроспективное исследование Pulusu S. и соавт. с участием 357 пациентов с ВЗК показало, что колоноскопия высокого разрешения выявляла в два раза больше диспластических поражений по сравнению со стандартной WLE. Более того, было продемонстрировано, что дисплазия, обнаруженная при случайной биопсии во время WLE, при использовании эндоскопического оборудования высокого разрешения выявлялась в 90–94% случаев [23].

В настоящее время основное внимание уделяется целевым биопсиям, выполняемым при помощи хромоэндоскопии (СЕ), или другим новым эндоскопическим методам, таким как эндоскопия с технологией узкоспектральной визуализации (NBI) [22].

Чувствительность СЕ при обнаружении дисплазии достигает 97%, а специфичность — 93%. Проспективное рандомизированное исследование Kiesslich R. и соавт. продемонстрировало превосходство СЕ с использованием метиленового синего над методикой случайных биопсий при WLE [24].

ДИСПЛАЗИЯ ПРИ ЯК

Большинство случаев КРП на фоне ЯК развиваются из диспластических поражений, которые могут быть полиповидными, плоскими, локализованными или мультифокальными. Дисплазия определяется как неопластическое изменение кишечного эпителия, которое остается ограниченным базальной мембраной без инвазии в собственную пластинку [25].

В 1983 году Riddell R. и соавт. разработали классификацию дисплазии при ВЗК, которая до сих пор сохранила свою актуальность и включает четыре основные категории: отсутствие дисплазии, неопределенная дисплазия, дисплазия легкой степени (LGD) и дисплазия тяжелой степени (HGD) [26].

Патогенез КРП при ВЗК может следовать стандартному пути развития от отсутствия дисплазии к дисплазии легкой и тяжелой степени и, в конечном итоге, привести к раку толстой кишки. А также может развиваться из любого диспластического поражения (неопределенного, LGD или HGD), не следуя стандартному пути. По данным Navaneethan U. и соавт., частота прогрессирования LGD в HGD или КРП в течение 3 лет составляла 4,9%. При этом риск злокачественной трансформации выше у плоских дисплазий и дисплазий, располагающихся в дистальных отделах толстой кишки [27]. Наиболее важным предиктором развития HGD и КРП из LGD является неполиповидный (не приподнятый над поверхностью слизистой) внешний вид образования при колоноскопии. Другими предикторами являются макроскопически невидимая дисплазия, размер поражения > 1 см и ранее идентифицированная неопределенная дисплазия. Чем больше количество этих прогностических факторов, тем выше риск трансформации LGD в HGD или КРП [28].

При наличии видимых очагов дисплазии в сегментах толстой кишки без эндоскопических признаков активного воспаления, следует прибегать к стандартной полипэктомии, а дальнейшее наблюдение продолжать в зависимости от индивидуального риска пациента [2,12].

Для видимых фокусов дисплазии, расположенных в полиповидных образованиях, возможно выполнение эндоскопической резекции слизистой (EMR), но только в том случае, если достижимо полное удаление данного образования [29]. В настоящее время в стандарт эндоскопической резекции входит взятие дополнительных биопсий из плоской слизистой оболочки вокруг места полипэктомии

с целью исключения дисплазии в окружающих тканях [30].

Последующее наблюдение за пациентами с полностью резецированными диспластическими полиповидными образованиями зависит от типа поражения. Если имеется видимая дисплазия в полиповидном образовании, рекомендуется тщательное наблюдение с колоноскопией через 6–12 месяцев. Пациенты с крупными образованиями на широком основании, удаленными с помощью EMR или нерадикальной резекцией, должны повторить колоноскопию через 3–6 месяцев с последующим ежегодным контролем, если первоначальное наблюдение не выявило признаков остаточного роста полипа [31]. В случаях, когда поражение не подлежит эндоскопической резекции, или есть подтверждение эндоскопически невидимых мультифокальных дисплазий легкой степени, или невидимой дисплазии тяжелой степени, следует рекомендовать тотальную колпроктэктомию (КПЭ) [30].

Неполиповидные видимые поражения следует оценивать на предмет безопасности и эффективности эндоскопической резекции [12]. В случае проведения эндоскопической резекции следует брать биопсию рядом с местом удаления и выполнять эндоскопический татуаж в этой зоне, чтобы облегчить наблюдение в будущем [32]. Согласно исследованию SCENIC, рекомендуется выполнение контрольной колоноскопии через 3–6 месяцев после резекции непполиповидных диспластических поражений [31]. В случае, когда непполиповидные образования с подтвержденной дисплазией не представляется возможным удалить эндоскопически, следует рассмотреть возможность выполнения КПЭ независимо от степени дисплазии [12,33].

Эндоскопически невидимая дисплазия, выявленная при случайных биопсиях, должна быть подтверждена вторым независимым патоморфологом, имеющим опыт диагностики ВЗК [2,21,34,35]. Невидимая дисплазия связана с наличием синхронного КРР. Фактически, синхронный КРР диагностируется у 22% пациентов с невидимыми LGD, в то время как частота КРР при невидимых HGD колеблется в интервале от 45 до 67% [10].

Таких пациентов рекомендуется направлять в референсные центры, занимающиеся лечением больных с ВЗК, и имеющие возможность выполнения хромоэндоскопии и эндоскопии высокого разрешения с проведением повторных биопсий [31]. Если при хромоэндоскопии выявляются диспластические поражения, то следует рекомендовать выполнение КПЭ. В исследовании Ullman T. и соавт. было продемонстрировано, что у 15,2% пациентов, наблюдаемых с LGD, развился КРР, при этом у 23,5% пациентов, перенесших колэктомию по поводу LGD, при гистологическом

исследовании также были обнаружены HGD или КРР [36].

Это состояние является показанием к выполнению колпроктэктомии из-за высокого риска развития КРР или наличия синхронного поражения. По данным ряда исследований, при обнаружении HGD была выявлена связь с синхронным КРР в 25–67% случаев [10,36,37]. Таким образом, HGD является абсолютным показанием для проведения КПЭ в большинстве клинических рекомендаций [33].

На сегодняшний день недостаточно данных для оценки рисков и преимуществ КПЭ при LGD в неприподнятых образованиях. Решение об удалении толстой кишки или продолжении наблюдения должно быть принято индивидуально для каждого пациента после обсуждения. При этом, в случае выбора тактики в пользу скрининга, частота выполнения колоноскопии должна быть не реже 1 раза в год [2,38].

ЛЕЧЕНИЕ КРР НА ФОНЕ ЯК

Лечение колоректальной аденокарциномы, развивающейся у пациентов, страдающих язвенным колитом, во многом основано на тех же принципах, что и при спорадической аденокарциноме, за одним исключением, — у этих пациентов показано удаление всей ободочной и прямой кишки. В ряде случаев возможно восстановление анальной дефекации путем формирования тазового тонкокишечного резервуара (ТТР) [2,39,40]. Основной причиной этих рекомендаций является высокий риск метасинхронного (и скрытого синхронного) рака из-за поражения ЖК слизистой всей толстой кишки [8]. В недавних сообщениях ряду больных предлагалось более адаптированное лечение, включающая сегментарную резекцию или субтотальную колэктомию. В частности, авторы подчеркивают важность специфических особенностей пациента и заболевания, таких как длительность анамнеза, распространенность воспаления, клиническая и эндоскопическая активность, результаты биопсии и возраст пациента, состояние здоровья и личные его приоритеты [41,42]. В любом случае, решение об объеме хирургического вмешательства должно приниматься консилиумом в составе хирурга-колопроктолога, онколога, гастроэнтеролога, эндоскописта, и обсуждаться совместно с пациентом.

Так, в исследовании Khan N. и соавт., включившем 59 пациентов с КРР на фоне ЯК и подвергшихся хирургическому лечению, в 40,7% были выполнены сегментарные резекции, такие как низкая передняя резекция прямой кишки, резекция сигмовидной кишки, левосторонняя и правосторонняя гемиколэктомия, а также субтотальная колэктомию [42]. Пациенты в группе сегментарных резекций были значительно старше и имели меньшую тяжесть и распространенность воспаления толстой кишки. Ни у одного из этих

пациентов при медиане наблюдения 7 лет не развился метастазный КРР, а результаты общей выживаемости были сопоставимы с результатами пациентов из группы КПЭ.

У пациентов с предоперационным диагнозом дисплазии или рака толстой кишки колпроктэктомия должна выполняться по онкологическим принципам с перевязкой сосудов у основания. Восстановление анальной дефекации с формированием ТТР возможно для большинства пациентов, тогда как брюшно-промежностную экстирпацию или брюшно-анальную резекцию с формированием илеостомы по Бруку следует выполнять пациентам с низкой локализацией рака прямой кишки, у которых невозможно достигнуть адекватный дистальный клиренс, или у которых имеется недостаточность анального сфинктера [37].

В случае выявления рака прямой кишки (РПК) при язвенном колите обязательно проведение мультидисциплинарного консилиума, учитывая множество доступных вариантов лечения, для достижения оптимальных онкологических и функциональных результатов. Кроме того, было обнаружено, что пациенты с ЯК имеют повышенный риск смертности именно от рака прямой кишки — 3,69 (95% ДИ: 1,66–8,22), в то время как для рака ободочной кишки этот показатель сопоставим с общепопуляционным, что подчеркивает важность улучшения результатов лечения именно этой группы больных [44]. Лечение РПК включает лучевую терапию, химиотерапию, их комбинацию (как неоадьювантную, так и адьювантную) и различные хирургические вмешательства (учитывая радикальность и функциональное состояние) [8].

В целом, тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ) является стандартом лечения раннего локализованного рака прямой кишки, в то время как неоадьювантное химиорадикотерапевтическое лечение рекомендуется для рака с глубиной инвазии больше T2 или при поражении регионарных лимфатических узлов [45].

У отдельных пациентов, как промежуточный этап перед формированием ТТР, в качестве метода выбора может быть рассмотрена колэктомия с формированием илео-ректального анастомоза (ИРА). Чаще всего данная операция предлагается молодым нерожавшим женщинам, у которых нет признаков воспаления или дисплазии в прямой кишке, с целью снижения риска развития бесплодия [21,43].

В тех случаях, когда выполняется тотальная колпроктэктомия, единственным возможным вариантом избежать постоянной илеостомы и сохранения анальной дефекации является формирование тазового тонкокишечного резервуара [46].

В настоящее время национальные клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита не

рекомендуют формирование тонкокишечного резервуара пациентам с раком прямой кишки на фоне ЯК [2]. Однако ряд исследователей продолжает искать возможность сохранения анальной дефекации и у этой группы больных.

Так, в исследовании Remzi F. и соавт. сообщают о 26 пациентах с РПК на фоне ЯК, перенесших КПЭ с формированием ТТР [47]. При этом среднее расстояние от края анального канала до дистальной границы опухоли не указывалось. При сроке наблюдения до 17 лет были получены удовлетворительные функциональные результаты у большинства пациентов, при двух умерших при прогрессировании РПК. Таким образом, авторы утверждают, что пациенты с РПК на фоне ЯК могут быть подвержены ТМЭ с формированием ТТР, если соблюдаются онкологические принципы.

Merchea A. и соавт. описали результаты лечения 41 пациента с РПК на фоне ЯК [48]. В большинстве случаев опухоль была диагностирована на I или II стадии и локализовалась в среднеампулярном отделе прямой кишки. Одиннадцати больным было выполнено формирование ТТР, при этом ни одному из них не проводилась неоадьювантная лучевая терапия. После формирования ТТР у одного пациента развилась несостоятельность швов резервуаро-анального анастомоза, а у другого, прошедшего адьювантную лучевую терапию, развился лучевой энтерит, который потребовал удаления ТТР. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость в этой группе оказалась одинаковой и составила 62%. При этом 89% рецидивов были у пациентов с III и IV стадиями. Таким образом, авторы приходят к выводу, что формирование ТТР при раннем РПК на фоне язвенного колита является оправданной операцией.

Лучевая терапия (ЛТ) в настоящее время является стандартным методом лечения спорадического рака прямой кишки при глубине инвазии больше T2 или наличии пораженных регионарных лимфоузлов, особенно в неоадьювантном режиме [45,49]. Лучевая терапия при раке прямой кишки на фоне ЯК имеет те же показания, что и при спорадическом раке, хотя ее назначение требует учета дополнительных факторов риска. Есть данные о более высоком риске развития тяжелой острой токсичности у пациентов с ВЗК [50,51]. Роль ЛТ в отношении результатов формирования ТТР не ясна, так как опыт ограничен незначительным количеством клинических наблюдений. Сообщалось об очень высокой частоте несостоятельности резервуарного анастомоза при адьювантной терапии из-за воздействия лучевой терапии на тонкую кишку, используемую при его формировании [48,52,53]. Кроме того, частота развития неэффективности резервуара, выше, даже когда лучевая терапия назначается в неоадьювантном режиме. Но,

в целом, если планируется проведение ЛТ и не исключается вероятность формирования ТТР, всегда следует отдавать предпочтение неoadьювантной лучевой терапии, как указано в руководствах Европейской организации по лечению болезни Крона и язвенного колита [21,39,52,53].

Низкий рак прямой кишки определяется как рак прямой кишки, возникающий на расстоянии менее 5 см от края анального канала при ригидной ректосигмоскопии [45]. Сложность хирургического лечения этих опухолей обусловлена стремлением сохранения анального сфинктера. Для опухолей, расположенных в области мезоректального края или ниже, достаточно безопасным считается отступ в 1 см [49]. Спорадический рак, расположенный дистальнее 1 см от зубчатой линии, как правило, требует выполнения брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки (БПЭ), хотя в отдельных случаях возможно выполнение интерсфинктерной резекции с формированием сверхнизкого анастомоза. Безопасный клиренс по дистальному краю резекции в 1 см основан на результатах исследований, показавших, что дистальное интрамуральное распространение > 1 см встречается лишь в 4–10% случаев [54]. Кроме того, в более позднем исследовании Guillem J. и соавт. было обнаружено, что позитивный дистальный край резекции за счет интрамурального распространения при низком спорадическом РПК был выявлен лишь в 1,8% случаев, и составил < 0,95 см [55].

В то время как для спорадического РПК проведено большое количество исследований, направленных не только на улучшение онкологических результатов лечения, но и на улучшение функциональных результатов, литературные данные по лечению РПК на фоне ЯК остаются достаточно скудными, и не позволяют стандартизовать подход к его лечению. Кроме того, зачастую бывает трудно указать точную локализацию поражений прямой кишки при ЯК во время эндоскопического исследования из-за их роста в плоской (не приподнятой) слизистой.

Hotta S. и соавт. проанализировали результаты лечения 11 пациентов с очень низким раком прямой кишки при ЯК [56]. В 9 случаях была выполнена КПЭ с формированием ТТР и резервуаро-анального анастомоза, а в 2 случаях — БПЭ. При этом авторы подчеркивают, что в 89% из 9 случаев рак был в плоской (не приподнятой) слизистой оболочке, окруженной хроническим воспалением, что подтверждает трудности в определении безопасного дистального края резекции. В итоге, и в группе КПЭ с ТТР (9 пациентов), и в группе БПЭ (2 пациента) ни один пациент не получил неoadьювантную или адьювантную лучевую терапию. При этом авторы сообщили о 100% общей 5-летней выживаемости в обеих группах. Таким образом, восстановительная операция с формированием

резервуаро-анального анастомоза возможна при низком РПК с хорошими онкологическими результатами, однако, имеющихся литературных данных недостаточно для окончательного суждения.

Наличие ультранизкого РПК у пациентов с ЯК вызывает дополнительные опасения, потому что по сравнению с коло-анальным анастомозом, формирование ТТР с интерсфинктерной резекцией после КПЭ подвергает пациента большему риску неудовлетворительных функциональных результатов. У пациентов с ТТР после КПЭ количество суточных дефекаций составляет от 1 до 30 (в среднем, 7), около 5% резервуаров в конечном итоге удаляются из-за плохих функциональных результатов и неудовлетворительного качества жизни [57]. Поэтому при ультранизких локализациях РПК на фоне ЯК из-за высоких рисков неудовлетворительных функциональных результатов и опасений по поводу онкологической безопасности операции формирования ТТР часто не предлагается. В литературе описано всего несколько удачных случаев лечения РПК на фоне ЯК на расстоянии меньше 2 см от зубчатой линии, которым были выполнены КПЭ с формированием ТТР [53,56]. И, несмотря на успех данных клинических наблюдений, мы не можем рекомендовать данный метод лечения для всех пациентов.

Неoadьювантная ЛТ дает возможность уменьшить размеры и глубину инвазии опухоли, увеличивая вероятность реконструктивной хирургии [58,59]. С другой стороны, это может негативно отразиться на функции анального сфинктера, особенно в сочетании с низким анастомозом. Существуют данные о том, что в облученном сфинктере происходит отложение коллагена и повреждение нервных сплетений [60] и, по-видимому, является основным фактором плохой анальной функции [61]. Следует подчеркнуть, что для окончательного принятия решения о реконструктивной операции, наряду с онкологической безопасностью, крайне важным является мотивация пациента и его готовность к адаптации и реабилитации в послеоперационном периоде.

ПРОГНОЗ ПРИ КРР НА ФОНЕ ЯК

В метаанализе Reynolds I. и соавт. сообщили о данных выживаемости 243186 пациентов с ВЗК и риске развития у них КРР в сравнении общепопуляционными рисками. В результате общая 5-летняя выживаемость пациентов с ВЗК-ассоциированным КРР не отличалась от пациентов со спорадическим КРР — ОШ = 1,11 (95% ДИ: 0,41–2,95; $p = 0,842$), однако у больных с ВЗК были выше риски синхронных опухолей — ОШ = 4,4 (95% ДИ: 2,32–8,36; $p < 0,001$), а риски опухолей прямой кишки наоборот ниже — ОШ = 0,83 (95% ДИ: 0,74–0,93; $p = 0,002$) [62].

Схожие данные были продемонстрированы в исследовании Thicoiré A. и соавт., в котором сравнивались результаты лечения двух групп больных: группа с ВЗК-ассоциированным КРР и группа со спорадическим КРР. Обе группы были сопоставимы по полу, стадии и локализации опухоли. Исследование показало, что канцер-специфическая и общая выживаемость были одинаковыми в группах пациентов с КРР на фоне ЯК и пациентов со спорадическим КРР, 71% и 69% ($p = 0,801$), и 81% и 78% ($p = 0,845$), соответственно, несмотря на более пожилой возраст в группе спорадического КРР и большую частоту первично-множественного синхронного рака в группе ВЗК [63]. Подводя итоги, можно сделать вывод, что прогноз при КРР, ассоциированном с ВЗК, аналогичен прогнозу при спорадическом КРР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В XXI веке частота развития КРР через 30 лет после установки диагноза ЯК снизилась с 18% до 7,6%, что, скорее всего, связано с улучшением результатов противовоспалительной терапии при ЯК. Однако, зачастую, при достижении длительной клинической ремиссии при лечении ЯК, пациенты пренебрегают выполнением скрининговой колоноскопии, в результате чего может быть пропущено развитие дисплазии эпителия и даже КРР.

Лечение колоректального рака, развивающегося у пациентов, страдающих язвенным колитом, во многом основано на тех же принципах, что и при спорадическом раке, за одним исключением, — у этих пациентов показано удаление всей ободочной и прямой кишки. В ряде случаев возможно восстановление анальной дефекации путем формирования тазового тонкокишечного резервуара. У отдельных больных в качестве метода выбора может быть рассмотрена колэктомия с формированием илео-ректального анастомоза. Пациентам с низкой локализацией рака прямой кишки, недостаточностью анального сфинктера следует выполнять колэктомию с брюшно-промежностной экстирпацией или брюшно-анальной

резекцией и формированием илеостомы по Бруку. Проблема лечения рака прямой кишки на фоне ЯК является достаточно актуальной из-за отсутствия четких алгоритмов и неоднозначности литературных данных. Применение лучевой терапии у таких пациентов сопряжено с высоким риском развития тяжелой токсичности и развитием ряда тяжелых осложнений в случае формирования ТТР. При мотивации пациента на формирование ТТР и наличии показаний к ХЛТ, последняя должна применяться только в неoadьювантном режиме. Для окончательного принятия решения о реконструктивной операции, наряду с онкологической безопасностью, крайне важным является готовность пациента к длительному периоду адаптации и реабилитации после операции.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Расулов А.О., Куликов А.Э.*

Сбор и обработка материалов: *Куликов А.Э., Мадьяров Ж.М., Расулов З.Р.*

Написание текста: *Куликов А.Э.*

Редактирование: *Расулов А.О.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Arsen O. Rasulov, Artur E. Kulikov*

Collection and processing of materials: *Artur E. Kulikov, Jasur M. Madyarov, Zaur R. Rasulov*

Text writing: *Artur E. Kulikov*

Editing: *Arsen O. Rasulov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Расулов А.О. — 0000-0002-5565-615X

Куликов А.Э. — 0000-0002-3024-9283

Мадьяров Ж.М. — 0000-0001-9992-3822

Расулов З.Р. — 0000-0002-2306-407X

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Arsen O. Rasulov — 0000-0002-5565-615X

Artur E. Kulikov — 0000-0002-3024-9283

Jasur M. Madyarov — 0000-0001-9992-3822

Zaur R. Rasulov — 0000-0002-2306-407X

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209–49. doi: [10.3322/CAAC.21660](https://doi.org/10.3322/CAAC.21660)
2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология.* 2017;6–30. doi: [10.33878/2073-7556-2017-0-1](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-1) / Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Clinical guide of Russian association of gastroen-

terology and Russian Association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproctologia.* 2017;6–30. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2017-0-1](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-1)

3. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017;152:313–321.e2. doi: [10.1053/J.GASTRO.2016.10.020](https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2016.10.020)

4. Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology.* 2012;143:375–381. e1. doi: [10.1053/J.GASTRO.2012.04.016](https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2012.04.016)

5. Triantafyllidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal Cancer and Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Risk Factors, Mechanisms of Carcinogenesis and Prevention Strategies. *Anticancer Research*. 2009;29:2727–38.
6. Kulaylat MN, Dayton MT. Ulcerative colitis and cancer. *J Surg Oncol*. 2010;101:706–12. doi: [10.1002/JSO.21505](https://doi.org/10.1002/JSO.21505)
7. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, Gainer VS, et al. Colonoscopy is Associated with a Reduced Risk for Colon Cancer and Mortality in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:322. doi: [10.1016/j.cgh.2014.07.018](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.018)
8. Sensi B, Bagagli G, Bellato V, Cerbo D, et al. Management of Low Rectal Cancer Complicating Ulcerative Colitis: Proposal of a Treatment Algorithm. *Cancers (Basel)*. 2021;13. doi: [10.3390/CANCERS13102350](https://doi.org/10.3390/CANCERS13102350)
9. Delaunoy T, Limburg PJ, Goldberg RM, Lymp JF, et al. Colorectal cancer prognosis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:335–42. doi: [10.1016/j.cgh.2005.12.035](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.12.035)
10. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2006;130:1030–8. doi: [10.1053/j.gastro.2005.12.035](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.035)
11. Dulai PS, Sandborn WJ, Gupta S. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease: a review of disease epidemiology, pathophysiology, and management. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9:887. doi: [10.1158/1940-6207.CAPR-16-0124](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-16-0124)
12. Nebbia M, Yassin NA, Spinelli A. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33:305–17. doi: [10.1055/S-0040-1713748](https://doi.org/10.1055/S-0040-1713748)
13. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48:526. doi: [10.1136/GUT.48.4.526](https://doi.org/10.1136/GUT.48.4.526)
14. Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, Karlén P, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2009;136:1561–7. doi: [10.1053/j.gastro.2009.01.064](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.064)
15. Dyson JK, Rutter MD. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: What is the real magnitude of the risk? *World J Gastroenterol*. 2012;18:3839. doi: [10.3748/WJG.V18.I29.3839](https://doi.org/10.3748/WJG.V18.I29.3839)
16. Itzkowitz SH, Present DH, Binder V, Boland CR, et al. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:314–21. doi: [10.1097/O1.MIB.0000160811.76729.D5](https://doi.org/10.1097/O1.MIB.0000160811.76729.D5)
17. Reznicek E, Arfeen M, Shen B, Ghouri Y. Colorectal Dysplasia and Cancer Surveillance in Ulcerative Colitis. *Dis (Basel, Switzerland)*. 2021;9:86. doi: [10.3390/DISEASES9040086](https://doi.org/10.3390/DISEASES9040086)
18. Collins PD. Strategies for detecting colon cancer and dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:860–3. doi: [10.1097/MIB.0B013E3182802C6A](https://doi.org/10.1097/MIB.0B013E3182802C6A)
19. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006. doi: [10.1002/14651858.CD000279.PUB3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000279.PUB3)
20. Lutgens M, Oldenburg B, Siersema PD, Van Bodegraven AA, et al. Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer*. 2009;101:1671. doi: [10.1038/SJ.BJC.6605359](https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6605359)
21. Adamina M, Angriman I, Bemelman WA, Biancone L, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;9:4–25. doi: [10.1016/j.crohns.2014.08.012](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.08.012)
22. Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:9872. doi: [10.3748/WJG.V20.I29.9872](https://doi.org/10.3748/WJG.V20.I29.9872)
23. Pulusu SSR, Lawrance IC. Dysplasia and colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11:711–22. doi: [10.1080/17474124.2017.1327347](https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1327347)
24. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;124:880–8. doi: [10.1053/GAST.2003.50146](https://doi.org/10.1053/GAST.2003.50146)
25. Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: Changes, causes and management strategies. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3937. doi: [10.3748/WJG.14.3937](https://doi.org/10.3748/WJG.14.3937)
26. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol*. 1983;14:931–68. doi: [10.1016/S0046-8177\(83\)80175-0](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(83)80175-0)
27. Navaneethan U, Jegadeesan R, Gutierrez NG, Venkatesh PGK, et al. Progression of low-grade dysplasia to advanced neoplasia based on the location and morphology of dysplasia in ulcerative colitis patients with extensive colitis under colonoscopic surveillance. *J Crohns Colitis*. 2013;7. doi: [10.1016/j.crohns.2013.06.006](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.06.006)
28. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120:841–7. doi: [10.1053/GAST.2001.22434](https://doi.org/10.1053/GAST.2001.22434)
29. Hurlstone DP, Sanders DS, Atkinson R, Hunter MD, et al. Endoscopic mucosal resection for flat neoplasia in chronic ulcerative colitis: can we change the endoscopic management paradigm? *Gut*. 2007;56:838. doi: [10.1136/GUT.2006.106294](https://doi.org/10.1136/GUT.2006.106294)
30. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:982–1018. doi: [10.1016/j.crohns.2013.09.016](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.016)
31. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148:639–651.e28. doi: [10.1053/j.gastro.2015.01.031](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.031)
32. Moss A, Bourke MJ, Williams SJ, Hourigan LF, et al. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. *Gastroenterology*. 2011;140:1909–18. doi: [10.1053/j.gastro.2011.02.062](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.062)
33. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6:965–90. doi: [10.1016/j.crohns.2012.09.003](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003)
34. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, SH I, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010;138:738–45. doi: [10.1053/j.gastro.2009.12.037](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.037)
35. Feakins RM. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol*. 2013;66:1005–26. doi: [10.1136/JCLINPATH-2013-201885](https://doi.org/10.1136/JCLINPATH-2013-201885)
36. Ullman TA, Croog V, Harpaz N, Sachar D, et al. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125:1311–9. doi: [10.1016/j.gastro.2003.08.023](https://doi.org/10.1016/j.gastro.2003.08.023)
37. O'Connell JB, Maggard MA, Livingston EH, Yo CK. Colorectal cancer in the young. *Am J Surg*. 2004;187:343–8. doi: [10.1016/j.amjsurg.2003.12.020](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2003.12.020)
38. Carbonnel F, Gargouri D, Lémann M, Beaugerie L, et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:273–9. doi: [10.1046/j.1365-2036.2000.00705.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00705.x)
39. Pellino G, Keller DS, Sampietro GM, Carvello M, et al. Inflammatory bowel disease position statement of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR): ulcerative colitis. *Tech Coloproctol*. 2020;24:397–419. doi: [10.1007/S10151-020-02175-Z](https://doi.org/10.1007/S10151-020-02175-Z)
40. Pellino G, Keller DS, Sampietro GM, Annese V, et al. Inflammatory bowel disease (IBD) position statement of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR): general principles of IBD management. *Tech Coloproctol*. 2020;24:105–26. doi: [10.1007/S10151-019-02145-0](https://doi.org/10.1007/S10151-019-02145-0)

41. Frontali A, Cohen L, Bridoux V, Myrelid P, et al. Segmental Colectomy for Ulcerative Colitis: Is There a Place in Selected Patients Without Active Colitis? An International Multicentric Retrospective Study in 72 Patients. *J Crohns Colitis*. 2020;14:1687–92. doi: [10.1093/ECCO-JCC/JJAA107](https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJAA107)
42. Khan N, Cole E, Shah Y, Paulson EC. Segmental resection is a safe oncological alternative to total proctocolectomy in elderly patients with ulcerative colitis and malignancy. *Colorectal Dis*. 2017;19:1108–16. doi: [10.1111/CODI.13721](https://doi.org/10.1111/CODI.13721)
43. Connelly TM, Koltun WA. The surgical treatment of inflammatory bowel disease-associated dysplasia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:307–22. doi: [10.1586/EGH.13.17](https://doi.org/10.1586/EGH.13.17)
44. Caini S, Bagnoli S, Palli D, Saieva C, et al. Total and cancer mortality in a cohort of ulcerative colitis and Crohn's disease patients: The Florence inflammatory bowel disease study, 1978–2010. *Dig Liver Dis*. 2016;48:1162–7. doi: [10.1016/J.DLD.2016.07.008](https://doi.org/10.1016/J.DLD.2016.07.008)
45. Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Turet E, Brown G, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28:iv22–40. doi: [10.1093/ANNONC/MDX224](https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDX224)
46. Sica GS, Biancone L. Surgery for inflammatory bowel disease in the era of laparoscopy. *World J Gastroenterol*. 2013;19:2445. doi: [10.3748/WJG.V19.I16.2445](https://doi.org/10.3748/WJG.V19.I16.2445)
47. Remzi FH, Preen M. Rectal cancer and ulcerative colitis: does it change the therapeutic approach? *Colorectal Dis*. 2003;5:483–5. doi: [10.1046/J.1463-1318.2003.00505.X](https://doi.org/10.1046/J.1463-1318.2003.00505.X)
48. Merchea A, Wolff BG, Dozois EJ, Abdelsattar ZM, et al. Clinical features and oncologic outcomes in patients with rectal cancer and ulcerative colitis: a single-institution experience. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:881–5. doi: [10.1097/DCR.0B013E31825BF779](https://doi.org/10.1097/DCR.0B013E31825BF779)
49. Monson JRT, Weiser MR, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum*. 2013;56:535–50. doi: [10.1097/DCR.0B013E31828CB66C](https://doi.org/10.1097/DCR.0B013E31828CB66C)
50. Song DY, Lawrie WT, Abrams RA, Kafonek DR, et al. Acute and late radiotherapy toxicity in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:455–9. doi: [10.1016/S0360-3016\(01\)01629-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01629-7)
51. Spinelli A, Carvello M, Kotze PG, Maroli A, et al. Ileal pouch-anal anastomosis with fluorescence angiography: a case-matched study. *Colorectal Dis*. 2019;21:827–32. doi: [10.1111/CODI.14611](https://doi.org/10.1111/CODI.14611)
52. Zmora O, Spector D, Dotan I, Klausner JM, et al. Is stapled ileal pouch anal anastomosis a safe option in ulcerative colitis patients with dysplasia or cancer? *Int J Colorectal Dis*. 2009;24:1181–6. doi: [10.1007/S00384-009-0744-9](https://doi.org/10.1007/S00384-009-0744-9)
53. Inoue Y, Araki T, Okugawa Y, Kawamoto A, et al. Chemoradiotherapy followed by restorative proctocolectomy with partial intersphincteric resection for advanced rectal cancer associated with ulcerative colitis: report of a case. *Surg Today*. 2014;44:387–90. doi: [10.1007/S00595-013-0558-9](https://doi.org/10.1007/S00595-013-0558-9)
54. Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg*. 1983;70:150–4. doi: [10.1002/BJS.1800700305](https://doi.org/10.1002/BJS.1800700305)
55. Guillem JG, Chessin DB, Shia J, Suriawinata A, et al. A Prospective Pathologic Analysis Using Whole-Mount Sections of Rectal Cancer Following Preoperative Combined Modality Therapy: Implications for Sphincter Preservation. *Ann Surg*. 2007;245:88. doi: [10.1097/01.SLA.0000232540.82364.43](https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000232540.82364.43)
56. Hotta S, Shimada Y, Nakano M, Yamada S, et al. Feasibility of restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis-associated lower rectal cancer: A retrospective study. *Asian J Surg*. 2019;42:267–73. doi: [10.1016/J.ASJSUR.2018.01.003](https://doi.org/10.1016/J.ASJSUR.2018.01.003)
57. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, Coffey JC, et al. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg*. 2013;257:679–85. doi: [10.1097/SLA.0b013e31827d99a2](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31827d99a2)
58. Rouanet P, Rivoire M, Gourgou S, Lelong B, et al. Sphincter-saving surgery for ultra-low rectal carcinoma initially indicated for abdominoperineal resection: Is it safe on a long-term follow-up? *J Surg Oncol*. 2021;123:299–310. doi: [10.1002/JSO.26249](https://doi.org/10.1002/JSO.26249)
59. Park JS, Park SY, Kim HJ, Cho SH, et al. Long-term Oncologic Outcomes After Neoadjuvant Chemoradiation Followed by Intersphincteric Resection With Coloanal Anastomosis for Locally Advanced Low Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2019;62:408–16. doi: [10.1097/DCR.0000000000001321](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001321)
60. Lorenzi B, Brading AF, Martellucci J, Cetta F, et al. Short-term effects of neoadjuvant chemoradiotherapy on internal anal sphincter function: a human in vitro study. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:465–72. doi: [10.1097/DCR.0B013E31824154A0](https://doi.org/10.1097/DCR.0B013E31824154A0)
61. Ito M, Saito N, Sugito M, Kobayashi A, et al. Analysis of clinical factors associated with anal function after intersphincteric resection for very low rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:64–70. doi: [10.1007/DCR.0B013E31819739A0](https://doi.org/10.1007/DCR.0B013E31819739A0)
62. Reynolds IS, O'Toole A, Deasy J, McNamara DA, et al. A meta-analysis of the clinicopathological characteristics and survival outcomes of inflammatory bowel disease associated colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32:443–51. doi: [10.1007/S00384-017-2754-3](https://doi.org/10.1007/S00384-017-2754-3)
63. Thicoïpé A, Laharie D, Smith D, Chabrun E, et al. Oncological outcomes of IBD-associated versus sporadic colorectal cancer in modern era: a matched case-control study. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33:963–6. doi: [10.1007/S00384-018-3049-Z](https://doi.org/10.1007/S00384-018-3049-Z)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-147-159>



Лекарственная терапия воспалительных заболеваний кишечника у беременных. Обзор актуальных данных по безопасности и эффективности

Успенская Ю.Б.¹, Нанаева Б.А.², Олейник В.А.²

¹ООО «Медсанчасть №14» (клиника Рассвет) (Столярный пер., д. 3, г. Москва, 123022, Россия)

²ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

РЕЗЮМЕ Пик заболеваемости язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) во всем мире приходится на детородный возраст. Высокая активность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) во время беременности является фактором риска развития акушерских осложнений, в связи с чем необходим контроль над течением заболеваний. Из-за недостатка информации о безопасности лекарственная терапия часто необоснованно отменяется во время беременности. В публикации приводятся современные данные о безопасности у беременных базовой и таргетной терапии ЯК и БК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, беременность

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Успенская Ю.Б., Нанаева Б.А., Олейник В.А. Лекарственная терапия воспалительных заболеваний кишечника у беременных. Обзор актуальных данных по безопасности и эффективности. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 1, с. 147–159. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-147-159>

Conservative treatment of inflammatory bowel diseases during pregnancy. Review of current safety and efficacy data

Yulia B. Uspenskaya¹, Bella A. Nanaeva², Victoria A. Oleynik²

¹LLC «Medical Unit № 14» (Clinic «Rassvet») (Stolyarny lane, 3, Moscow, 123022, Russia)

²Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

ABSTRACT The incidence of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) worldwide falls on the childbearing age. High activity of inflammatory bowel diseases (IBD) during pregnancy is a risk factor for the development of obstetric complications, and therefore it is necessary to control the course of diseases. Due to the lack of safety information, drug therapy is often unreasonably canceled during pregnancy. The publication provides up-to-date on the safety of basic and targeted therapy of UC and CD in pregnant.

KEYWORDS: ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, pregnancy.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

FOR CITATION: Uspenskaya Yu.B., Nanaeva B.A., Oleynik V.A. Conservative treatment of inflammatory bowel diseases during pregnancy. Review of current safety and efficacy data *Koloproktologia*. 2023;22(1):147–159. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-147-159>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Нанаева Белла Александровна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (499) 199-66-19; e-mail: nanaeva_ba@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Bella A. Nanaeva, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: nanaeva_ba@gnck.ru

Дата поступления — 12.12.2022

Received — 12.12.2022

После доработки — 26.12.2022

Revised — 26.12.2022

Принято к публикации — 20.02.2023

Accepted for publication — 20.02.2023

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**ВЗК** — воспалительные заболевания кишечника**5-АСК** — 5-аминосалициловой кислоты**ГИБП** — генно-инженерная биологическая терапия

В XXI веке распространенность ВЗК приобретает глобальный характер, поражая этнические группы и регионы, которые ранее были не подвержены данным заболеваниям. Наиболее высока распространенность ЯК и БК в индустриально развитых и развивающихся странах [1]. По мнению экспертов, пик распространенности ВЗК еще не достигнут. Наиболее уязвимой для ВЗК является возрастная группа 20–39 лет, т.е. лица детородного, социально активного возраста. Примерно половину из этого числа составляют женщины. Современная терапия ВЗК в значительной степени расширила возможности контроля за течением заболеваний и во многих случаях позволяет достигать стойкой ремиссии и ведения пациентами нормальной социально активной жизни, одной из составляющей которых является деторождение. В связи с этим, вопросы репродуктивного здоровья у пациенток с ВЗК становятся все более актуальными. Распространенность ВЗК в западных странах составляет 0,5% [2]. В США ВЗК страдают около 800 000 женщин [3]. В России данные о распространенности ВЗК разрознены и ограничены лишь некоторыми отдельными регионами.

Беременность у женщин с ВЗК, как и при многих хронических иммуно-воспалительных заболеваниях, связана с повышенным риском развития акушерских осложнений [4–7]. К этим осложнениям относят самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды и маловесность плода относительно гестационного срока. Однако следует отметить, что риск этих осложнений напрямую связан с активностью воспаления в кишечнике. Исходы беременностей, протекающих на фоне стойкой ремиссии ЯК и БК, в целом не отличаются от здоровой популяции [8].

Течение ЯК и БК во время беременности во многом определяется воспалительным статусом заболеваний на момент зачатия. Так, активность воспалительного процесса в кишечнике при зачатии в двух третях случаев является предиктором персистенции воспаления или его усиления [9–11]. Длительная стойкая ремиссия при наступлении беременности коррелирует с ее сохранением в 80% случаев на протяжении всего периода гестации. К факторам, дополнительно способствующим рецидивам ВЗК во время беременности, относят отмену поддерживающей лекарственной терапии, обострение заболевания в предыдущую беременность, наличие ЯК, длительное или осложненное течение БК, требующее назначения иммуносупрессивной терапии [3,12]. Эти данные стали основой для рекомендаций об оптимальном планировании

беременности на период стойкой, контролируемой ремиссии ЯК и БК [9,10].

Лекарственная терапия ВЗК во время беременности направлена не только на контроль активности воспаления в кишечнике, но и опосредованно играет существенную роль в поддержании нормального течения беременности и предотвращении перинатальных осложнений.

Известно из практики, что лечение во время беременности продолжает лишь половина ранее приведенных к лекарственной терапии женщин [13]. Объяснением этому может быть недостаточная информированность о безопасности лекарственной терапии ВЗК в период беременности. Опубликованные в 2021 году группой немецких исследователей результаты опроса 533 женщин с ВЗК подтвердили недостаточный уровень знаний у женщин с ЯК и БК о вопросах планирования беременности при их заболевании. Из общего числа участниц опроса 36% женщин высказались об опасении возможных неблагоприятных последствий приема лекарственных препаратов для плода, среди которых самыми частыми были страх врожденных пороков развития, выкидыша, а также возможности наследования потомством заболевания матери [14].

За последние годы объем данных о безопасности лекарственной терапии ВЗК у беременных непрерывно пополняется. В представленной статье обсуждается современная фармакотерапия ЯК и БК во время беременности и в период грудного вскармливания.

Препараты 5-АСК и сульфасалазин

Месалазины или препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) преодолевают плацентарный барьер и определяются в плодном кровотоке в минимальных количествах благодаря их быстрому метаболизму и почечному клиренсу. Согласно данным метаанализа, применение данной группы препаратов не связано с увеличением рисков аномалий развития плода, невынашивания беременности и преждевременных родов [15]. Ограничение к применению имеют пероральные препараты, содержащие в оболочке дибутилфталат. В эксперименте у животных были продемонстрированы случаи нарушения развития мочеполовой системы и скелета, а также у человека — расстройства функции щитовидной железы и формирования репродуктивной системы [16–18]. Сульфасалазин, помимо молекулы месалазина, имеет в составе сульфапиридин, который проникает через плаценту и обнаруживается в пуповинной крови. Нежелательным свойством сульфасалазина у беременных является его способность нарушать обмен фолиевой кислоты, и, хотя не были зарегистрированы случаи тератогенных и эмбриотоксических эффектов, должен применяться в комбинации с фолиевой

кислотой в дозе 2 мг/сут. или заменяться на препараты месалазина [9,19].

Глюкокортикоиды

Системные стероиды применяются для индукции ремиссии ВЗК средней и тяжелой степени. Препарат проникает через плацентарный барьер, но, благодаря быстрой конверсии плацентарными ферментами в менее активные метаболиты, оказывается в пуповинной крови в низких концентрациях [20]. В ранних исследованиях высказывались опасения о взаимосвязи применения глюкокортикоидов в первом триместре беременности с формированием пороков развития лица, а именно расщелин неба. В более позднем большом популяционном исследовании [21], включившем 51973 беременностей у женщин, получавших в первом триместре глюкокортикоиды, эти данные не подтвердились.

В то же время в ряде исследований применение глюкокортикоидов в высоких дозах длительными курсами было связано с повышением риска гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, низкой массы тела и надпочечниковой супрессии у новорожденного [22–24]. Принимая во внимание, что глюкокортикоиды назначаются при высокой активности заболеваний, в большинстве случаев сложно дифференцировать истинную причину развития этих осложнений.

Будесонид — топический глюкокортикоид, значительно, до 80–90% метаболизирующийся при первом прохождении через печень. В рекомендуемых дозах (3–9 мг в сутки) препарат обладает значительно меньшим числом системных побочных эффектов, характерных для системных глюкокортикоидов. Можно предположить, что благодаря этим особенностям метаболизма, будесонид меньше проникает в плодовой кровотоки в сравнении с системными стероидами [25]. Данные литературы о применении будесонида во время беременности у пациенток с ВЗК ограничены небольшими сериями наблюдений. Так, в одном из опубликованных исследований [26] с наблюдением 6 пациенток с БК, принимавших будесонид во время беременности, не было отмечено повышения рисков развития гестационного сахарного диабета, врожденных пороков развития плода, артериальной гипертензии или надпочечниковой супрессии. Также, по данным недавно опубликованного исследования [27], прием будесонида во время беременности у 5 пациенток с аутоиммунным гепатитом не был связан с развитием неблагоприятных побочных эффектов со стороны плода и исходов беременности.

Несмотря на то, что ограниченные данные свидетельствуют о возможных нежелательных эффектах глюкокортикоидов во время беременности, следует принимать во внимание, что высокая активность воспаления в кишечнике сама по себе представляет

более значимый риск по развитию осложнений. В связи с этим, при наличии показаний, глюкокортикоиды могут быть назначены с осторожностью в отношении развития гестационного сахарного диабета, преэклампсии у матери и надпочечниковой недостаточности у новорожденного [9,28,29].

Тиопурины

Тиопурины обладают низким риском неблагоприятного воздействия на течение беременности и развития плода [30,31]. Азатиоприн и его метаболиты способны транспортироваться через плаценту в плодовой кровотоки, при этом концентрации этих веществ в пуповинной крови существенно меньше, чем в материнской [32]. Кроме того, было показано, что активность некоторых ферментов, участвующих в метаболизме лекарств, в том числе азатиоприна, во время беременности существенно увеличивается. В результате этого баланс метаболитов тиопуринов смещается от 6-тиогуаниннуклеотида в сторону менее токсичного и фармакологически неактивного 6-метилмеркаптопурина [33]. В неонатальной печени не экспрессируется фермент инозинатфосфорилаза, конвертирующей азатиоприн в его активные метаболиты, что можно расценивать как еще один фактор протекции плода от клинических эффектов препарата [34].

Продемонстрированное в ранних исследованиях влияние азатиоприна на развитие анемии/цитопении у новорожденных в более поздних исследованиях не было подтверждено [33]. В двух метаанализах 2013 г. продемонстрированы минимальные риски приема азатиоприна во время беременности. В первом из них не было обнаружено различий в частоте врожденных пороков развития плода, маловесности новорожденного (< 2500 гр.) в сравнении с беременными, не принимавшими тиопурины [31]. Значимые различия были отмечены в частоте врожденных пороков развития в сравнении с общей популяцией, которые не были достоверными при сопоставлении с пациентками с ВЗК. Во втором метаанализе данные риски для плода не подтвердились [35]. Вместе с тем, в обоих метаанализах было обнаружено увеличение частоты преждевременных родов (ранее 37 недель беременности), которое, по мнению авторов, было ассоциировано с высокой активностью ВЗК в период беременности.

В проспективном когортном исследовании с участием 309 беременных пациенток с ВЗК, 35% из которых принимали тиопурины, не было обнаружено увеличения случаев невынашивания беременности, неблагоприятных исходов беременности и заболеваемости у детей на первом году жизни [36]. Эти данные подтверждены в метаанализе, опубликованном в 2021 году [37]. Авторами анализировались исходы беременности у 1201 пациентки с ВЗК, получавших

на протяжении гестации тиопурины в сравнении с 4189 женщинами, принимавшими другую терапию по поводу ЯК и БК. Частота врожденных аномалий развития у плода, маловесности при рождении и низкой массы тела для гестационного возраста были сопоставимы в двух группах.

Американская гастроэнтерологическая ассоциация, Торонто консенсус по ведению беременности у женщин с ВЗК и Европейская организация по изучению ЯК и БК (ECCO) рекомендуют продолжение приема тиопуринов во время беременности [29,30,38]. Аналогичного мнения придерживается и Европейская Противоревматическая Лига (EULAR), которая не отмечает достаточных оснований для прекращения приема тиопуринов во время беременности и рекомендует продолжение их прием в дозе, не превышающей 2 мг/кг массы тела [39]. Российские клинические рекомендации Ассоциации ревматологов также относят тиопурины к препаратам безопасным во время беременности [40,41]. Однако тиопурины не рекомендуются впервые назначать во время беременности из-за рисков развития панкреатита, лейкопении и отсроченного ответа на терапию [9]. Также в связи с повышением риска инфекций у ребенка на первой году жизни, что показано в ряде исследований [30,42], не рекомендуется комбинированная терапия ингибиторами фактора некроза опухоли α и тиопуринами. Тем не менее решение об отмене тиопуринов должно приниматься индивидуально с учетом показаний к комбинированной терапии и тяжести течения заболевания [9].

Метотрексат и циклоsporин не рекомендуются в период беременности в связи с высоким риском тератогенности. Пациенткам с ВЗК, которые принимают метотрексат и планируют беременность, рекомендуется прекратить прием, по крайней мере, за 3 месяца до попытки забеременеть, чтобы свести к минимуму риск тератогенности [29,38].

Рифаксимин

Препарат применяется при лечении ВЗК, в том числе при лечении хронических резервуаритов [43]. Согласно инструкции производителя, в эксперименте, назначение рифаксими́на животным во время беременности в дозах, многократно превышающих терапевтические, приводило к развитию тератогенных эффектов [44]. Рифаксимин является антибиотиком широкого спектра действия с низкой способностью к кишечной абсорбции и, предположительно, не достигает клинически значимых концентраций в материнской крови или в грудном молоке [45,46]. В связи с тем, что число публикаций о применении рифаксими́на у человека во время беременности крайне мало, вопрос о его назначении должен решаться индивидуально с обсуждением мультидисциплинарной врачебной командой.

Генно-инженерная биологическая терапия

Препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБП) представляют собой моноклональные антитела IgG, которые способны преодолевать плаценту, начиная с середины второго триместра. Активный транспорт ГИБП осуществляется при помощи неонатального Fc-рецептора, расположенного в плаценте. В первом триместре беременности Fc-рецептор не экспрессируется клетками синцитиотрофобласта, а с середины второго триместра беременности его экспрессия линейно возрастает [47]. С этого момента на протяжении беременности и до момента родов параллельно увеличивается трансплацентарный транспорт и концентрация ГИБП в кровотоке у плода. Структуру IgG имеют инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб и устекинумаб. Цертолизумаб пэгол не имеет в своей молекуле необходимого для активного переноса через плаценту Fc-фрагмента и преодолевает ее в минимальных количествах за счет пассивного транспорта [48].

Ингибиторы фактора некроза опухоли α

Уровни ингибиторов фактора некроза опухоли α (анти-ФНО) в пуповинной крови коррелируют со сроком беременности и на момент рождения превышают материнскую сывороточную концентрацию [48,49]. Клиренс анти-ФНО у детей в первые месяцы жизни более медленный, чем у взрослых, что связывают с незрелостью ретикуло-эндотелиальной системы. Молекулы моноклональных антител находятся в кровотоке у ребенка до полугода. Описаны наблюдения, когда инфликсимаб определялся у ребенка до года [48,49].

Цертолизумаб пэгол, благодаря своей структуре редуцированного антитела, практически не преодолевает плаценту, и его соотношение в крови новорожденного к материнской концентрации составляет 0.0009. Эти минимальные клинически не значимые концентрации являются доводом в пользу возможности продолжения беременными женщинами приема цертолизумаба пэгол до родоразрешения [50].

К настоящему времени накоплены значительные данные о безопасности приема беременными анти-ФНО препаратов. Так, в метаанализе и систематическом обзоре [51] с анализом более 1500 беременностей на фоне анти-ФНО не подтверждены риски, связанные с осложнениями беременности, выкидышами, преждевременными родами, врожденными пороками развития и внутриутробной задержкой роста плода. В проспективном американском PIANO-регистре (Pregnancy and Neonatal Outcomes in Women with IBD) [52], включающем данные о течении беременности более, чем у 1000 пациенток с ВЗК с последующим четырехлетним наблюдением здоровья детей, получавших внутриутробно анти-ФНО, не было обнаружено увеличения частоты инфекций и задержки

развития. В крупном многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании Mahadevan U. и соавт. оценивались исходы 1490 беременностей у пациенток с ВЗК по пяти параметрам (врожденные пороки развития, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, низкая масса тела плода и частота инфекций у ребенка) при применении матерью во время беременности тиопуринов, биологических препаратов или их комбинации [53]. В этом же исследовании на протяжении года проводилось наблюдение за состоянием здоровья, в том числе частотой инфекций и психомоторным развитием, у 1010 детей. В целом по частоте пороков развития плода, самопроизвольных выкидышей, маловесности плода, инфекций на первом году жизни ребенка и преждевременных родов, группа не отличалась от общепопуляционной. В то же время активность заболевания у матери напрямую коррелировала с частотой самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов и инфекций на первом году жизни ребенка. При анализе течения ВЗК во время беременности было обнаружено, что у пациенток с ЯК чаще наблюдалось повышение активности заболевания, чем у женщин с БК. При этом вероятность возникновения обострения во время беременности была выше у пациенток, не получавших иммуносупрессивную терапию тиопуринами или анти-ФНО. Также не было отмечено взаимосвязи между частотой возникновения осложнений беременности и классом ГИБП. Аналогично не выявлена корреляция врожденных пороков развития и принимаемых препаратов или нозологического типа заболевания (ЯК или БК). Эти результаты указывают как на важность контроля активности заболевания во время беременности, так и на безопасность применения биологической терапии и тиопуринов в этот период [53]. В европейском ретроспективном многоцентровом исследовании TEDDY [54] сравнивались исходы беременности и состояние здоровья у 388 детей, чьи матери получали во время беременности анти-ФНО терапию, с 453 детей, чьи матери этой терапии не получали. Частота инфекций в двух группах детей на протяжении 4 лет наблюдения не различалась. В то же время преждевременные роды оказались связаны с развитием тяжелых инфекций (1,6% vs. 2,8%, ОР 1,2 [95% ДИ: 0,8–1,8]). В группах сравнения не было зарегистрировано различий в частоте акушерских осложнений, среди которых преждевременное излитие околоплодных вод, предлежания плаценты, хориоамнионита, эклампсии и внутриутробной задержки роста плода. Стоит отметить, что ранее превалировало твердое убеждение о необходимости прекращения применения анти-ФНО терапии во II-III триместре из-за опасения потенциальных рисков неонатальной иммуносупрессии и влияния на последующее формирование

иммунной системы плода по мере увеличения транспорта препаратов через плаценту во второй половине беременности.

Это нашло отражение в зарубежных консенсусах Британского Общества Ревматологов (BSR), ECCO, EULAR, Американской коллегии ревматологов и отечественных клинических рекомендациях по лечению анкилозирующего спондилита и ревматоидного артрита, опубликованных в 2018 и 2020 гг., соответственно [28,39,40,41,55]. Вместе с тем исследования последних нескольких лет ставят под сомнение обоснованность опасения рисков продолжительного курса биологической терапии во время беременности. Результаты долгосрочного 5-летнего наблюдения за состоянием здоровья 1000 детей от матерей с ВЗК, 20% из которых получали анти-ФНО на протяжении беременности, продемонстрировали ассоциации применения ГИБП матерью с увеличением у детей риска инфекционных заболеваний, нежелательных реакций на вакцинацию, задержки развития, аутоиммунных и онкологических заболеваний [56]. Аналогичные данные были получены и в другом ретроспективном исследовании [53] с участием 869 женщин с ВЗК, в котором не подтверждены риски для плода и осложнений беременности при продолжении анти-ФНО монотерапии или в комбинации с тиопуринами во втором и третьем триместрах беременности. При ретроспективном анализе Национальной базы данных системы здравоохранения Франции, применение анти-ФНО в период беременности у 1457 пациенток не коррелировало с увеличением перинатальных рисков и инфекционной заболеваемости на первом году жизни ребенка [57]. Еще одним аргументом в пользу целесообразности продолжения биологической терапии во время беременности оказались данные о повышении частоты обострений на поздних сроках беременности после ее отмены [57]. Эти данные подтверждены в двух недавно опубликованных исследованиях Truta V. и соавт., в которых оценивались исходы беременности у пациенток с ВЗК при «ранней» (более 90 дней), и «поздней» (менее 90 дней до предполагаемой даты родов) отмене инфликсимаба или адалимумаба [58,59]. При «раннем» прекращении введения анти-ФНО наблюдалось увеличение частоты реактивации ВЗК на поздних сроках беременности или повышение активности воспаления при исходном отсутствии ремиссии, требовавших назначения глюкокортикоидов. Реактивация заболевания в группе пациенток с ранней приостановкой введения препаратов достоверно коррелировала с увеличением частоты преждевременных родов. Важно отметить, что в группе больных с поздней отменой ГИБП частота осложнений беременности, ее невынашивания, внутриутробной задержки роста плода, врожденных пороков развития плода не отличалась от

общепопуляционной. Полученные в исследованиях данные, по мнению авторов, указывают на отсутствие положительных эффектов в отношении плода при ранней отмене инфликсимаба и адалимумаба. В противоположность этому, продолжение терапии в третьем триместре беременности способствует поддержанию ремиссии ВЗК и минимизирует риск их обострений [58].

Приведенные данные о безопасности анти-ФНО явились основанием для рекомендаций Американской гастроэнтерологической ассоциации о продолжении терапии ГИБП на протяжении всей беременности с последним их введением перед родами в срок, равный интервалу планового введения препарата [9]. Британское общество гастроэнтерологов и ЕССО советуют обсуждать с беременными женщинами возможные риски и пользу продолжения терапии анти-ФНО, но в то же время рекомендуют продолжать данную терапию на протяжении беременности пациенткам с активными ВЗК или имеющим высокий риск обострения заболевания [28,43].

Что касается **голимумаба**, публикаций о применении во время беременности в доступной литературе существенно меньше в сравнении с исследованиями других анти-ФНО, однако они свидетельствуют о низком риске неблагоприятных исходов для беременности и плода [60,61].

Биосимиляры

Биосимиляры, благодаря их ценовой доступности, все шире входят в клиническую практику. В литературе появляются первые сообщения о наблюдениях беременностей у женщин, получавших биоаналоги анти-ФНО этот период. В первом опубликованном ретроспективном исследовании оценивалось течение беременности у 18 пациенток, получавших биосимиляры инфликсимаба, адалимумаба и этанерцепта по разным показаниям [55]. В исследовании были включены 9 женщин, страдающих ревматологическими заболеваниями (анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, псориатический артрит), 6 — с ВЗК и 2 пациентки — с сочетанными формами аутоиммунно-воспалительных заболеваний. Применение биосимиляров не ассоциировалось с увеличением случаев врожденных пороков развития плода, преждевременных родов и других перинатальных осложнений. Прекращение применения препаратов анти-ФНО во время беременности напрямую коррелировало с родами на более ранних сроках беременности, а также обострением заболеваний матери во время беременности или в послеродовом периоде. В другом, опубликованном в форме абстракта исследовании [62], представлены данные о применении биосимиляра инфликсимаба (СТ-Р13) у 20 беременных пациенток с ВЗК. В 19 случаях беременность

завершилась рождением доношенных живых, здоровых детей, в 1 случае — преждевременные роды живым плодом, и в одном случае зафиксирован самопроизвольный выкидыш. В группе наблюдения не было отмечено случаев перинатальных осложнений и тяжелых пороков развития плода, за исключением 1 случая расщелины неба. Эти результаты соответствуют имеющимся данным о безопасности оригинальных анти-ФНО и отсутствии рисков врожденных аномалий развития, перинатальных и акушерских осложнений [10,63,64]. По мнению авторов исследований, полученные результаты, несмотря на ограниченность числа наблюдений, демонстрируют первые убедительные доказательства безопасности и необходимости применения биосимиляров беременными женщинами, сопоставимых с показанной для оригинальных анти-ФНО препаратов [55,62]. Без сомнения, требуется продолжение набора доказательной базы для окончательного подтверждения начальных оптимистичных данных о безопасности биосимиляров во время беременности.

Ведолизумаб

Ведолизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, которое специфически связывается с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином, расположенном на лимфоцитах. Накопленных к настоящему времени данных о безопасности ведолизумаба значительно меньше, чем имеется в отношении анти-ФНО, и они в основном ограничены небольшими когортами наблюдений. Как и другие ГИБП, имеющие структуру IgG1, ведолизумаб преодолевает плацентарный барьер, однако обнаруживается в пуповинной крови в концентрациях, меньше материнских [65,66]. В исследовании Mitrova K. и соавт., соотношение пуповинной и материнской концентраций ведолизумаба на момент родов составило 0,59 [67]. В эксперименте на животных введение препарата в супрафизиологических дозах не было связано с нарушениями пре- и постнатального развития [68].

В 2019 году опубликованы результаты ретроспективного случай-контроль многоцентрового международного исследования по безопасности применения ведолизумаба у беременных CONCEIVE [69]. В данном исследовании [69] не обнаружены доказательства неблагоприятных эффектов применения ведолизумаба в отношении течения и исходов беременности и здоровья ребенка на первом году жизни. Частота самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, врожденных пороков развития плода, веса плода при рождении и оценке по шкале Апгар, а также показатели здоровья детей на 1 году жизни, частота у них онкологических и инфекционных заболеваний достоверно не различались с показателями у женщин с ВЗК, получавших анти-ФНО или базовую терапию ВЗК.

В другом исследовании [70] анализировалось течение и исходы беременности у 24 беременных, принимавших ведолизумаб, в сравнении с 82 женщинами, получавшими лечение анти-ФНО и 224 беременными пациентками, находившимися на базовой терапии ВЗК. В основном группу ведолизумаба составили пациентки, страдавшие БК и имевшие более тяжелое, рефрактерное течение заболевания и имевшие в анамнезе неэффективность одного или более биологических препаратов. В этой группе отмечалась более высокая, в сравнении с другими группами наблюдения, частота обострений ВЗК на момент зачатия — 30% случаев. У пациенток, получавших ведолизумаб, достоверно чаще отмечены самопроизвольные выкидыши (20,8%) и преждевременные роды (20%). Такой высокий показатель невынашивания беременности, по мнению авторов, мог быть связан с исходно высокой активностью заболеваний у большего числа пациенток в данной группе, которая доказано взаимосвязана с осложнениями беременности у пациенток с ВЗК. В этой группе пациенток имели место и другие независимые факторы риска невынашивания беременности: более старший возраст и применение вспомогательных репродуктивных технологий. По заключению авторов, применение ведолизумаба в данном исследовании не было взаимосвязано с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности.

В другом проспективном исследовании [67] с участием 39 пациенток, применение ведолизумаба на протяжении беременности не было ассоциировано с увеличением риска невынашивания беременности, внутриутробной задержки роста плода, врожденных пороков развития плода, а также нарушений психомоторного развития, инфекционных, аллергических заболеваний у ребенка в течение первого года жизни. В систематическом обзоре и метаанализе 2020 года, было показано увеличение частоты преждевременных родов и самопроизвольных выкидышей, ассоциированных с приемом ведолизумаба в сравнении с приемом анти-ФНО [71]. По мнению исследователей, это может быть связано с меньшей численностью наблюдений беременностей на фоне ведолизумаба, более тяжелым фенотипом заболеваний и старшим возрастом пациенток.

Устекинумаб

Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG1, мишенью которого является субъединица p40, общая для рецепторов ИЛ-12 и ИЛ-23. Как и другие генно-инженерные препараты, устекинумаб преодолевает плацентарный барьер, начиная со второй половины беременности. На момент родов его уровень максимален и соотношение плодового и материнского уровней устекинумаба в крови составляет 1.67 [67].

В эксперименте на животных устекинумаб не повышал рисков пороков развития плода и нарушения неонатального развития у потомства [72]. Данные обзорных исследований немногочисленны и не демонстрируют повышения числа случаев нежелательных эффектов во время беременности и увеличения инфекционных осложнений у детей, чьи матери во время беременности принимали устекинумаб [43,53,61,73,74]. Применение препарата во втором и третьем триместрах беременности в ряде исследований также не повышало частоту неблагоприятных исходов беременности [75,76].

В 2022 г. опубликованы материалы глобальной базы данных безопасности устекинумаба о всех зарегистрированных в мире случаях использования препарата во время беременности [77]. В общей сложности исходы 420 беременностей не отличались от общей популяции. Не было отмечено увеличения частоты самопроизвольных выкидышей, врожденных пороков развития плода, преждевременных родов и мертворождения. Исходы беременности также были схожими, вне зависимости от показаний для назначения устекинумаба, длительности его применения во время беременности и назначаемой дозы (45 мг и 90 мг). В международных рекомендациях относительно возможности продолжения приема ведолизумаба и устекинумаба нет единства мнений. В консенсусе ECCO 2015 г. информация об устекинумабе и ведолизумабе во время беременности отсутствует. К моменту публикации в 2016 г. Североамериканского консенсуса в Торонто наблюдения беременности на фоне применения препарата были единичными. На тот момент предлагалось приостанавливать введение ведолизумаба и устекинумаба с наступлением беременности. Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации опубликованы спустя 5 лет, в 2019 г., когда информация о безопасности этих препаратов во время беременности существенно пополнилась [9]. Это стало основанием для рекомендаций о безопасности продолжения терапии ведолизумабом и устекинумабом на протяжении гестации [9]. Итальянская группа экспертов по изучению ВЗК в выпущенном в 2022 г. обзоре предлагает обсуждать возможность применения ведолизумаба и устекинумаба во время беременности в индивидуальных случаях при наличии показаний [78]. Несмотря на имеющиеся на момент публикации позитивные данные о безопасности ведолизумаба и устекинумаба, для окончательного понимания их влияния на исходы беременности и рутинных рекомендаций о применении требуются дальнейшие исследования.

Тофацитиниб

Тофацитиниб благодаря малым размерам способен свободно диффундировать через плаценту и проникать в плодовый кровоток. В эксперименте

на животных в супратерапевтических дозах во время беременности тофацитиниб повышал риск развития пороков у потомства [79]. Первые немногочисленные данные клинических и постмаркетинговых исследований не продемонстрировали увеличения перинатальных и материнских рисков в сравнении с общей популяцией [52,80]. Тем не менее, в настоящее время применение тофацитиниба во время беременности, до получения достаточного количества данных о его безопасности, противопоказано [34]. Согласно инструкции производителя, после приема последней дозы препарата, женщинам детородного возраста следует использовать надежную контрацепцию на протяжении 4–6 недель.

Грудное вскармливание

Лекарственная терапия в послеродовом периоде и в периоде грудного вскармливания не теряет своей значимости из-за высокой вероятности реактивации воспалительного процесса в кишечнике, в особенности у пациенток с ЯК [81]. Причинами обострений ВЗК после родов или увеличения активности воспаления могут быть гормональные влияния, прекращение приема лекарственной терапии, психоэмоциональные факторы [82]. Женщины с ВЗК чаще, чем в общей популяции, отказываются от грудного вскармливания из-за опасения возникновения неблагоприятных эффектов у ребенка на лекарственные препараты, секретируемые в грудное молоко [83]. Около 56% женщин с ВЗК считают препараты для лечения их заболевания противопоказанными в период грудного вскармливания [84]. В то же время грудное вскармливание имеет неоспоримую пользу как для матери, так и для ребенка. Согласно данным систематических обзоров, грудное вскармливание может частично до 30% нивелировать риск раннего ВЗК у детей от родителей с ВЗК [85]. Вероятность развития нежелательных эффектов лекарственной терапии, принимаемой матерью, у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, определяется токсичностью и способностью препаратов секретироваться в грудное молоко, достигая клинически значимых уровней.

Большинство препаратов, применяемых при лечении ВЗК, определяются в грудном молоке в безопасных для ребенка концентрациях.

Месалазины минимально экскретируются в грудное молоко, достигая менее 0,1% материнской плазменной концентрации, которая не имеет клинической значимости [86]. В то же время уровни сульфасалазина в грудном молоке при приеме матерью сульфасалазина значимо выше, чем месалазинов [87]. Описаны наблюдения случаев лихорадки, кровавой диареи и рвоты у детей при приеме матерью сульфасалазина [88]. В связи с этим более безопасным считается заменять сульфасалазин кормящим матерям на препараты месалазина. Международные

рекомендации определяют месалазины, как препараты, совместимые и безопасные во время грудного вскармливания [28].

Азатиоприн обнаруживается в грудном молоке в следовых количествах, составляющих менее 10% материнского сывороточного уровня [89]. Пиковая концентрация азатиоприна в грудном молоке достигается через 4 часа после приема препарата. В обсервационном исследовании случай-контроль у 15 детей, чьи матери принимали на фоне грудного вскармливания азатиоприн, не отмечалось отклонений в физическом и психическом развитии, а также увеличения риска инфекций [90].

Метотрексат и циклоспорин противопоказаны во время грудного вскармливания. Метотрексат секретируется в грудное молоко и может накапливаться в тканях у ребенка с развитием иммуносупрессии, нейтропении и имеет потенциал в отношении развития онкологических процессов [7]. Кормление грудью на фоне приема циклоспорина, согласно последним рекомендациям Американской педиатрической ассоциации, противопоказано [7].

Глюкокортикоиды определяются в грудном молоке в низких концентрациях, которые максимальны в первые 4 часа после их перорального приема. В связи с этим рекомендуется соблюдать 4-часовой интервал между приемом кортикостероидов и кормлением грудью [91]. При внутривенном введении преднизолон его концентрация в грудном молоке составляет лишь 0,025% от материнской и не расценивается как клинически значимая для ребенка [92].

Антибактериальные препараты (метронидазол и ципрофлоксацин) способны к экскреции в грудное молоко, в связи с чем их применение не рекомендуется [13,92]. Короткие курсы приема с соблюдением мер предосторожности считаются допустимыми. Согласно рекомендациям Американской академии педиатров, кормление грудью признано безопасным спустя 12–24 часа после однократно принятого метронидазола в дозе 2 г и через 48 часов после приема последней дозы ципрофлоксацина [13,93].

Генно-инженерные биологические препараты представляют собой крупные молекулы с высокой молекулярной массой, которые плохо проникают в грудное молоко. В исследованиях, которые оценивали содержание анти-ФНО в грудном молоке, уровень препаратов составлял около 1% от сывороточной материнской концентрации [94–96]. В исследовании Matro R., и соавт., частота инфекций на первом году жизни и отклонений в психомоторном развитии у детей от матерей с ВЗК, получавших и не получавших ГИБП (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб или устекинумаб), достоверно не различалась [97]. Попадая в желудочно-кишечный тракт ребенка, ГИБП подвергаются протеолизу пищеварительными

ферментами, и лишь незначительная часть из них абсорбируется и затем попадает в системный кровоток. Теоретически, эти следовые концентрации не несут клинически значимых рисков для ребенка [9].

Как в случае трансплацентарного переноса, отсутствие в структуре молекулы цертолизумаба Fc-фрагмента определяет его меньшую, в сравнении с другими анти-ФНО, секрецию в грудное молоко. В исследовании CRADLE цертолизумаб пэгол обнаруживался в грудном молоке женщин, страдающих БК, ревматоидным артритом, аксиальным спондилоартритом или псориатическим артритом, в 0,15% — от его сывороточной концентрации [98].

Международные европейские и американские рекомендации последних лет определяют применение анти-ФНО как безопасное и совместимое с грудным вскармливанием [9,79,99]. Отечественные клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России также относят анти-ФНО к безопасным во время лактации [40,41]. Исключением является голимумаб из-за малочисленности публикаций о его применении в период грудного вскармливания.

Данные о безопасности голимумаба, ведолизумаба и устекинумаба при грудном вскармливании пока ограничены.

В работе Sun W., и соавт. средний уровень ведолизумаба в грудном молоке у 11 лактирующих женщин с ВЗК составил 0,4–2,2% от материнской сывороточной концентрации [100]. В двух других небольших исследованиях максимальные концентрации ведолизумаба в грудном молоке также были низкими и составили 1% или менее от содержания в сыворотке крови [101,102].

Европейские эксперты в опубликованных рекомендациях (объединенный консенсус австрийского общества гастроэнтерологов, гепатологов, ревматологов и реабилитологов 2019 г.; обзор итальянской группы по изучению ВЗК 2021 г.) занимают более осторожную позицию в отношении безопасности ведолизумаба и устекинумаба и не рекомендуют грудное вскармливание на фоне их приема [78,99]. Однако в рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации применение всех ГИБП отнесено к совместимому с грудным вскармливанием [9].

Вакцинация

Анти-ФНО препараты, ведолизумаб и устекинумаб циркулируют длительно в организме ребенка, способны потенциально оказывать иммуносупрессивное влияние на продукцию антител в ответ на вакцины. Это напрямую связано со способностью иммунной системы ребенка как к формированию адекватного поствакцинального ответа, так и возможной уязвимостью при введении живых вакцин. В исследованиях уровень антител в ответ на инактивированные

вакцины и анатоксины (например, противостолбнячный) у детей, чьи матери получали во время беременности ГИБП, не отличался от контрольной группы [103].

Данные регистра Голландской Национальной Программы вакцинации указывают на отсутствие различий в показателях эффективности и безопасности вакцинации от вирусного гепатита В детей, получавших внутриутробно анти-ФНО матери, в сравнении с контрольной группой [104]. Эти данные обосновывают возможность иммунизации обсуждаемой когорты детей инактивированными вакцинами согласно национальному стандартному графику вакцинации [103]. В мультицентровом исследовании с участием 28 гастроэнтерологических клиник Франции оценивалась реакция на живые вакцины (БЦЖ-бацилла Кальмета-Герена, ротавирус, MMR-комбинированная вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи) у детей от 143 матерей, получавших анти-ФНО во время беременности. Целью исследования было оценить частоту вакцинаций живыми вакцинами детей до и после 6 месяцев жизни, на фоне грудного вскармливания матерью, принимающей ГИБП, и выявить частоту нежелательных эффектов [105]. Половина женщин из наблюдаемой группы кормила детей грудью без развития каких-либо осложнений при проведении вакцинации. До рекомендуемого срока введения, ранее 6 мес., БЦЖ вводилась в 19 (16%) случаях, ротавирусная вакцина — в 5 случаях и MMR — в 6 случаях. Была зарегистрирована 1 поствакцинальная реакция на БЦЖ в виде абсцесса в месте введения и в 1 случае — отмечено повышение температуры. Рекомендации о необходимости коррекции графика вакцинации исходили, преимущественно, от гастроэнтерологов (в 86% случаев) и значительно реже — от акушеров и педиатров (23% и 12% случаев, соответственно). Это подчеркивает необходимость лучшего информирования акушеров и педиатров об особенностях вакцинации детей, находившихся внутриутробно под влиянием получаемых матерью ГИБП [105]. Таким образом, вакцинацию живыми вакцинами рекомендуется проводить не ранее первого полугодия жизни детей, рожденных от матерей, получавших терапию ГИБП, а от введения ротавирусной вакцины следует отказаться из-за отсутствия клинически значимой пользы после 6 месяцев жизни [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственная терапия ЯК и БК во время беременности обеспечивает не только контроль за активностью заболеваний, но и опосредованно вносит вклад в предотвращение осложнений беременности

и антенатального периода. Большая часть препаратов для лечения ВЗК является совместимой с беременностью и грудным вскармливанием.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Успенская Ю.Б., Нанаева Б.А.
Сбор и обработка материалов: Успенская Ю.Б., Нанаева Б.А.
Написание текста: Успенская Ю.Б.
Редактирование: Нанаева Б.А., Олейник В.А.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Yulia B. Uspenskaya, Bella A. Nanaeva
Collection and processing of the material: Yulia B. Uspenskaya, Bella A. Nanaeva
Writing of the text: Yulia B. Uspenskaya
Editing: Bella A. Nanaeva, Victoria A. Oleynik

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Успенская Юлия Борисовна — д.м.н., ведущий гастроэнтеролог ООО «Медсанчасть №14»; ORCID: 0000-0002-5714-3462
Нанаева Бэлла Александровна — к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих»; ORCID: 0000-0003-1697-4670
Олейник Виктория Андреевна — младший научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих»; ORCID: 0000-0002-3146-0400

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Yulia B. Uspenskaya — 0000-0002-5714-3462
Bella A. Nanaeva — 0000-0003-1697-4670
Victoria A. Oleynik — 0000-0002-3146-0400

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;18(1):56–66. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33033392; PMCID: PMC7542092. doi: [10.1038/s41575-020-00360-x](https://doi.org/10.1038/s41575-020-00360-x)
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46–54. e42; quiz e30. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22001864. doi: [10.1053/j.gastro.2011.10.001](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001)
- Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, et al. European Crohn-Colitis Organisation-ECCO-Study Group of Epidemiology Committee-EpiCom. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep;38(5):501–12. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23855425. doi: [10.1111/apt.12412](https://doi.org/10.1111/apt.12412)
- Dickson I. Pregnancy safe and beneficial for women with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):454.
- Eisfeld H, Glimm AM, Burmester GR, et al. Pregnancy outcome in women with different rheumatic diseases: a retrospective analysis. *Scand J Rheumatol*. 2021 Jul;50(4):299–306. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33622159. doi: [10.1080/03009742.2020.1849788](https://doi.org/10.1080/03009742.2020.1849788)
- Molnár T, Farkas K, Nagy F, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: a case-control study. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(11), 1302–1306.
- Sachs HC; Committee On Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics*. 2013 Sep;132(3):e796–809. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23979084. doi: [10.1542/peds.2013-1985](https://doi.org/10.1542/peds.2013-1985)
- McConnell RA, Mahadevan U. Pregnancy and the Patient with Inflammatory Bowel Disease: Fertility, Treatment, Delivery, and Complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016 Jun;45(2):285–301. PMID: 27261899. doi: [10.1016/j.gtc.2016.02.006](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.02.006)
- Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, et al. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1508–1524. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30658060. doi: [10.1053/j.gastro.2018.12.022](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.022)
- Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, et al. Biologics for inflammatory bowel disease and their safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;20:74–87.
- Lee HH, Bae JM, Lee BI, et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a 10-year nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 May;51(9):861–869. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32266739. doi: [10.1111/apt.15654](https://doi.org/10.1111/apt.15654)
- Rottenstreich A, Fridman Lev S, Rotem R, et al. Disease flare at prior pregnancy and disease activity at conception are important determinants of disease relapse at subsequent pregnancy in women with inflammatory bowel diseases. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Jun;301(6):1449–1454. Epub 2020 May 6. PMID: 32377786. doi: [10.1007/s00404-020-05557-8](https://doi.org/10.1007/s00404-020-05557-8)
- Laube R, Paramsothy S, Leong RW. Use of medications during pregnancy and breastfeeding for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 Mar;20(3):275–292. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33412078. doi: [10.1080/14740338.2021.1873948](https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1873948)
- Walldorf J, Pijan E, Greinert R, et al. Family planning with inflammatory bowel disease: the challenge of childlessness and parent concerns. *Z Gastroenterol*. 2021 Aug;59(8):841–850. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33735917. doi: [10.1055/a-1404-3610](https://doi.org/10.1055/a-1404-3610)
- Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2008;25:271–275.
- Hernandez-Diaz S, Mitchell AA, Kelley KE, et al. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environ Health Perspect*. 2009;117:185–189. 32.
- Jurewicz J, Hanke W. Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health*. 2011;24:115–141.
- Singh A, Martin CF, Kane SV, et al. Is asacol use associated with congenital anomalies? Results from a nationwide prospective pregnancy registry: su1030. *Gastroenterology*. 2013;144. doi: [10.1053/j.gastro.2012.10.005](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.005)
- Baggott J, Morgan S, Ha T, et al. Inhibition of folate-dependent enzymes by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem J*. 1992;282:197–202.
- Shannahan SE, Erlich JM, Peppercorn MA. Insights into the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:175628481985223.
- Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ*. 2011;183:796–804.

22. Leung YP, Kaplan GG, Coward S, et al. Intrapartum corticosteroid use significantly increases the risk of gestational diabetes in women with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9:223–230.
23. Lin K, Martin CF, Dassopoulos T, et al. Pregnancy outcomes amongst mothers with inflammatory bowel disease exposed to systemic corticosteroids: results of the PIANO registry. *Gastroenterology*. 2014;146:S1.
24. Truta B, Althumairi A, Canner J, et al. Potential risks of immunosuppressant drugs to the pregnant patient. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:S966.
25. Fedorak RN, Bistriz L. Targeted delivery, safety, and efficacy of oral enteric-coated formulations of budesonide. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57:303–316.
26. Beaulieu DB, Ananthkrishnan AN, Issa M, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jan;15(1):25–8. PMID: 18680195. doi: [10.1002/ibd.20640](https://doi.org/10.1002/ibd.20640)
27. Rahim MN, Ran S, Shah S, et al. Safety and Efficacy of Budesonide During Pregnancy in Women With Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*. 2021 Jun;73(6):2601–2606. Epub 2021 May 24. PMID: 33188708. doi: [10.1002/hep.31634](https://doi.org/10.1002/hep.31634)
28. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. ECCO: The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. 2018. <https://gastro-pregnancy.com/spetsialistam/2-j-konsensus-ecco-po-reproduktivnomu-zdorovyu-zhenshhin-s-vzk>
29. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. IBD in Pregnancy Consensus Group; Canadian Association of Gastroenterology. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. 2016 Mar;150(3):734–757.e1. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26688268. doi: [10.1053/j.gastro.2015.12.003](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.003)
30. Cleary BJ, Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85:647–654.
31. Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME, Koren G. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(1):1–8. doi: [10.3109/O1443615.2012.716106](https://doi.org/10.3109/O1443615.2012.716106)
32. de Boer NK, Jarbandhan SV, de Graaf P, et al. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(6):1390–1392. doi: [10.1111/j.1572-0241.2006.00538.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00538.x)
33. Jharap B, de Boer NK, Stokkers P, et al. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2014;63(3):451–457. doi: [10.1136/gutjnl-2012-303615](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303615)
34. Selinger CP, Nelson-Piercy C, Fraser A, et al. IBD in pregnancy: recent advances, practical management. *Frontline Gastroenterol*. 2020 May 19;12(3):214–224. PMID: 33912333; PMCID: PMC8040511. doi: [10.1136/flgastro-2019-101371](https://doi.org/10.1136/flgastro-2019-101371)
35. Akbari M, Shah S, Velayos FS, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(1):15–22. doi: [10.1002/ibd.22948](https://doi.org/10.1002/ibd.22948)
36. Kanis SL, de Lima-Karagiannis A, de Boer NK, et al. Use of thiopurines during conception and pregnancy is not associated with adverse pregnancy outcomes or health of infants at one year in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(8):1232–1241.e1. doi: [10.1016/j.cgh.2017.02.041](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.02.041)
37. Zhang Y, Li D, Guo H, et al. Association between Thiopurines Use and Pregnancy Outcomes in Female Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Curr Pharm Des*. 2021;27(19):2317–2324. PMID: 32938343. doi: [10.2174/1381612826666200916144249](https://doi.org/10.2174/1381612826666200916144249)
38. Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):451–462.e. doi: [10.1053/j.gastro.2016.10.013](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.013)
39. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795–810. doi: [10.1136/annrheumdis-2015-208840](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208840)
40. Анкилозирующий спондилит: клинические рекомендации. 2018. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/175> (Дата доступа: 3.08.2022). / Ankylosing spondylitis: clinical guidelines. 2018. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/175> (Date: 3.08.2022). (in Russ.).
41. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. Ассоциация ревматологов России. 2018 г. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/173> / Clinical recommendations. Rheumatoid arthritis. Association of Rheumatologists of Russia. 2018 г. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/173> (in Russ.).
42. Broms G, Granath F, Linder M, et al. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1091–1098.
43. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-s106. Epub 2019 Sep 27. Erratum in: *Gut*. 2021 Apr;70(4):1. PMID: 31562236; PMCID: PMC6872448. doi: [10.1136/gutjnl-2019-318484](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484)
44. Государственный реестр лекарственных средств. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1d87cc12-bf19-4072-82fe-88ea48f6eb4d / State Register of Medicines. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1d87cc12-bf19-4072-82fe-88ea48f6eb4d (in Russ.).
45. Adachi J, DuPont H. Rifaximin: a novel nonabsorbed rifamycin for gastrointestinal disorders. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006;4:541–547.
46. Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy*. 2005;51(Suppl 1):36–66.
47. Simister N. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003;21:3365–9.
48. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:quiz e24:286–92.
49. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016;151:110–9.
50. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):228–233. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29030361; PMCID: PMC5867410. doi: [10.1136/annrheumdis-2017-212196](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212196)
51. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769–2778. Epub 2017 Oct 16. Erratum in: *Lancet*. 2020 Oct 3;396(10256):e56. PMID: 29050646. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
52. Mahadevan U, Martin C, Kane SV, et al. Do infant serum levels of biologic agents at birth correlate with risk of adverse outcomes? Results from the PIANO Registry. *Gastroenterology*. 2016;150:S91–S92.
53. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, et al. Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to biologics and thiopurines among women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol*. 2021;160(4):1131–9.
54. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, et al. Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNF α Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European

- TEDDY Study. *Am J Gastroenterol*. 2018 Mar;113(3):396–403. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29460920. doi: [10.1038/ajg.2017.501](https://doi.org/10.1038/ajg.2017.501)
55. Scott R, Parker H, Mccartney S, et al. Outcomes following biosimilar TNF inhibitor use for inflammatory-mediated immune disorders in pregnancy. *Obstet Med*. 2022 Jun;15(2):104–107. Epub 2021 Sep 2. PMID: 35845229; PMCID: PMC9277732. doi: [10.1177/1753495X211028779](https://doi.org/10.1177/1753495X211028779)
56. Kanis SL, Modderman S, Escher JC, et al. Initiative on Crohns and Colitis (ICC). Health outcomes of 1000 children born to mothers with inflammatory bowel disease in their first 5 years of life. *Gut*. 2021 Jul;70(7):1266–1274. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33046558; PMCID: PMC8223671. doi: [10.1136/gutjnl-2019-319129](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319129)
57. Luu M, Benzenine E, Doret M, et al. Continuous anti-TNF alpha use throughout pregnancy: possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1669–77.
58. Truta B, Canner JK, Fang SH, et al. Outcomes of Continuation vs Discontinuation of Adalimumab Therapy During Third Trimester of Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *Gastro Hep Advances*. 2022;1:785–791. doi: [10.1016/j.gastha.2022.04.009](https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.04.009)
59. Truta B, Leeds IL, Canner JK, et al. Early Discontinuation of Infliximab in Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Jun 18;26(7):1110–1117. PMID: 31670762. doi: [10.1093/ibd/izz250](https://doi.org/10.1093/ibd/izz250)
60. Lau A, Clark M, Harrison DD, et al. Pregnancy outcomes in women exposed to the tumor necrosis factor inhibitor, Golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl2):232.2–3.
61. Wieringa JW, Driessen GJ, Van Der Woude CJ. Pregnant women with inflammatory bowel disease: the effects of biologicals on pregnancy, outcome of infants, and the developing immune system. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(8):811–8.
62. Kolar M, Bortlik M, Duricova D, et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease treated with biosimilar infliximab. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;72:20–26.
63. Komaki F, Komaki Y, Micic D, et al. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor- α use in females with immune mediated diseases; a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmunity*. 2017;76:38–52.
64. Shihab Z, Yeomans ND and de Cruz P. Anti-tumour necrosis factor a therapies and inflammatory bowel disease pregnancy outcomes: a meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2016;10:979–988.
65. Julsgaard M, Kjeldsen J, Brock B, et al. Letter: vedolizumab drug levels in cord and maternal blood in women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:386–8.
66. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, et al. Letter: vedolizumab drug levels in cord and maternal blood in women with inflammatory bowel disease—authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:388–9.
67. Mitrova K, Pipek B, Bortlik M, et al. Czech IBD Working Group. Safety of ustekinumab and vedolizumab during pregnancy — pregnancy, neonatal and infant outcome: a prospective multicenter study. *J Crohns Colitis*. 2022 Jun 16;jjac086. Epub ahead of print. PMID: 35708729. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjac086](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac086)
68. Crawford D, Friedman M. Evaluation of the Developmental Toxicity of Vedolizumab, an α 4 β 7 Receptor Antagonist, in Rabbit and Nonhuman Primate. *Int J Toxicol*. 2019;38:395–404.
69. Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):129–138. doi: [10.1111/apt.15539](https://doi.org/10.1111/apt.15539)
70. Bar-Gil Shitrit A, Ben Ya'acov A, Livovsky DM, et al. Exposure to Vedolizumab in IBD Pregnant Women Appears of Low Risk for Mother and Neonate: A First Prospective Comparison Study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1172–1175. doi: [10.14309/ajg.000000000000186](https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000186)
71. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, et al. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jan;20(1):74–87.e3. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32931960. doi: [10.1016/j.cgh.2020.09.021](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.021)
72. Martin PL, Sachs C, Imai N, et al. Development in the cynomolgus macaque following administration of ustekinumab, a human anti-IL-12/23p40 monoclonal antibody, during pregnancy and lactation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2010;89(5):351–63.
73. Mugheddu C, Atzori L, Lappi A, et al. Biologics exposure during pregnancy and breastfeeding in a psoriasis patient. *Dermatol Ther*. 2019;32(3):e12895. 32.
74. Wils P, Seksik P, Stefanescu C, et al. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(4):460–70.
75. de Lima A, Zelinkova Z, van der Ent C, et al. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety. *Gut*. 2016;65:1261–8.
76. Seirafi M, de Vroey B, Amiot A, et al. Factors associated with pregnancy outcome in anti-TNF treated women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(4):363–73.
77. Mahadevan U, Naureckas S, Tikhonov I, et al. Pregnancy outcomes following periconceptional or gestational exposure to ustekinumab: Review of cases reported to the manufacturer's global safety database. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Aug;56(3):477–490. Epub 2022 May 12. PMID: 35560249. doi: [10.1111/apt.16960](https://doi.org/10.1111/apt.16960)
78. Armuzzi A, Bortoli A, Castiglione F, et al. Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease Working Group. Female reproductive health and inflammatory bowel disease: A practice-based review. *Dig Liver Dis*. 2022 Jan;54(1):19–29. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34120858. doi: [10.1016/j.dld.2021.05.020](https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.05.020)
79. Picardo S, Seow CH. A pharmacological approach to managing inflammatory bowel disease during conception, pregnancy and breastfeeding: biologic and oral small molecule therapy. *Drugs*. 2019;79:1053–63.
80. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, et al. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Drug Saf*. 2016;39:755–62.
81. Yu A, Friedman S, Ananthakrishnan AN. Incidence and Predictors of Flares in the Postpartum Year Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Nov 19;26(12):1926–1932. PMID: 31895410; PMCID: PMC7676422. doi: [10.1093/ibd/izz313](https://doi.org/10.1093/ibd/izz313)
82. Kane S, Lemieux N. The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jan;100(1):102–5. PMID: 15654788. doi: [10.1111/j.1572-0241.2005.40785.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40785.x)
83. Mañosa M, Navarro-Llavat M, Marín L, et al. Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Apr;48(4):427–32. Epub 2013 Mar 11. PMID: 23477328. doi: [10.3109/00365521.2013.772229](https://doi.org/10.3109/00365521.2013.772229)
84. Selinger CP, Eaden J, Selby W, et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis*. 2013;7:e206–13.
85. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, et al. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr*. 2009 Sep;155(3):421–6. Epub 2009 May 22. PMID: 19464699. doi: [10.1016/j.jpeds.2009.03.017](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.03.017)
86. Datta P, Rewers-Felkins K, Kalle RR, et al. Determination of Mesalamine levels in Human Milk as a Function of Dose. *Breastfeed Med*. 2019 Mar;14(2):98–101. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30431332. doi: [10.1089/bfm.2018.0111](https://doi.org/10.1089/bfm.2018.0111)
87. Jarnerot G, Into-Malmberg MB. Sulphasalazine treatment during breast feeding. *Scand J Gastroenterol*. 1979;14:869–871.
88. Branski D, Kerem E, Gross-Kieselstein E, et al. Bloody diarrhoea — a possible complication of sulfasalazine transferred through human

- breast milk. *J Pediatr Gastr Nutr.* 1986;5:316–317.
89. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Nov 15;28(10):1209–13. Epub 2008 Aug 30. PMID: 18761704. doi: [10.1111/j.1365-2036.2008.03843.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03843.x)
90. Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis.* 2011 Apr;5(2):95–100. Epub 2010 Dec 9. PMID: 21453877. doi: [10.1016/j.crohns.2010.10.005](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.10.005)
91. Ost L, Wettrell G, Björkhem I, et al. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr.* 1985 Jun;106(6):1008–11. PMID: 3998938. doi: [10.1016/s0022-3476\(85\)80259-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80259-6)
92. Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, et al. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clin Pharmacol Ther.* 1993 Mar;53(3):324–8. PMID: 8453851. doi: [10.1038/clpt.1993.28](https://doi.org/10.1038/clpt.1993.28)
93. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics.* 2001 Sep;108(3):776–89. PMID: 11533352. doi: [10.1542/peds.108.3.776](https://doi.org/10.1542/peds.108.3.776)
94. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, et al. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(5):475–6.
95. Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5(6):555–8.
96. Fritzsche J, Pilch A, Mury D, et al. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(8):718–9.
97. Matro R, Martin CF, Wolf D, et al. Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development. *Gastroenterology.* 2018 Sep;155(3):696–704. Epub 2018 May 30. PMID: 29857090. doi: [10.1053/j.gastro.2018.05.040](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.040)
98. Clowse ME, Förger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1890–6.
99. Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, et al. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation : A consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation. *Wien Klin Wochenschr.* 2019 Jan;131(1-2):29–44. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30643992; PMCID: PMC6342891. doi: [10.1007/s00508-019-1448-y](https://doi.org/10.1007/s00508-019-1448-y)
100. Sun W, Fennimore B, Beaulieu DB, et al. Vedolizumab Concentrations in Breast Milk: Results from a Prospective, Postmarketing, Milk-Only Lactation Study in Nursing Mothers with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet.* 2021 Jun;60(6):811–818. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33544318; PMCID: PMC8195772. doi: [10.1007/s40262-021-00985-4](https://doi.org/10.1007/s40262-021-00985-4)
101. Julsgaard M, Kjeldsen J, Bibby BM, et al. Vedolizumab concentrations in the breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2018;154(3):752–4.e1.
102. Lahat A, Shitrit AB, Naftali T, et al. Vedolizumab levels in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12.
103. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Martin C, et al. Use of biologic therapy by pregnant women with inflammatory bowel disease does not affect infant response to vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:99–105.
104. de Lima A, Kanis SL, Escher JC, et al. Hepatitis B vaccination effective in children exposed to anti-tumour necrosis factor alpha in utero. *J Crohns Colitis.* 2018;12:948–53.
105. Bendaoud S, Nahon S, Gornet J-M, et al. Live-vaccines and lactation in newborn exposed in utero to anti-TNF: A multi-centre French experience in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2018;12(Suppl 1):S527.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-160>



ЮБИЛЕЙ

Хитарьян Александр Георгиевич — 55 лет



14 января 2023 года отметил свой 55-й юбилей доктор медицинских наук, профессор Александр Георгиевич Хитарьян.

В 1991 году Александр Георгиевич окончил с отличием лечебно-профилактический факультет Ростовского государственного медицинского университета. В 1991 году поступил в клиническую ординатуру на кафедру общей хирургии РостГМУ.

В 1993 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Восстановление моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта после операций на желудке». С 1993 по 1994 гг. был ординатором хирургического отделения БСМП №1, а с 1994 по 1999 гг. — ординатором хирургического отделения лечебно-диагностического центра «Здоровье». Одним из первых в г. Ростове-на-Дону внедрил лапароскопические операции на пищеводе, желудке, печени, внепеченочных желчных протоках, почках, органах малого таза. В 2001 году под руководством Хитарьяна А.Г. создана первая в Ростове клиничко-экспериментальная лаборатория эндохирургии. Это дало возможность молодым врачам-хирургам оттачивать профессиональные практические навыки на доклиническом этапе.

В 1998 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (этиология, патогенез, современная диагностика и лечение)».

Начиная с 1999 года — заведующий Первым хирургическим отделением Дорожной клинической больницы СКЖД. В 2002 году было присвоено звание профессора. С 2005 по 2009 гг. — профессор кафедры хирургических болезней №1 с курсом анестезиологии и реанимации ГБОУ ВПО РостГМУ. В 2015 году избирается по конкурсу заведующим кафедрой хирургических болезней №3 ФГБОУ ВПО РостГМУ, где работает по настоящее время.

По инициативе А.Г. Хитарьяна создан «Центр амбулаторной проктологии», в котором в настоящее время получают современную, высокотехнологичную помощь более 600 пациентов в год.

Является автором 50 изобретений и 350 научных работ по самым различным проблемам хирургии. Под руководством Александра Георгиевича защищено 9 кандидатских диссертаций. В 2021 г. за большой вклад в отечественное здравоохранение, многолетний плодотворный труд, а также вклад в развитие современной медицины в России, Александру Георгиевичу было присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Приоритетными направлениями клинической и научно-исследовательской работы Александра Георгиевича является выполнение оперативных вмешательств с использованием ICG-ангиографии в хирургии желудочно-кишечного тракта. Хитарьян А.Г. — один из ведущих специалистов по изучению эффективности использования лазерных технологий в лечении параректальных свищей и геморроидальной болезни.

В 2022 году Александр Георгиевич впервые в РФ освоил и внедрил в работу клиники новейшую телеуправляемую роботическую систему Senhance.

Хитарьян А.Г. — член Ассоциации колопроктологов России, Российского общества эндоскопических хирургов, редакционного совета журнала «Колопроктология» и редакционной коллегии журнала «Амбулаторная хирургия».

Коллектив Клинической больницы «РЖД-Медицина» г. Ростов-на-Дону и редколлегия журнала «Колопроктология» сердечно поздравляют Александра Георгиевича с днем рождения и желают творческих успехов и счастья в личной жизни.



Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России», созданная 3 октября 1991 г. по инициативе врачей-колопроктологов РФ, является уникальной в своей сфере и одной из старейших общественных медицинских организаций. На данный момент в Ассоциации состоит более 800 колопроктологов практически из всех субъектов РФ



ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОРГАНИЗАЦИИ

- совершенствование и улучшение лечебно-диагностической помощи больным с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности;
- профессиональная подготовка, специализация врачей-колопроктологов, повышение их профессионального, научного и интеллектуального уровня;
- защита профессиональных и личных интересов врачей-колопроктологов в государственных, общественных и других организациях в РФ и за рубежом;
- разработка и внедрение новых организационных и лечебно-диагностических технологий и более рациональных форм организации помощи колопроктологическим больным в практику работы региональных колопроктологических центров, отделений и кабинетов;
- издание научно-практического медицинского журнала «Колопроктология», входящего в перечень рецензируемых журналов и изданий ВАК Министерства образования и науки РФ;
- международное сотрудничество с организациями и объединениями колопроктологов и врачей смежных специальностей, участие в организации и работе различных зарубежных конференций;
- организация и проведение Всероссийских Съездов колопроктологов, а также общероссийских межрегиональных и региональных конференций, симпозиумов и семинаров по актуальным проблемам колопроктологии.

ПРЕИМУЩЕСТВА ЧЛЕНСТВА В АССОЦИАЦИИ

- более низкие регистрационные взносы на участие в Общероссийских научно-практических мероприятиях;
- преимущества при зачислении на цикл повышения квалификации;
- информационная поддержка и юридически-правовая защита членов Ассоциации;
- членам Ассоциации выдается сертификат установленного Правлением образца.



www.akr-online.ru

Членами Ассоциации могут быть граждане РФ и иностранные граждане, имеющие высшее медицинское образование, прошедшие специализацию по колопроктологии, работающие в области колопроктологии не менее 3-х лет, признающие Устав организации и участвующие в ее деятельности

ОБУЧЕНИЕ КОЛОПРОКТОЛОГОВ НА БАЗЕ ФГБУ «НМИЦ КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМЕНИ А.Н. РЫЖИХ» МИНЗДРАВА РОССИИ

Ординатура по специальности:

- Анестезиология-реаниматология
- Ультразвуковая диагностика
- Гастроэнтерология
- Колопроктология
- Эндоскопия

Профессиональная переподготовка:

- Колопроктология
- Эндоскопия

Повышение квалификации:

- Колопроктология
- Эндоскопия
- Колоноскопия. Теория и практика выполнения
- Обеспечение анестезиологического пособия колопроктологическим больным
- Лапароскопические технологии в колопроктологии
- Функциональные методы диагностики и лечения болезней толстой кишки
- УЗ-методы диагностики в колопроктологии
- Гастроэнтерология
- Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации «Колопроктология: симуляционный курс по отработке практических навыков»

НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ОТДЕЛ:

123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2, каб. А002 (цокольный этаж)
Заведующая учебной частью –
Шадина Наталья Евгеньевна
тел.: +7 (499) 642-54-41 доб. 2002
e-mail: edu@gnck.ru, info@gnck.ru

АДРЕС АССОЦИАЦИИ

123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2

Тел.: 8 (499) 642-54-41 доб. 1215

Факс: 8 (499) 199-04-09

E-mail: info@akr-online.ru

Главный бухгалтер:

Артамонова П.Ю.

polinav@mail.ru

Реквизиты для уплаты членских взносов:

ИНН 7734036405; КПП 773401001; БИК 044525411

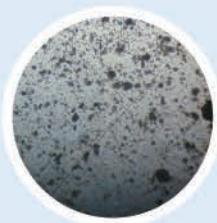
Р/сч. 40703810300350000028

в Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва

К/сч. 30101810145250000411

Детралекс® — удобная форма лечения геморроя

Детралекс® — микронизированная очищенная флавоноидная фракция¹



Детралекс®³



Диосмин 600³



Дженерик МОФ³



Купирование острого приступа¹: 7 дней



Предотвращение рецидивов: 2 месяца

по 1 таблетке 1000 мг 1 раз в день²

Детралекс® рекомендован в схемах комплексной терапии на всех стадиях геморроя⁴

Стадия геморроя	1	2	3	4
Диета и изменение образа жизни	✓	✓		
ДЕТРАЛЕКС®	✓	✓	✓	✓
Нехирургические амбулаторные процедуры		✓	✓	
Оперативное лечение			✓	✓

1. Общая характеристика лекарственного препарата Детралекс. РУ ЛП-№(000880)-(РГ-РУ).
2. Cospite M., Cospite V. Treatment of haemorrhoids with Daflon 500 mg. Phlebology. 1992;7:53-56; 31:10-15.
3. Степанова Э.Ф. и соавт. Флеботропекторы на базе флавоноидов: лекарственные формы, биофармацевтическая характеристика, технологические особенности. Фармация и фармакология. 2020;8(4):233-241.
4. Godeberge P., Sheikh P., Lohsiriwat V., Jalife A., Shelygin Y. Micronized purified flavonoid fraction in the treatment of hemorrhoidal disease. J Comp Eff Res. 2021;10(10):801-813.

Детралекс®: краткая информация по безопасности

Состав*. Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 500 мг; диосмин 450 мг, флавоноиды в пересчете на гесперидин 50 мг. Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 1000 мг; диосмин 900 мг, флавоноиды в пересчете на гесперидин 100 мг. **Показания***. Терапия симптомов хронических заболеваний вен (устранение и облегчение симптомов). Терапия симптомов венозно-лимфатической недостаточности: боль, судороги ног, ощущение тяжести и расприрания в ногах, «кусталость» ног. Терапия проявлений венозно-лимфатической недостаточности: отеки ног, трофические изменения кожи и подкожной клетчатки, венозные трофические язвы ног. Симптоматическая терапия острого и хронического геморроя. **Способ применения и дозы***. Венозно-лимфатическая недостаточность — 1000 мг в сутки. Острый геморрой — до 3000 мг в сутки. Хронический геморрой — 1000 мг в сутки. **Противопоказания***. Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. **Особые указания***. Назначение препарата не заменяет специфического лечения заболеваний прямой кишки и анального канала. Если симптомы геморроя сохраняются после рекомендуемого курса терапии, следует пройти осмотр у проктолога, который подберет дальнейшую терапию. **Взаимодействие***. **Беременность*/Лактация***. Не применять препарат. **Фертильность***. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами***. **Побочное действие***. Часто: диарея, диспепсия, тошнота, рвота. Нечасто: колит. Редко: головокружение, головная боль, общее недомогание, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница. Частота неизвестна: боль в животе, изолированный отек лица, губ, век. В исключительных случаях — ангионевротический отек. **Передозировка***. **Фармакологические свойства***. Детралекс® обладает венотонизирующим и ангиопротективными свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозную застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. **Форма выпуска***. * Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата или получите консультацию специалиста.

АО «Сервье»: 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

Реклама. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

SERVIER

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ