PRACTICAL RECOMMENDATIONS

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

УДК 616.34-002-008.314.4/.341.5-079.4-08+661.744.5+615.36+615.243

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

© Оксана Борисовна Щукина[1, 2], Сергей Витальевич Иванов[1], Анжелика Витольдовна Шотик[1, 3]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8
[2] Городская клиническая больница № 31. 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3
[3] Елизаветинская больница. 195427, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14

Контактная информация: Сергей Витальевич Иванов — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: ivanov.sv@mail.ru

Поступила: 11.01.2021 ***Одобрена: 04.03.2021*** ***Принята к печати: 16.03.2021***

РЕЗЮМЕ: Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с язвенным колитом с фокусом внимания на рациональную терапию и особенности применения различных групп препаратов для консервативного лечения данного заболевания, рекомендуются к использованию врачам, работающим в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения Санкт-Петербурга, предназначены врачам-терапевтам и всем специалистам, интересующимся вопросами клинической гастроэнтерологии. Настоящие практические рекомендации разработаны на основании утвержденных клинических рекомендаций Минздрава России «Язвенный колит у взрослых», рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом, рекомендаций Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO), утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит; диагностика; лечение; 5-аминосалициловая кислота; глюкокортикостероиды; иммуносупрессанты; генно-инженерная биологическая терапия; практические рекомендации.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THERAPISTS TO DIAGNOSE AND TREAT ULCERATIVE COLITIS

© Oksana B. Shchukina[1,2], Sergei V. Ivanov[1], Angelica V. Shotik[1, 3]

[1] First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8
[2] City Clinical Hospital № 31. 197110, Saint-Petersburg, Dinamo pr., 3
[3] City Hospital named after St. Martyr Elizabeth. 195427, Saint-Petersburg, Vavilovikh st., 14

Contact information: Sergei V. Ivanov — PhD, Associate Professor of Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty. E-mail: ivanov.sv@mail.ru

Received: 11.01.2021 ***Revised: 04.03.2021*** ***Accepted: 16.03.2021***

SUMMARY: Practical recommendations are intended to optimize the tactics of managing patients with ulcerative colitis with a focus on rational therapy and the peculiarities of the use of various groups of drugs for the conservative treatment of this disease. They are recommended

for use by doctors working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg and intended for general practitioners and all specialists interested in clinical gastroenterology. These practical recommendations were developed on the basis of the approved Clinical Recommendations of the Ministry of Health of Russia «Ulcerative colitis in adults», Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis, Recommendations of the European Crohn's and Colitis Organization. These practical recommendations were approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEY WORDS*:* ulcerative colitis; diagnosis; treatment; 5-aminosalicylic acid; glucocorticosteroids; immunosuppressants; genetically engineered biological therapy; practical recommendations.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. ЯК относится к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК). 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.

Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены. Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек, распространенность достигает 505 на 100 000 человек.

Активное течение ЯК существенно снижает качество жизни пациентов, им требуется пожизненное наблюдение специалистов и постоянная медикаментозная поддержка. Данная патология поражает молодых людей трудоспособного возраста и детей, и в ряде случаев сопровождается развитием тяжелых осложнений, требующих хирургического лечения, что определяет внимание к данному заболеванию медицинского сообщества в России и в мире [1–4].

КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

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.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

К основным клиническим симптомам ЯК относятся:

- диарея;
- выделение крови со стулом;
- ложные позывы на дефекацию;
- тенезмы;
- императивные позывы на дефекацию;
- ночная дефекация.

Боль в животе для ЯК менее характерна и носит умеренный (спастический) характер, чаще возникает перед дефекацией.

При проктитах и проктосигмоидитах диарея может отсутствовать, а частые ложные позывы могут сочетаться с запорами или оформленным стулом.

При тяжелой атаке ЯК возможно появление общих симптомов: снижение массы тела, общая слабость, анорексия и лихорадка.

У значительной доли пациентов возможно появление внекишечных (системных) проявлений заболевания, которые можно разделить по принципу связи с активностью и длительностью заболевания.

К внекишечным аутоиммунным проявлениям, связанным с активностью заболевания (появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения), относят:

- артропатии (артралгии, артриты);
- поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия);
- поражение слизистых оболочек (афтозный стоматит);
- поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит).

К внекишечным аутоиммунным проявлениям, не связанным с активностью заболевания (имеют тенденцию к прогрессированию независимо от обострения или ремиссии ЯК и часто определяют негативный прогноз заболевания), относят:

- анкилозирующий спондилит (сакроилеит);
- первичный склерозирующий холангит;
- остеопороз, остеомаляцию;
- псориаз.

Внекишечные проявления, обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями, следующие:

- холелитиаз;
- стеатоз печени, стеатогепатит;
- тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии;
- амилоидоз.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Основными классифицирующими признаками ЯК являются протяженность поражения, характер течения, тяжесть атаки и наличие осложнений.

Для описания протяженности поражения применяется Монреальская классификация, основанная на оценке протяженности макроскопических изменений, выявленных при эндоскопическом исследовании толстой кишки:

- проктит — поражение ограничено прямой кишкой;
- левосторонний колит — поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит);
- тотальный колит — поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом).

Поскольку заболевание носит хронический характер, течение ЯК включает в себя периоды обострения и ремиссии заболевания.

1. Ремиссия ЯК — исчезновение основных клинических симптомов заболевания и заживление слизистой оболочки толстой кишки («глубокая ремиссия»). Выделяют следующие варианты ремиссии:
   1.1. Клиническая ремиссия — отсутствие примеси крови в стуле, отсутствие императивных и ложных позывов на дефекацию при частоте дефекаций не более трех раз в сутки.
   1.2. Эндоскопическая ремиссия — отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании толстой кишки.
   1.3. Гистологическая ремиссия — отсутствие микроскопических признаков воспаления по данным гистологического исследования биоптатов.
2. Обострение (рецидив, атака) ЯК — появление типичных симптомов заболевания у больных ЯК, до этого находившихся в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой. О развитии обострения свидетельствуют увеличение частоты дефекаций с выделением крови и/или характерные изменения слизистой оболочки толстой кишки, обнаруживаемые при эндоскопическом исследовании.

С учетом фаз обострения и ремиссии ЯК выделяют следующие варианты течения заболевания (характер течения заболевания):

- острое течение (продолжительность заболевания менее 6 месяцев от дебюта);
- хроническое непрерывное течение (периоды ремиссии продолжаются менее чем 6 месяцев на фоне адекватной терапии);
- хроническое рецидивирующее течение (периоды ремиссии продолжаются более чем 6 месяцев).

При обострении заболевания необходимо оценивать тяжесть текущей атаки ЯК, в обычной клинической практике она определяется согласно критериям Truelove–Witts (табл. 1).

Помимо легкой, среднетяжелой и тяжелой атаки выделяют так называемую сверхтяжелую атаку или крайне тяжелую атаку ЯК, характеризующуюся диареей более 10–15 раз в сутки, нарастающим снижением уровня гемоглобина, лихорадкой выше 38 °С, тяжелой гипопротеинемией и электролитными сдвигами, высоким уровнем С-реактивного белка.

Также выделяют особенности течения ЯК в зависимости от ответа на гормональную терапию, назначенную при обострении заболевания, что имеет ключевое значение для определения терапевтической тактики ведения пациента.

1. Гормональная резистентность:
   – при тяжелой атаке — отсутствие положительной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей, несмотря на применение в течение более чем 7 дней системных

Таблица 1

Оценка тяжести атаки язвенного колита согласно критериям Truelove–Witts

Показатель	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Частота дефекаций с выделением крови	<4	≥4, если присутствуют критерии ниже в столбце:	≥6, если присутствуют критерии ниже в столбце:
Пульс	Нормальные значения	≤90 уд./мин	> 90 уд./мин или
Температура тела		≤37,5 °C	>37,5 °C или
Уровень гемоглобина		≥105 г/л	<105 г/л или
Значение СОЭ		≤30 мм/ч	>30 мм/ч
Наличие контактной ранимости слизистой оболочки толстой кишки при эндоскопическом исследовании	Нет	Присутствует	Присутствует

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона или 60 мг метилпреднизолона в сутки

или

– при среднетяжелой атаке — сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в течение 2 недель в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона.

2. Гормональная зависимость:

– увеличение активности заболевания при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения

или

– возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.

КИШЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

К кишечным осложнениям ЯК, требующим хирургического лечения, относятся кишечное кровотечение, токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон), перфорация толстой кишки.

Наличие кишечного кровотечения констатируют при потере более 100 мл крови в сутки по данным объективных лабораторных методов (сцинтиграфия, определение гемоглобина в каловых массах гемоглобинцианидным методом) или при объеме каловых масс с визуально определяемой примесью крови более 800 мл в сутки. Косвенно о кишечном кровотечении свидетельствует прогрессирующее снижение уровня гемоглобина на фоне адекватной терапии, но четкие пороговые значения для снижения его уровня, свидетельствующие о кишечном кровотечении, не определены. При развитии данного осложнения показано экстренное оперативное вмешательство.

Токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон) представляет собой не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки до 6 см и более с явлениями интоксикации. К факторам риска токсической дилатации относятся гипокалиемия, гипомагниемия, 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 артериального давления). При развитии токсической дилатации ободочной кишки на фоне адекватной интенсивной терапии показана экстренная операция. Если токсическая дилатация развивается у пациента, ранее не получавшего полноценной лекарственной терапии (в первую очередь терапии ГКС), возможно консервативное лечение: внутривенное введение ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона в сутки, инфузионная терапия (коррекция электролитных нарушений), метронидазол 1,5 г/сут внутривенно. При отсутствии положительной динамики (нормализации диаметра кишки) в течение суток показана колэктомия.

Перфорация толстой кишки является наиболее опасным осложнением ЯК с почти 50% смертностью. При выявлении угрожающих симптомов (перитонеальные симптомы, свободный газ в брюшной полости по данным

обзорной рентгенографии) показана экстренная колэктомия.

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

При формулировании диагноза следует указать:

- характер течения заболевания;
- протяженность поражения;
- тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии;
- наличие гормональной зависимости или резистентности;
- наличие внекишечных проявлений;
- наличие кишечных осложнений.

Примеры формулировок диагноза:

«Язвенный колит, острое течение, проктит, легкая атака».

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

«Язвенный колит, хроническое непрерывное течение, левостороннее поражение, среднетяжелая атака. Гормональная зависимость. Внекишечные проявления (периферическая артропатия)».

«Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, тотальное поражение, тяжелая атака. Гормональная резистентность. Токсический мегаколон».

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений. При этом диагностика ЯК преимущественно основана на данных инструментальных методов исследования.

В рамках физикального обследования в обязательном порядке рекомендован осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки. При физикальном осмотре могут быть обнаружены различные проявления ЯК, в т.ч. лихорадка, периферические отеки, дефицит питания, признаки перфорации или токсической дилатации толстой кишки, внекишечные проявления.

Рекомендованным минимумом лабораторной диагностики являются: исследование крови (общий анализ крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, гемокоагулограмма, общий белок, альбумины, печеночные пробы, электролиты). Лабораторные проявления ЯК носят неспецифический характер. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная анемия, анемия хронического заболевания), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления или на фоне стероидной терапии), тромбоцитоз. Биохимическое исследование крови позволяет выявить электролитные нарушения, гипопротеинемию (в частности, гипоальбуминемию), а также повышение щелочной фосфатазы, что является возможным проявлением ассоциированного с ЯК первичного склерозирующего холангита.

При остром течении ЯК (первой атаке заболевания) необходимо выполнить бактериологическое и микроскопическое исследование кала для исключения острой кишечной инфекции. Как при дебюте заболевания, так и при обострениях рекомендуется исследование на наличие токсинов А и В *Cl. difficile* (особенно важно при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре). Данное исследование также рекомендуется выполнять при развитии резистентности к проводимой терапии. Для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала. При первичной дифференциальной диагностике ЯК с функциональными заболеваниями кишечника, а также для неивазивной оценки активности воспалительного процесса в кишечнике на фоне лечения возможно исследование уровня фекального кальпротектина.

Основным методом диагностики ЯК является фиброколоноскопия с илеоскопией и выполнение биопсии слизистой оболочки кишечника.

Наиболее характерным эндоскопическим признаком ЯК является непрерывное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее, с четкой границей воспаления. Эндоскопическую активность ЯК наилучшим образом отражают контактная ранимость (выделение крови при контакте с эндоскопом), отсутствие сосудистого рисунка и наличие или отсутствие эрозий и изъязвлений. Обнаружение стойкого сужения кишки на фоне ЯК требует обязательного исключения колоректального рака.

При проведении фиброколоноскопии проводится забор биоптатов слизистой оболочки кишечника для проведения гистологического исследования. 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.

Биопсия слизистой оболочки толстой кишки проводится в следующих случаях:

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

Микроскопическими признаками ЯК являются:

- 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;
- наличие крипт-абсцессов;
- наличие базальных лимфоидных скоплений.

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования выполняются преимущественно с целью проведения дифференциальной диагностики с рядом заболеваний: инфекционных, сосудистых, медикаментозных, токсических и радиационных поражений, дивертикулита и др. После исключения вышеуказанных заболеваний на следующем этапе дифференциальной диагностики проводится верификация клинических диагнозов ЯК и болезни Крона, относящихся к группе воспалительных заболеваний кишечника. Таким образом, дифференциальная диагностика ЯК проводится с болезнью Крона толстой кишки, острыми кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз), паразитозами, антибиотик-ассоциированными поражениями кишечника (псевдомембранозный колит, вызываемый *Cl. difficile*), туберкулезом кишечника, системными васкулитами, раком толстой кишки, дивертикулитом, микроскопическими колитами (коллагеновым и лимфоцитарным), радиационным проктитом.

Обзорная рентгенография брюшной полости проводится при тяжелой атаке для исключения токсической дилатации и перфорации толстой кишки.

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

- психотерапевта, психолога (невроз, планируемая операция с наличием стомы и т.п.);
- эндокринолога (стероидный сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность у больных на длительной гормональной терапии);
- дерматолога (дифференциальная диагностика узловатой эритемы, пиодермии и т.п.);
- ревматолога (артропатии, сакроилеит и т.п.);
- акушера-гинеколога (беременность).

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Лечебные мероприятия при ЯК включают:

- назначение лекарственных препаратов в рамках консервативной терапии;
- хирургическое лечение;
- психосоциальную поддержку;
- диетические рекомендации.

Цель терапии — достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала терапии), профилактика осложнений ЯК, предупреждение необходимости в проведении оперативного вмешательства по поводу ЯК. Поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления субстрата заболевания (проведение колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный пациент должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии.

В данных рекомендациях рассматриваются только вопросы тактики ведения пациента в рамках консервативной терапии. При прогрессировании процесса на фоне консервативной терапии, а также развитии опасных для жизни осложнений требуется своевременное назначение хирургического лечения.

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется следующими факторами:

- тяжестью атаки;
- протяженностью поражения толстой кишки;
- наличием внекишечных проявлений;

- длительностью анамнеза;
- эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии;
- риском развития осложнений заболевания.

Основными группами препаратов, используемыми в терапии ЯК, являются препараты месалазина в различных лекарственных формах и сульфасалазин, системные и топические ГКС, иммуносупрессоры тиопурины, препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ).

Подходы к терапии в основном определяются протяженностью поражения толстой кишки, тяжестью заболевания и эффективностью предшествующей терапии.

Проктит, легкая и среднетяжелая атака

Основной терапией обострения проктита при легкой и среднетяжелой атаке является использование ректальных форм месалазина.

Первой линией терапии является назначение месалазина в виде свечей/пены в дозе 1–2 г/сут. Оценка ответа на терапию проводится через 2 недели.

В случае эффективности данной терапии ее продолжают в той же дозе в течение 6–8 недель. При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия месалазином в виде свечей/пены в дозе 1–2 г 3 раза в неделю на срок не менее 2 лет.

В случае неэффективности лечения месалазином в виде свечей/пены в дозе 1–2 г/сут возможно дополнение данной терапии одновременным использованием топической формы ГКС (пена будесонид 2 мг/сут или преднизолон в свечах 10 мг 1–2 раза в сутки) на 4–8 недель. Оценка ответа на дополненную терапию проводится также через 2 недели, и в случае индукции ремиссии лечение продолжается ректальными формами месалазина.

При неэффективности местного лечения рекомендуется подключить к терапии пероральные формы месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 2,4–4,8 г/сут.

При отсутствии эффекта от местного лечения в комбинации с пероральным назначением месалазина рекомендовано назначение системных ГКС в дозе, эквивалентной 30–40 мг преднизолона в сутки, или топических ГКС (будесонид ММХ в дозе 9 мг/сут). Целесообразна комбинация ГКС с тиопуринами, особенно в случае рецидива, требующего повторного назначения ГКС: азатиоприн назначается в дозе по 2 мг/кг в сутки, 6-меркаптопурин — по 1,5 мг/кг в сутки. Местная терапия (ректальная пена будесонид 2 мг/сут, свечи с преднизолоном 10 мг 1–2 раза в сутки) при этом может быть продолжена. При достижении ремиссии, индуцированной ГКС, поддерживающую терапию тиопуринами рекомендовано проводить не менее 2 лет (азатиоприн в дозе 2 мг/кг в сутки или 6-меркаптопурин в дозе 1,5 мг/кг в сутки), целесообразно комбинировать ее с использованием ректальных форм месалазина в дозе 1–2 г 3 раза в неделю.

Следует учесть, что при проктите легкой и средней степени тяжести пероральные ГКС в качестве терапии первой или второй линии не используются. Монотерапия пероральными формами месалазина при проктите с большой долей вероятности не продемонстрирует достаточного терапевтического эффекта по причине короткого и дистально расположенного участка поражения.

Проктит, тяжелая атака

При язвенном проктите тяжелое течение заболевания наблюдается крайне редко.

При тяжелом проктите рекомендовано назначение системных ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона в сутки (возможно назначение топических стероидов — будесонид ММХ в дозе 9 мг/сут), в комбинации с местной терапией месалазином (свечи/пена) или местной терапией ГКС (пена будесонид 2 мг/сут или свечи с преднизолоном 10 мг 1–2 раза в сутки).

В случае первой атаки проктита поддерживающую терапию при достижении ремиссии рекомендовано проводить местными формами месалазина (суппозитории, ректальная пена) по 1–2 г 3 раза в неделю в виде монотерапии (регулярное применение, терапия по требованию или терапия «выходного дня») или в комбинации с пероральным месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 1,2–2,4 г/сут, длительность лечения — не менее 2 лет.

При рецидиве, требующем повторного назначения ГКС (системных или топических), одновременно назначают тиопурины (азатиоприн 2 мг/кг в сутки или 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг в сутки), дальнейшую поддерживающую терапию рекомендовано проводить тиопуринами на период не менее 2 лет.

Левостороннее и тотальное поражение, легкая атака

Основой терапии первой линии при легкой атаке при левостороннем и тотальном поражении является комбинация пероральной и ректальной форм месалазина (клизмы) в адекватных дозах.

При первой атаке или рецидиве рекомендовано назначение месалазина внутрь (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 2,4–3,0 г/сут (или сульфасалазина в дозе 4 г/сут) в комбинации с месалазином в клизмах в дозе 2–4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности). Оценка ответа на терапию проводится через 2 недели. В случае эффективности данной терапии ее продолжают в течение 6–8 недель, далее при достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится пероральным месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 1,2–2,4 г/сут в сочетании с клизмами с месалазином. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г 2 раза в неделю (терапия «выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии.

При неэффективности терапии пероральными препаратами месалазина в сочетании с любым местным вариантом лечения рекомендовано назначение ректальных форм ГКС (пена будесонид 2 мг/сут или суспензии гидрокортизона с лидокаином 125–250 мг 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения) или назначение топических (будесонид ММХ) или системных ГКС.

Левостороннее и тотальное поражение, среднетяжелая атака

Основой терапии первой линии среднетяжелой атаки при левостороннем и тотальном поражении является комбинация пероральной и ректальной формы месалазина (клизмы) в адекватных дозах.

При первой атаке или рецидиве рекомендовано назначение перорального месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 3,0–4,8 г/сут в комбинации с месалазином в клизмах в дозе 2–4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности). Оценка ответа на терапию проводится через 2 недели. В случае эффективности данной терапии ее продолжают в течение 6–8 недель, и при достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится пероральными препаратами месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 1,2–2,4 г/сут в сочетании с месалазином в клизмах по 2 г 2 раза в неделю (терапия «выходного дня»).

При неэффективности терапии препаратами месалазина назначают топические ГКС (только при среднетяжелой форме) или системные ГКС. Системные ГКС назначают в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона, топические (будесонид ММХ) в дозе 9 мг/сут в течение 8 недель. При необходимости возможна комбинация с азатиоприном 2,0–2,5 мг/кг в сутки или 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг в сутки (в дальнейшем поддерживающая терапия тиопуринами назначается на срок не менее 2 лет).

При снижении дозы ГКС, эквивалентной 30–40 мг преднизолона, к терапии дополнительно рекомендовано добавить месалазин (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 4,0–4,8 г. Дальнейшее снижение ГКС следует проводить на фоне приема месалазина с последующим переходом на поддерживающую терапию месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 1,2–2,0 г/сут.

При отсутствии эффекта от ГКС в течение 2 недель показано проведение ГИБТ препаратами инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб и другими, начиная с индукционного курса, в дозах, соответствующих инструкции по применению соответствующего препарата. Для повышения эффективности ГИБТ инфликсимабом его рекомендуется комбинировать с тиопуринами (азатиоприн 2 мг/кг в сутки или 6-меркаптопурин в дозе 1,5 мг/кг в сутки), продолжительность такого лечения составляет не менее 2 лет. Для адалимумаба и голимумаба подобная комбинация с тиопуринами может не использоваться. При эффективности индукционного курса ГИБТ поддерживающая терапия проводится тем же препаратом ГИБТ в соответствии с инструкцией по применению. Продолжительность ГИБТ определяется лечащим врачом, в большинстве стран лечение проводят в течение многих лет.

При невозможности пролонгированного использования препаратов ГИБТ поддерживающую терапию рекомендовано проводить только тиопуринами. В случае непереносимости тиопуринов может применяться монотерапия препаратами ГИБТ.

При развитии рецидива со среднетяжелой атакой ЯК, возникшего на фоне поддерживающей терапии месалазином, рекомендовано назначение ГКС в сочетании с тиопуринами, дальнейшая тактика аналогична лечению при первой атаке. При рецидиве, возникшем на

фоне поддерживающей терапии тиопуринами, допустимо повторное назначение ГКС, но в таком случае более целесообразным является назначение ГИБТ (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб) во избежание формирования гормонозависимости.

Левостороннее и тотальное поражение, тяжелая атака

При тяжелой атаке при левостороннем и тотальном поражении рекомендовано назначение внутривенной терапии ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону 75 мг внутривенно в течение 7 дней. Оценку эффективности внутривенной терапии ГКС оптимально проводить на 3-й день от начала терапии. Возможно также внутривенное введение гидрокортизона (сукцината или гемисукцината) в дозе 300 мг/сут. При клиническом ответе рекомендовано через 7 дней перевести пациента на пероральный прием ГКС: преднизолон 75 мг или метилпреднизолон 60 мг с последующим снижением до полной отмены по 5–10 мг преднизолона или 4–8 мг метилпреднизолона в неделю согласно схеме, приведенной в таблице 3.

Рекомендовано дополнительно назначить местную терапию клизмами с месалазином в дозе 2–4 г/сут или суспензией гидрокортизона с лидокаином 125–250 мг 1 раз в сутки в виде клизм или в форме ректального капельного введения.

При развитии рецидива с тяжелой атакой ЯК, возникшего на фоне поддерживающей терапии месалазином, рекомендовано назначение ГКС в сочетании с тиопуринами, дальнейшая тактика аналогична лечению при первой атаке. При рецидиве, возникшем на фоне поддерживающей терапии тиопуринами, допустимо повторное назначение ГКС, но во избежание формирования гормонозависимости в таком случае более целесообразно назначение ГИБТ (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб).

Помимо вышеуказанной терапии при наличии показаний рекомендованы следующие мероприятия:

- коррекция анемии: гемотрансфузии (эритромасса) при анемии ниже 80 г/л, далее терапия препаратами железа парентерально;
- проведение дополнительного энтерального (зондового) питания у истощенных пациентов; при этом проведение полного парентерального питания и/или временное ограничение приема пищи внутрь нецелесообразно;
- назначение антибактериальной терапии (при наличии лихорадки или подозрении на кишечную инфекцию): 1-я линия — метронидазол 1,5 г/сут в сочетании с фторхинолонами (ципрофлоксацин, офлоксацин) внутривенно 10–14 дней; 2-я линия — цефалоспорины внутривенно 7–10 дней; 3-я линия — возможно назначение рифаксимина в дозе 800–1200 мг/сут при стабилизации состояния пациента в течение 5–7 дней.

Сверхтяжелая атака при любой протяженности поражения

В форме сверхтяжелой атаки может протекать как первая атака ЯК, так любое из последующих обострений. Пациент в случае развития сверхтяжелой атаки должен быть госпитализирован в многопрофильный (специализированный) стационар с последующим обязательным наблюдением врача-гастроэнтеролога и хирурга-колопроктолога.

При сверхтяжелой атаке ЯК рекомендовано внутривенное назначение ГКС в дозе, эквивалентной 125 мг преднизолона. Эффект оценивается не позднее 7 суток после начала терапии (оценку эффективности внутривенной терапии ГКС оптимально проводить на 3-й день от начала терапии.). Переход с внутривенного введения на пероральный прием ГКС осуществляется так же, как при тяжелой атаке, кроме первых двух суток, в которые преднизолон вводится последовательно в дозе 100 мг и 75 мг с последующим переходом на пероральный препарат. Возможно дополнение терапии местным введением ГКС (гидрокортизон с лидокаином, преднизолон в микроклизмах).

Если нет непосредственной угрозы жизни пациента или угрозы развития тяжелых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства, рекомендовано назначать терапию второй линии (в англоязычной литературе используется термин «терапия спасения»), которая включает следующие варианты лечения:

- инфликсимаб 5 мг/кг (введения в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6-й неделе);
- циклоспорин (оптимально внутривенное введение) в дозе 2–4 мг/кг в течение 7 дней с мониторированием показателей функции почек и определением концентрации препарата в крови.

При отсутствии ответа на 2-ю инфузию инфликсимаба или 7-дневную терапию циклоспорином рекомендовано рассмотреть варианты хирургического лечения. Другие анти-ФНО-препараты и ведолизумаб в качестве «терапии спасения» не используются.

При наличии клинического ответа на индукционный курс инфликсимаба дальнейшую поддерживающую терапию рекомендовано проводить каждые 8 недель в течение не менее чем 2 лет в комбинации с тиопуринами (азатиоприн 2 мг/кг в сутки или 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг в сутки) или без тиопуринов. При невозможности длительного назначения инфликсимаба поддерживающую терапию следует проводить тиопуринами (азатиоприн 2 мг/кг в сутки или 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг в сутки). Системные ГКС отменяются согласно схеме снижения.

При положительном ответе на внутривенное введение циклоспорина рекомендовано через 7 дней перейти на пероральный прием данного препарата в дозе 2 мг/кг в сутки с дополнительным назначением азатиоприна в дозе 2 мг/кг в сутки (на фоне терапевтической дозы ГКС) с постепенной отменой ГКС в течение 12 недель до момента достижения терапевтической концентрации и начала действия азатиоприна. При достижении ремиссии можно отменять пероральный циклоспорин, оставив пациента на поддерживающей терапии азатиоприном на срок не менее 2 лет.

При сверхтяжелом ЯК, развившемся как первая атака или как рецидив заболевания на фоне поддерживающей терапии, необходимо проведение обзорной рентгенографии брюшной полости для исключения токсической дилатации или перфорации толстой кишки и эндоскопического исследования толстой кишки с целью оценки возможного консервативного лечения (эндоскопическое исследование следует выполнять без подготовки, поскольку подготовка кишечника к исследованию повышает риск развития токсической дилатации).

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

У различных групп лекарственных препаратов имеются особенности применения в различных терапевтических схемах лечения ЯК, определяющие выбор оптимальной тактики ведения пациентов с различной степенью тяжести заболевания и протяженности поражения толстой кишки.

Таблица 2

Особенности различных лекарственных форм месалазина

Лекарственная форма	Примеры препаратов	Особенности лекарственной формы
Суппозитории	Пентаса суппозитории ректальные, салофальк суппозитории ректальные, кансалазин суппозитории ректальные	Действие распространяется только на прямую кишку
Пена	Салофальк пена ректальная	Действие распространяется на прямую и сигмовидную кишку
Микроклизмы	Салофальк суспензия ректальная	Действие распространяется на дистальные отделы толстой кишки до левого изгиба ободочной кишки
Пероральные формы непролонгированного высвобождения	Салофальк таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, асакол, месакол	Меньшая часть месалазина высвобождается в терминальном отделе подвздошной кишки, большая часть высвобождается уже в толстой кишке
Пероральные формы пролонгированного высвобождения	Пентаса (таблетки и гранулы)	Контролируемое высвобождение начинается в желудке, двенадцатиперстной кишке и продолжается до пораженных участков дистальных отделов кишечника. К моменту поступления препарата в терминальный отдел толстой кишки высвобождается до 20% дозы месалазина
	Мезавант таблетки	Мультиматриксная лекарственная форма обеспечивает адгезию месалазина к стенке толстой кишки
	Салофальк гранулы	Высвобождение месалазина начинается в терминальном отделе подвздошной кишки

Препараты месалазина

Препараты месалазина (и сульфасалазин) относятся к препаратам 5-аминосалициловой кислоты и являются основной группой препаратов для лечения пациентов с ЯК.

В настоящее время в данной категории используются препараты именно месалазина, в то время как сульфасалазин используется значительно реже из-за наличия в формуле препарата молекулы сульфапиридина, определяющей развитие нежелательных явлений и токсических эффектов на фоне терапии сульфасалазином.

Препараты месалазина используются для системной терапии (пероральный прием) и для местной терапии (препараты, которые непосредственно вводят в толстую кишку).

Особенности различных лекарственных форм месалазина представлены в таблице 2.

Глюкокортикостероиды

Ключевой особенностью ГКС является то, что они не могут применяться для поддержания ремиссии, так как при их длительном применении развиваются серьезные побочные эффекты. Максимальный срок назначения ГКС составляет не более 12 недель.

Равные дозы пероральных и внутривенных ГКС практически эквивалентны, поэтому исходный путь введения препарата не требует коррекции схемы снижения дозы стероидов. Выбор внутривенного пути введения ГКС при острой тяжелой атаке обусловлен возможным влиянием обезвоживания, гипопротеинемии и ускоренного пассажа по желудочно-кишечному тракту на абсорбцию и дальнейшую фармакокинетику пероральных ГКС. На настоящий момент данных о влиянии массы тела пациента на фармакокинетику и фармакодинамику ГКС не получено, поэтому выбор дозы ГКС должен определяться активностью заболевания, но не массой тела пациента. При тяжелой атаке ЯК вводить ГКС в дозах более 60 мг в пересчете на метилпреднизолон (т.е. 75 мг преднизолона) нецелесообразно.

Схема снижения дозы ГКС при атаке средней тяжести и тяжелой атаке ЯК представлена в таблице 3. Сравнительная характеристика ГКС представлена в таблице 4.

Развитие у пациента гормонозависимости требует корректировки назначенной ранее

Таблица 4

Сравнительная характеристика доз глюкокортикостероидов

Препарат	$t_{1/2}$ (ч)	Эквивалентная доза (мг)
Гидрокортизон	8–12	20
Преднизон	12–36	5
Преднизолон	12–36	5
Метилпреднизолон	12–36	4

Таблица 3

Схема снижения дозы глюкокортикостероидов при среднетяжелой и тяжелой атаке язвенного колита

Неделя	Атака средней тяжести		Тяжелая атака	
	Суточная доза преднизолона (мг)	Суточная доза метилпреднизолона (мг)	Суточная доза преднизолона (мг)	Суточная доза метилпреднизолона (мг)
1	60	48	75, внутривенное введение	60, внутривенное введение
2	60	48	75, пероральный прием	60, пероральный прием
3	50	40	65	52
4	45	36	55	44
5	40	32	45	36
6	35	28	35	28
7	30	24	30	24
8	25	20	25	20
9	20	16	20	16
10	15	12	15	12
11	10	8	10	8
12	5	4	5	4

поддерживающей терапии, так как она оказалась неадекватной и не справилась с задачей поддержания бесстероидной ремиссии.

Тиопурины

По причине длительности развития эффекта тиопурины целесообразно назначать на фоне терапии ГКС с последующим продолжением лечения данной категорией препаратов после отмены ГКС.

Назначение тиопуринов целесообразно начинать с дозы 50 мг с оценкой побочных эффектов и под контролем биохимического и клинического анализа крови, затем повысить дозу до рекомендуемой. Самое опасное ожидаемое осложнение при назначении данной группы препаратов — миелотоксичность.

Азатиоприн в дозе 2 мг/кг эквивалентен дозе 6-мереаптопурина 1,0–1,5 мг/кг.

Препараты генно-инженерной биологической терапии

Препараты ГИБТ могут рассматриваться как последняя линия консервативной терапии ЯК.

При ЯК наиболее широко используются анти-ФНО препараты, имеющие сходную эффективность. Также используются другие группы препаратов ГИБТ: анти-итегриновые препараты (ведолизумаб), селективные ингибиторы семейства янус-киназ (тофацитиниб).

При назначении ГИБТ требуется тщательно оценивать риски в отношении развития нежелательных явлений на фоне данной терапии, к числу которых в первую очередь относится развитие тяжелых инфекций (в т.ч. туберкулеза). Необходимо соответствующее обследование пациента перед началом ГИБТ.

Ранняя отмена препаратов ГИБТ, как правило, в короткие сроки приводит к рецидиву ЯК.

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

МЕРОПРИЯТИЯ КАНЦЕРОПРЕВЕНЦИИ

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

- длительность анамнеза ЯК — риск развития колоректального рака составляет 2% при 10-летней продолжительности течения заболевания, 8% — при 20-летней и 18% — при 30-летней;
- дебют заболевания в детском и подростковом возрасте, хотя этот фактор может лишь отражать длительность анамнеза и не являться независимым предиктором колоректального рака;
- большая протяженность поражения — риск наиболее повышен у пациентов с тотальным ЯК, в то время как у пациентов с проктитом риск не отличается от среднего в популяции;
- наличие первичного склерозирующего холангита;
- семейный анамнез колоректального рака;
- тяжелые обострения ЯК в анамнезе или непрерывное течение ЯК. Последствием высокой активности ЯК может являться воспалительный полипоз, также являющийся фактором риска развития колоректального рака.

В целом скрининг колоректального рака у больных ЯК следует начинать после 6–8 лет от дебюта заболевания. У пациентов, страдающих первичным склерозирующим холангитом, регулярное контрольное обследование следует начать раньше в связи с высоким риском развития рака. Пациенты с поражением, ограниченным прямой кишкой, могут наблюдаться с той же периодичностью, что и здоровые люди при условии, что прошедшее или активное воспаление проксимальнее прямой кишки при эндоскопическом исследовании и по результатам биопсии остальных отделов кишки было исключено. Частота рутинных эндоскопических исследований диктуется степенью риска, оцениваемой при колоноскопии через 6–8 лет после начала ЯК.

Стратификация риска колоректального рака у больных ЯК проводится по данным колоноскопии через 6–8 лет от дебюта заболевания следующим образом: оценивается наличие четырех факторов риска (наличие тотального поражения толстой кишки, сохра-

няющееся воспаление (по данным эндоскопического/гистологического исследования), наличие семейного анамнеза колоректального рака, наличие воспалительного полипоза), после чего по количеству выявленных факторов оценивается степень риска (0–2 фактора риска — низкий риск развития колоректального рака; 3–4 фактора риска — высокий риск). При высоком риске скрининговая фиброколоноскопия проводится каждые 1–2 года, при низком риске — каждые 3–4 года.

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

Для скрининга неопластических изменений слизистой оболочки используются два подхода: хромоэндоскопия с прицельной биопсией участков, подозрительных на неоплазию; биопсия слизистой оболочки по 4 фрагмента из каждых 10 см ободочной и прямой кишки (при эндоскопии в белом свете), такой подход не исключает обязательной биопсии всех подозрительных образований.

Результаты скрининговой биопсии влияют на тактику дальнейшего лечения и наблюдения следующим образом:

1. Дисплазия высокой степени, обнаруживаемая в неизмененной слизистой оболочке (т.е. не в приподнятых образованиях), является абсолютным показанием к колэктомии. Наличие дисплазии должно быть подтверждено вторым независимым патоморфологом.
2. При дисплазии легкой степени в неизмененной слизистой оболочке (не в приподнятых образованиях) решение принимается индивидуально: следует обсудить возможность колэктомии, но приемлемым может быть продолжение регулярного эндоскопического скрининга с сокращением интервала между исследованиями до 1 года.
3. Если проксимальнее зоны поражения, определяемой при эндоскопическом/гистологическом исследовании, обнаруживается аденоматозный полип, то может быть выполнена стандартная полипэктомия с последующим рутинным наблюдением.
4. Наличие полипа с дисплазией в участке толстой кишки, пораженной ЯК, не является показанием к колэктомии при условии, что его гистологическое строение соответствует аденоме и признаки дисплазии отсутствуют в окружающей неизменной слизистой оболочке или где-либо в кишке, а также в краях удаленного полипа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 1: 48–65.
2. Клинические рекомендации Минздрава России. Язвенный колит у взрослых. 2016. Доступен по: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_169/ (дата обращения 20.10.2020).
3. Шапина М.В., Халиф И.Л. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. Медицинский совет. 2017; 15: 44–50.
4. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017; 11 (7): 769–84.

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Shelygin Ju.A., Abdulganieva D.I. et al. Rekomendacii Rossijskoj gastrojenterologicheskoj associacii i Associacii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniju vzroslyh bol'nyh jazvennym kolitom. [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis]. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015; 1: 48–65. (in Russian).
2. Klinicheskie rekomendacii Minzdrava Rossii. Jazvennyj kolit u vzroslyh. [Ulcerative colitis in adults]. 2016. Available at: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_169/. (accessed 20.10.2020). (in Russian).
3. Shapina M.V., Halif I.L. Primenenie preparatov 5-aminosalicilovoj kisloty dlja lechenija jazvennogo kolita v razlichnyh rezhimah dozirovanija. [The use of 5-aminosalicylic acid preparations for the treatment of ulcerative colitis in various dosage regimens]. Medicinskij sovet. 2017; 15: 44–50. (in Russian).
4. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017; 11(7): 769–84.