УДК 616.345-002-008.314.4/.341.5-079.4-08+661.744.5+615.36+615.243

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ КРОНА

© 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 болезнью Крона 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 «Болезнь Крона у взрослых», рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных с болезнью Крона, 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: болезнь Крона; диагностика; лечение; 5-аминосалициловая кислота; глюкокортикостероиды; иммуносупрессанты; генно-инженерная биологическая терапия; практические рекомендации.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THERAPISTS TO DIAGNOSE AND TREAT CROHN'S DISEASE

© 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 Crohn's disease 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 «Crohn's disease in adults», Recommendations of the Russian

Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of adult patients with Crohn's disease, 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.

KEYWORDS: Crohn's disease; diagnosis; treatment; 5-aminosalicylic acid; glucocorticosteroids; immunosuppressants; genetically engineered biological therapy; practical recommendations.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Болезнь Крона (БК) — хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. БК относится к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК).

Данные о распространенности БК в Российской Федерации ограничены. Согласно зарубежным данным, заболеваемость БК составляет от 0,3 до 20,2 на 100 000 человек, распространенность достигает 322 на 100 000 человек.

Активное течение болезни Крона существенно снижает качество жизни пациентов, пациенты требуют пожизненного наблюдения специалистами и постоянной медикаментозной поддержки. 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 [1–3].

КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

K50.0 — Болезнь Крона тонкой кишки.

K50.1 — Болезнь Крона толстой кишки.

K50.8 — Другие разновидности болезни Крона.

K50.9 — Болезнь Крона неуточненная.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

К наиболее частым клиническим симптомам БК относятся:

- хроническая диарея (более 6 недель), в большинстве случаев без примеси крови;
- боль в животе;
- лихорадка;
- анемия неясного генеза;
- симптомы кишечной непроходимости;
- перианальные осложнения (хронические анальные трещины, рецидивирующие после хирургического лечения, парапроктит, свищи прямой кишки).

Клиническая картина на ранних этапах развития заболевания может быть не выражена, что затрудняет диагностику болезни Крона.

У значительной части 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), относятся следующие:

- 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 БК и часто определяют негативный прогноз заболевания), относятся:

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

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

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

На момент постановки диагноза у значительной части больных обнаруживаются симптомы, связанные с осложнениями БК, к числу которых относят:

- наружные свищи (кишечно-кожные);
- внутренние свищи (межкишечные, кишечно-пузырные, ректовагинальные);

- инфильтрат брюшной полости;
- межкишечные или интраабдоминальные абсцессы;
- стриктуры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (с нарушением кишечной проходимости и без таковой);
- анальные трещины;
- парапроктит (при аноректальном поражении);
- кишечное кровотечение (развивается редко).

КЛАССИФИКАЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Основными классифицирующими признаками БК являются локализация и распространенность поражения, характер течения, тяжесть атаки, фенотипический вариант заболевания, наличие внекишечных проявлений, перианальных проявлений.

Поскольку заболевание носит хронический характер, течение БК включает периоды обострения и ремиссии заболевания.

1. Ремиссия БК — исчезновение типичных проявлений заболевания. Выделяют следующие варианты ремиссии БК:
   1.1. Клиническая ремиссия — отсутствие симптомов БК (соответствует значению индекса Беста <150).
   1.2. Эндоскопическая ремиссия — отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании.
2. Обострение (рецидив, атака) БК — появление типичных симптомов заболевания у пациентов, до этого находившихся в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой.

Для классификации БК по локализации поражения применяется Монреальская классификация, выделяют 3 варианта:

1. Терминальный илеит.
2. Колит.
3. Илеоколит.

Данные три категории могут сопровождаться поражением верхних отделов ЖКТ и поражением аноректальной зоны. При БК поражение верхних отделов ЖКТ редко встречается в изолированном виде и, как правило, дополняет терминальный илеит, колит или илеоколит.

По степени распространенности поражения выделяют:

1. Локализованную БК — поражение протяженностью менее 30 см. Обычно используется для описания изолированного поражения илеоцекальной зоны (поражение <30 см подвздошной кишки и правого отдела толстой кишки). Возможно изолированное поражение небольшого участка толстой кишки.
2. Распространенную БК — поражение протяженностью более 100 см (сумма всех пораженных участков).

С учетом фаз обострения и ремиссии БК 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).

В зависимости от фенотипического варианта (формы) БК классифицируется как:

1) нестриктурирующая, непенетрирующая (аналоги в русскоязычной литературе — просветная, инфильтративно-воспалительная, неосложненная, в англоязычной литературе — luminal);
2) стриктурующая (стенозирующая);
3) пенетрирующая (свищевая).

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

Тяжесть течения БК определяется следующими параметрами:

- тяжестью текущей атаки;
- наличием внекишечных проявлений и осложнений;
- протяженностью поражения;
- рефрактерностью к лечению, в частности, развитием гормональной зависимости и резистентности.

Для формулирования диагноза и определения тактики лечения следует определять тяжесть текущего обострения (атаки), для чего используются критерии, разработанные Обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России (табл. 1), индекс Харви–Брэдшоу (табл. 2), а также индекс Беста — CDAI (табл. 3). Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки БК. Использование той или иной системы оценки тяжести определяется рутинной практикой конкретного лечебного учреждения.

Таблица 1

Оценка тяжести атаки болезни Крона по критериям Общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России

Критерий	Степень тяжести атаки		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Средняя частота стула в сутки за последние 3 дня	Менее 4	4–6	7 и более
Боль в животе	Отсутствует или незначительная	Умеренная	Сильная
Лихорадка	Отсутствует	<38 °C	>38 °C
Тахикардия	Отсутствует	<90 уд./мин	>90 уд./мин
Снижение массы тела	Отсутствует	<5%	5% и более
Гемоглобин	>100 г/л	90–100 г/л	<90 г/л
СОЭ	Норма	<30 мм/час	>30 мм/час
Лейкоцитоз	Отсутствует	Умеренный	Высокий с изменением формулы
СРБ	Норма	<10 г/л	>10 г/л
Гипопротеинемия	Отсутствует	Незначительная	Выраженная
Внекишечные проявления (любые)	Нет	Есть	Есть
Кишечные осложнения (любые)	Нет	Есть	Есть

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 2

Оценка тяжести атаки болезни Крона согласно индексу Харви–Брэдшоу

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

Таблица 3

Оценка тяжести атаки болезни Крона согласно индексу Беста (CDAI)

Критерий	Система подсчета	Умножение на коэффициент	Подсчет суммы баллов
Частота жидкого или кашицеобразного стула	Учитывается сумма дефекаций за последние 7 дней	×2	=
Боль в животе 0 — отсутствие 1 — слабая 2 — умеренная 3 — сильная	Учитывается сумма баллов за 7 дней	×5	=
Общее самочувствие 0 — хорошее 1 — удовлетворительное 2 — плохое 3 — очень плохое 4 — ужасное	Учитывается сумма баллов за 7 дней	×7	=
Другие симптомы (внекишечные или кишечные осложнения): • артрит или артралгия • ирит или увеит • узловая эритема • гангренозная пиодермия • афтозный стоматит • анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) • другие свищи	Наличие каждого из перечисленных осложнений добавляет 1 балл	×20	=
Лихорадка ≥37,5 °С	Учитывается сумма эпизодов лихорадки за 7 дней	×20	=
Применение лоперамида и других опиатов для купирования диареи 0 — нет 1 — да		×30	=
Напряжение мышц живота (или пальпируемый инфильтрат) 0 — отсутствует 2 — сомнительно 5 — отчетливо	Оценка производится однократно в момент осмотра	×10	=
Гематокрит 47 минус показатель больного (М) 42 минус показатель больного (Ж)	Учитывается разница между нормальным уровнем и показателем больного (с учетом знака «+» или «–»)	×6	=
Масса тела, кг	1 — (фактическая масса: идеальная масса)	×100	=
Итого, общая сумма баллов =			
Интерпретация значения общей суммы баллов: <150 баллов — неактивная БК (клиническая ремиссия); 150–300 баллов — легкая атака; 301–450 баллов — среднетяжелая атака; >450 — тяжелая атака.			

Также выделяют особенности течения БК 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 глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона или 60 мг метилпреднизолона в сутки;

   или

   – при среднетяжелой атаке — сохранение активности заболевания при пероральной

ном 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.

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

При формулировании диагноза следует указать:

- фенотипический вариант;
- локализацию поражения с перечислением пораженных сегментов ЖКТ;
- характер течения заболевания;
- фазу течения (ремиссия или обострение);
- тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии;
- наличие гормональной зависимости или резистентности;
- наличие внекишечных или кишечных и перианальных осложнений.

При наличии у пациента свищей и стриктур одновременно или в разные периоды заболевания в диагнозе БК форма заболевания формулируется как «свищевая», поскольку это более тяжелое осложнение, но в диагнозе также обязательно должна фигурировать стриктура как осложнение.

Примеры формулировок диагноза:

«Болезнь Крона: илеоколит с поражением терминального отдела подвздошной кишки, слепой и восходящей ободочной кишки, пенетрирующая форма, осложненная инфильтратом брюшной полости, наружным кишечным свищом и перианальными поражениями (передняя и задняя анальные трещины), среднетяжелая атака, хроническое рецидивирующее течение».

«Болезнь Крона: терминальный илеит, стенозирующая форма (стриктура терминального отдела подвздошной кишки без нарушения кишечной проходимости) хроническое рецидивирующее течение, ремиссия».

«Болезнь Крона в форме колита с поражением восходящей, сигмовидной и прямой кишки, хроническое непрерывное течение, тяжелая атака. Перианальные проявления в виде заднего экстрасфинктерного свища прямой кишки, осложненного параректальным затеком. Гормональная зависимость».

«Болезнь Крона с поражением подвздошной, тощей и двенадцатиперстной кишки, хроническое рецидивирующее течение, тяжелая атака, осложненная инфильтратом брюшной полости и стриктурой тощей кишки с нарушением кишечной проходимости. Резекция илеоцекального отдела в 1999 г. по поводу стриктуры терминального отдела подвздошной кишки».

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Однозначных диагностических критериев БК не существует, диагноз устанавливается на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений.

Общепринятыми являются критерии достоверного диагноза БК по Lennard–Jones, включающие определение шести ключевых признаков заболевания (диагноз БК считается достоверным при наличии 3 любых признаков или при обнаружении гранулемы в сочетании с любым другим признаком):

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

В рамках физикального обследования в обязательном порядке рекомендован осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки. При физикальном осмотре могут быть обнаружены различные проявления БК, в т.ч. лихорадка, дефицит питания, инфильтрат в брюшной полости, наружные кишечные свищи, перианальные проявления, 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 БК носят неспецифический характер. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная, анемия хронического заболевания, B_{12}- или фолиеводефицитная), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления, при наличии абсцесса или на фоне стероидной терапии). Биохимическое исследование позволяет выявить электролитные нарушения, гипопротеинемию (в частности, гипоальбуминемию). При необходимости дифференциальной диагностики анемии целесообразно исследовать уровень фолиевой кислоты, витамина B_{12}, сывороточного железа, общую железосвязывающую способность сыворотки, ферритина.

При остром начале диареи выполняется анализ кала для исключения острой кишечной инфекции, исследование на токсины A и B, *Cl. difficile* (при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре для исключения псевдомембранозного колита). Для выявления инфекции в 90% случаев требуется как минимум 4 образца кала. При постановке диагноза выполняется анализ кала на яйца глистов и паразиты.

Чувствительным маркером воспаления является фекальный кальпротектин, применяемый также в качестве способа мониторинга активности заболевания.

Диагностика БК преимущественно основана на инструментальных методах исследования. Для подтверждения диагноза рекомендованы следующие диагностические мероприятия:

- фиброколоноскопия с илеоскопией и биопсией слизистой оболочки кишки в зоне поражения;
- магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) с контрастированием кишечника (диагностика свищей, абсцессов, инфильтратов); при невозможности провести МРТ или КТ допустимо рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки с бариевой взвесью (после исключения признаков непроходимости);
- эзофагогастродуоденоскопия;
- фистулография (при наличии наружных свищей);
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- обзорная рентгенография брюшной полости (при симптомах кишечной непроходимости);
- трансректальное УЗ- или МР-исследование прямой кишки и анального канала (при перианальных поражениях).

К дополнительным методам обследования относятся:

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

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования выполняются преимущественно с целью проведения дифференциальной диагностики с рядом заболеваний, к числу которых относятся: язвенный колит, острые кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз, паразитозы), антибиотик-ассоциированные поражения кишечника (в т.ч. инфекция *Cl. difficile*), туберкулез кишечника, системные васкулиты, неоплазии толстой и тонкой кишки, дивертикулит, аппендицит, эндометриоз, солитарная язва прямой кишки, ишемический колит, актиномикоз, лучевые поражения кишечника и синдром раздраженного кишечника.

Эндоскопическими критериями диагностики БК являются следующие:

- регионарное (прерывистое) поражение слизистой оболочки;
- симптом «булыжной мостовой» — сочетание глубоких продольно ориентированных язв и поперечно направленных язв с островками отечной гиперемированной слизистой оболочкой;
- линейные язвы (язвы-трещины);
- афты;
- стриктуры;
- устья свищей (в некоторых случаях).

Рентгенологическими проявлениям БК являются:

- регионарное, прерывистое поражение;
- стриктуры;
- симптом «булыжной мостовой»;
- свищи;
- межкишечные или интраабдоминальные абсцессы.

Морфологическими признаками БК являются:

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

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

Диагноз БК должен быть подтвержден следующим образом:

- эндоскопическим и морфологическим методами

и/или

- эндоскопическим и рентгенологическим методами.

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Лечебные мероприятия при БК включают:

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

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

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

1. Средства для индукции ремиссии — системные ГКС (преднизолон и метилпреднизолон) и топические ГКС (будесонид), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ): моноклональные антитела к ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаба пэгол), моноклональные антитела к интегринам, селективно действующие только в ЖКТ (ведолизумаб), моноклональные антитела к интерлейкинам 12/23, а также антибиотики и препараты месалазина. Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии, а также назначаться более 12 недель.
2. Средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства) — иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин), препараты ГИБТ (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, ведолизумаб, устекинумаб) и препараты месалазина.
3. Вспомогательные симптоматические средства — парентеральные препараты железа для коррекции анемии, препараты для коррекции белково-электролитных нарушений, средства для профилактики остеопороза (препараты кальция), средства для энтерального питания и др.

Подходы к терапии в основном определяются локализацией поражения, тяжестью заболевания и эффективностью предшествующей терапии.

Илеоцекальная локализация (терминальный илеит, илеоколит), легкая атака

В качестве терапии первой линии в данном случае рекомендовано использовать будесонид в дозе 9 мг/сут в течение 8 недель с последующим снижением по 3 мг в неделю до полной отмены. Терапевтический эффект будесонида следует оценивать через 2–4 недели. При отсутствии терапевтического отве-

та на будесонид лечение проводится как при среднетяжелой атаке БК.

В случае первой атаки при достижении клинической ремиссии рекомендована поддерживающая противорецидивная терапия месалазином или сульфасалазином в дозе не менее 2 г/сут, но доказательная база для этого положения в настоящее время отсутствует. Следует учесть, что эффективность применения месалазина при БК ограничена.

Илеоцекальная локализация (терминальный илеит, илеоколит), среднетяжелая атака

Для индукции ремиссии рекомендуется применять системные ГКС (преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг перорально) или топические ГКС (будесонид 9 мг/сут). При наличии системных внекишечных проявлений и/или инфильтрата брюшной полости препаратами выбора являются системные ГКС в сочетании с антибиотиками.

Рекомендуется раннее (одновременно с ГКС) назначение иммуносупрессоров (азатиоприн в дозе 2,0–2,5 мг/кг в сутки, 6-меркаптопурин в дозе 1,5 мг/кг в сутки), а при их непереносимости или неэффективности — метотрексат 25 мг в неделю подкожно или внутримышечно 1 раз в неделю. Эффективность ГКС или комбинированной терапии оценивается через 2–4 недели. При достижении клинической ремиссии следует начать снижение дозы ГКС до полной отмены на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами. Снижение системных ГКС проводят по приведенной ниже схеме (табл. 4). Будесонид в дозе 9 мг может применяться в течение 8 недель с последующим снижением дозы на 3 мг в неделю. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель. После отмены ГКС поддерживающая терапия азатиоприном или 6-меркаптопурином проводится не менее 4 лет.

В случае угрозы развития септических осложнений рекомендовано добавить к терапии антибактериальные препараты.

Для больных с активной БК со стероидорезистентностью, стероидозависимостью или при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3–6 месяцев после отмены ГКС на фоне приема азатиоприна или 6-меркаптопурина) рекомендовано проведение ГИБТ в виде индукционного курса (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол или ведолизумаб) с последующим переходом на

Таблица 4

Схема снижения дозы глюкокортикостероидов при атаке болезни Крона средней тяжести

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

длительное (многолетнее) поддерживающее лечение. Дозы препаратов ГИБТ назначают в соответствии с инструкцией по применению. Отсутствие ответа на ГИБТ определяется в течение 12 недель. После достижения ремиссии любым из препаратов ГИБТ рекомендован переход к поддерживающей терапии (с иммуносупрессорами или без них) по схеме, указанной в инструкции по применению соответствующего препарата ГИБТ.

Для повышения эффективности лечения инфликсимабом рекомендуется комбинировать его с иммуносупрессорами, в то время как для адалимумаба и цертолизумаба пэгола целесообразность такой комбинации не доказана. Анти-ФНО препараты демонстрируют сходную эффективность и профиль безопасности, в связи с чем выбор препарата определяется лечащим врачом. Потеря ответа на анти-ФНО терапию может привести к нарастанию активности заболевания, осложнениям и обсуждению вопроса о хирургическом лечении.

Поражение толстой кишки, легкая атака

Для терапии легкой атаки БК с поражением толстой кишки рекомендован пероральный месалазин в дозе 4,0–4,8 г (таблетки, таблетки ММХ, гранулы) или сульфасалазин в дозе 4 г/сут. Оценка терапевтического эффекта производится через 2–4 недели. При достижении клинической ремиссии поддер-

живающая терапия рекомендована также месалазином 1,5–2 г/сут или сульфасалазином в дозе 2 г/сут длительностью не менее 4 лет. Следует учесть, что эффективность применения месалазина при БК ограничена.

При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится как при среднетяжелой БК.

Поражение толстой кишки, среднетяжелая атака

При среднетяжелой атаке БК с поражением толстой кишки рекомендована терапия системными ГКС в сочетании с иммуносупрессорами: для индукции ремиссии применяются преднизолон 60 мг/сут или метилпреднизолон 48 мг/сут перорально. Одновременно рекомендовано назначить иммуносупрессоры: азатиоприн (2 мг/кг в сутки), 6-меркаптопурин (1,5 мг/кг в сутки), а при непереносимости тиопуринов — метотрексат в дозе 25 мг в неделю подкожно или внутримышечно 1 раз в неделю.

Эффективность терапии ГКС оценивают через 2–4 недели. При достижении клинической ремиссии на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами проводится снижение дозы ГКС до полной отмены (см. табл. 4). Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель. Продолжительность поддерживающей терапии иммуносупрессорами — менее 4 лет.

При развитии стероидорезистентности, стероидозависимости или при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3–6 месяцев после отмены системных ГКС на фоне приема азатиоприна или 6-меркаптопурина) рекомендована терапия препаратами ГИБТ или хирургическое лечение.

В случае угрозы развития септических осложнений рекомендованы антибактериальные препараты.

Поражение тонкой кишки (кроме терминального илеита), легкая атака

В данном случае рекомендована терапия препаратами месалазина с этилцеллюлозным покрытием (к данной категории относится, например, пентаса) в дозе 4 г/сут, прием препарата в этой же дозе продолжается и в качестве поддерживающей терапии в течение не менее 2 лет. Следует учесть, что эффективность применения месалазина при БК ограничена.

Поражение тонкой кишки (кроме терминального илеита), среднетяжелая атака

При среднетяжелой атаке с поражением тонкой кишки (кроме терминального илеита) назначается терапия системными ГКС (преднизолон в дозе 60 мг/сут или метилпреднизолон в дозе 48 мг/сут перорально) в сочетании с иммуносупрессорами — азатиоприном (2,0–2,5 мг/кг в сутки) или 6-меркаптопурином (1,5 мг/кг в сутки). При непереносимости тиопуринов используется метотрексат в дозе 25 мг в неделю подкожно или внутримышечно 1 раз в неделю. При достижении ремиссии поддерживающую терапию рекомендовано продолжать в течение не менее 4 лет. Неэффективность терапии ГКС или развитие гормональной зависимости является показанием к назначению препаратов ГИБТ.

При наличии инфильтрата брюшной полости назначаются антибиотики: метронидазол и фторхинолоны парентерально на срок 10–14 дней.

При наличии показаний назначают нутритивную поддержку — энтеральное или зондовое питание.

Тяжелая атака при любой локализации поражения

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

При первой атаке лечение рекомендовано начинать с системных ГКС в комбинации с иммуносупрессорами (азатиоприн в дозе 2,0–2,5 мг/кг в сутки, 6-меркаптопурин в дозе 1,5 мг/кг в сутки, а при непереносимости тиопуринов — метотрексат 25 мг в неделю подкожно или внутримышечно) или без иммуносупрессоров.

При тяжелой атаке ГКС вводят внутривенно (преднизолон 75 мг/сут или метилпреднизолон 60 мг/сут) в течение 7–10 дней с последующим переходом на пероральный прием ГКС.

Снижение дозы ГКС осуществляется по схеме, представленной в таблице 5. Поддерживающая терапия проводится так же, как и при среднетяжелой БК.

Для некоторых пациентов с редким рецидивированием заболевания рекомендованы повторные курсы ГКС-терапии в сочетании с иммуносупрессорами.

Таблица 5

Схема снижения дозы глюкокортикостероидов при тяжелой атаке болезни Крона

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

При отсутствии эффекта от ГКС, развитии гормонорезистентности, гормонозависимости или при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3–6 месяцев после отмены системных ГКС на фоне приема тиопуринов) рекомендовано назначение препаратов ГИБТ разных групп: анти-ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол), анти-интегриновые антитела (ведолизумаб). Также возможно использование моноклональных антител к интерлейкинам 12/23 (устекинумаб). При рецидиве заболевания лечение рекомендуется сразу начинать с препаратов ГИБТ в комбинации с иммуносупрессорами или без них. ГКС назначают только при невозможности применения ГИБТ.

В ряде случаев при тяжелой атаке БК любой локализации может быть рекомендована терапия ГКС высокими дозами (эквивалентно 125 мг преднизолона парентерально). Данная терапия проводится в течение не более 7 дней с последующим переводом на пероральные ГКС по приведенной выше схеме (см. табл. 5) после введения последовательно 100 мг внутривенно в первый день снижения дозы, затем 75 мг, а затем — 50 мг.

При достижении клинической ремиссии с использованием ГКС в комбинации с тиопуринами дальнейшее лечение (поддерживающая терапия) рекомендовано с использованием тиопуринов.

При ремиссии, достигнутой за счет использования любого из препаратов ГИБТ, поддерживающее лечение проводится тем же препаратом строго в соответствии с инструкцией к препарату. Инфликсимаб можно комбинировать с азатиоприном. При невозможности проведения длительной терапии препаратами ГИБТ профилактика рецидива проводится тиопуринами.

Также может быть рекомендована антибактериальная терапия (данные, полученные при проведении систематических обзоров и метаанализов диктуют необходимость дальнейших исследований для оценки целесообразности применения антибиотиков в лечении БК):

- 1-я линия — метронидазол 1,5 г/сут в сочетании с фторхинолонами (ципрофлоксацин, офлоксацин) внутривенно в течение 10–14 дней;
- 2-я линия — цефалоспорины внутривенно в течение 7–10 дней;
- 3-я линия — рифаксимин в дозе 800–1200 мг в течение 14 дней.

Также рекомендована инфузионная терапия: регидратация, коррекция белково-электролитных нарушений. У истощенных пациентов обязательным дополнением является нутритивная поддержка (энтеральное зондовое питание). Рекомендована коррекция анемии: гемотрансфузии (эритромасса) при снижении уровня гемоглобина ниже 80 г/л, далее — терапия препаратами железа парентерально (железа(III)гидрооксид сахарозный комплекс, железа(III)гидрооксид декстрана, железа карбоксимальтозат).

Противорецидивная терапия после хирургического лечения болезни Крона

Даже при полном удалении всех макроскопически измененных отделов кишечника хирургическое вмешательство не приводит к полному излечению пациента: в течение 5 лет клинически значимый рецидив отмечается у 28–45% пациентов, а в течение 10 лет — у 36–61%, что диктует необходимость продолжения противорецидивной терапии после операции по поводу БК.

К факторам, достоверно повышающим риск послеоперационного рецидива, относятся следующие:

- курение;
- две резекции кишки в анамнезе и более;
- протяженные резекции тонкой кишки в анамнезе (более 50 см);

- перианальные поражения;
- пенетрирующий фенотип.

В зависимости от сочетания факторов риска и эффективности ранее проводившейся противорецидивной терапии пациенты после операции должны быть стратифицированы на группы с различным риском послеоперационного рецидива:

- в группе низкого риска рецидива БК рекомендовано назначение месалазина (4 г/сут) или сульфасалазина (4 г/сут);
- пациентам из группы промежуточного риска рекомендовано проведение терапии азатиоприном (2,0–2,5 мг/кг в сутки) или 6-меркаптопурином (1,5 мг/кг в сутки);
- пациентам с высоким риском рецидива рекомендовано еще до проведения контрольного эндоскопического исследования начать курс ГИБТ (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, ведолизумаб).

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

В дальнейшем, вне зависимости от характера течения заболевания и клинической манифестации БК, рекомендовано не реже 1 раза в 1–3 года выполнять контрольное эндоскопическое исследование.

Перианальные проявления

Перианальные проявления развиваются у 26–54% пациентов с БК, чаще встречаются при поражении толстой кишки.

Целью обследования при перианальных проявлениях БК является в первую очередь исключение острого гнойного процесса в параректальной области, требующего срочного хирургического лечения. Наиболее точными методами диагностики перианальных проявлений являются следующие: МРТ малого таза (с контрастированием); местный осмотр под обезболиванием; УЗИ ректальным датчиком (в условиях специализированного центра). Фистулография обладает меньшей точностью при диагностике перианальных свищей, чем МРТ.

Подход к хирургическому вмешательству на перианальной области должен быть индивидуален для каждого пациента.

Перианальные проявления при БК исключают возможность применения препаратов месалазина для поддержания ремиссии, и в таком случае рекомендовано назначение иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-мекарптопурин, метотрексат) и/или препаратов ГИБТ (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, ведолизумаб, устекинумаб) в стандартных дозах. Перианальные проявления БК также требуют назначения метронидазола в дозе 0,75 г/сут и/или ципрофлоксацина в дозе 1 г/сут, антибактериальные препараты назначаются длительно (до 6 мес или до появления побочных эффектов). Эффективным считается подключение к терапии метронидазола в виде свечей и мазей. Использование антибактериальных препаратов в качестве монотерапии не рекомендовано.

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

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

Для лечения сложных свищей рекомендована установка латексных дренажей-сетонов в комбинации с агрессивной медикаментозной терапией. Учитывая высокую эффективность ГИБТ при надлежащем дренировании сложных свищей, оправдано ее раннее назначение (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, ведолизумаб). Тем не менее сложные перианальные свищи, с высокой частотой приводящие к развитию гнойных осложнений, часто являются показанием к отключению пассажа по толстой кишке путем формирования двуствольной илеостомы.

Ректовагинальные свищи в большинстве случаев требуют хирургического вмешательства. Лишь в отдельных ситуациях при наличии низкого свища между прямой кишкой и преддверием влагалища рекомендовано проведение только консервативного лечения. В остальных случаях показано оперативное лечение под прикрытием илеостомы. При наличии активного поражения прямой кишки адекватная противовоспалительная терапия до операции увеличивает эффективность хирургического вмешательства.

ОСЛОЖНЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА

Осложнения при БК подразделяются на острые и хронические.

К острым осложнениям относят следующие:
- кишечное кровотечение;
- перфорацию кишки;
- токсическую дилатацию ободочной кишки.

К хроническим осложнениям относят:
- стриктуры;
- инфильтрат брюшной полости;
- внутренние или наружные кишечные свищи;
- развитие неоплазии.

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

Перфорация тонкой кишки в свободную брюшную полость является достаточно редким осложнением и обычно возникает либо дистальнее, либо проксимальнее участка кишки с наличием стриктуры. При выявлении угрожающих симптомов (перитонеальные симптомы, свободный газ в брюшной полости по данным обзорной рентгенографии) рекомендовано экстренное хирургическое вмешательство, которое в подобной ситуации может быть ограничено резекцией пораженного отдела с формированием анастомоза или стомы. В случае экстренной операции следует избегать формирования первичного анастомоза без протекции при помощи двуствольной илеостомы.

Токсическая дилатация ободочной кишки при БК является редким осложнением и представляет собой не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки до 6,0 см и более с явлениями интоксикации. К факторам риска токсической дилатации относятся гипокалиемия, гипомагниемия, подготовка кишки к фиброколоноскопии при помощи осмотических слабительных и прием антидиарейных препаратов. О развитии токсической дилатации свидетельствует внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и нарастание симптомов интоксикации (нарастание тахикардии, снижение артериального давления). Операцией выбора в данном случае является субтотальная резекция ободочной кишки с одноствольной илеостомией.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ПРЕПАРАТОВ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

У различных групп лекарственных препаратов имеются особенности применения в различных терапевтических схемах лечения БК, определяющие выбор оптимальной тактики ведения пациентов с различной степенью тяжести заболевания и локализации поражения ЖКТ. Следует отметить, что доказательная база по ряду аспектов медикаментозной терапии недостаточна или противоречива.

Препараты месалазина и сульфасалазин не рекомендуется использовать для индукции ремиссии при БК.

Препараты месалазина

Препараты месалазиа и сульфасалазин относятся к препаратам 5-аминосалициловой кислоты. В настоящее время в данной категории используются препараты 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.

При БК использование препаратов месалазина ограничено, недостаточна доказательная база об их эффективности как в отношении

индукции ремиссии, так и в отношении поддержания ремиссии.

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.

В период терапии ГКС рекомендован сопутствующий прием препаратов кальция, витамина D (профилактика остеопороза), ингибиторов H^+,K^+-АТФазы, контроль уровня глюкозы крови.

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 ЖКТ 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.

Системные ГКС рекомендуются для индукции клинического ответа и клинической ремиссии у пациентов с БК при любой степени тяжести.

Будесонид рекомендуется для индукции клинической ремиссии у пациентов с БК легкой и средней степени тяжести, ограниченной подвздошной кишкой и/или восходящей ободочной кишкой.

Иммуносупрессоры

При назначении иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) следует учитывать, что их действие, обусловленное терапевтической концентрацией препарата в организме, развивается в среднем в течение 3 месяцев для тиопуринов и одного месяца для метотрексата. В период терапии рекомендуется ежемесячный контроль уровня лейкоцитов и печеночных проб.

По причине длительности развития эффекта иммуносупрессоры 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 тиопуринов — миелотоксичность.

Тиопурины в виде монотерапии не могут быть использованы для индукции ремиссии при БК средней и тяжелой степени, метотрексат также не может быть использован для индукции ремиссии. У пациентов со сложными перианальными свищами монотерапия тиопуринами для закрытия свища также не рекомендована.

Тиопурины и метотрексат рекомендованы для поддержания ремиссии у пациентов с гормонозависимой БК, при этом у пациентов с недавно диагностированной БК для поддержания ремиссии раннее назначение тиопуринов не рекомендуется.

Препараты генно-инженерной биологической терапии

Препараты ГИБТ могут рассматриваться как последняя линия консервативной терапии БК, используются для индукции ремиссии у пациентов с БК средней и тяжелой степени, которые не ответили на традиционную терапию.

При БК используются различные группы препаратов ГИБТ: анти-ФНО, анти-итегриновые препараты (ведолизумаб), моноклональные антитела к интерлейкинам 12/23 (устекинумаб).

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).

Перед проведением ГИБТ обязательно рекомендуется консультация врача-фтизиатра и скрининг на туберкулез (квантифероновый тест, а при невозможности проведения — проба Манту, диаскин-тест).

Строгое соблюдение доз и графика введения ГИБТ является обязательным. Нерегулярное введение данных препаратов повышает риск аллергических реакций и неэффективности лечения. Пациентам с БК, у которых ремиссия была достигнута с помощью препаратов ГИБТ (препараты анти-ФНО, ведоли-

зумаб, устекинумаб), поддерживающую терапию рекомендуется проводить с использованием того же препарата ГИБТ.

ГИБТ с использованием инфликсимаба для увеличения эффективности рекомендовано сочетать с иммуносупрессивной терапией (азатиоприн). Не рекомендуется комбинировать адалимумаб и тиопурины, так как подобная схема не имеет преимуществ по сравнению с монотерапией адалимумабом для достижения клинической ремиссии и ответа. У пациентов, достигших долгосрочной ремиссии с помощью комбинации инфликсимаба и иммунодепрессантов, рекомендована монотерапия инфликсимабом.

Рекомендовано использование устекинумаба или ведолизумаба для индукции ремиссии у пациентов с умеренной или тяжелой БК с неадекватным ответом на традиционную терапию и/или на терапию препаратами анти-ФНО.

Инфликсимаб и адалимумаб рекомендованы для индукции и поддержания ремиссии при сложных перианальных свищах, при этом данных об эффективности сочетания анти-ФНО препаратов с иммуносупрессивной терапией при данной форме заболевания недостаточно. Также недостаточно данных об эффективности устекинумаба и ведолизумаба в отношении заживления сложных перианальных свищей.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации Минздрава России. Болезнь Крона у взрослых. 2016. Доступен по: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_151/#doc_b (дата обращения 20.10.2020).
2. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. 2013. Доступен по: http://www.gastro.ru/index.php/klinicheskie-rekomendatsii-rga (дата обращения 20.10.2020).
3. Torres J., Bonovas S., Doherty G. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. Journal of Crohn's and Colitis. 2020; 14(1): 4–22. DOI 10.1093/ecco-jcc/jjz180.

REFERENCES

1. Klinicheskie rekomendacii Minzdrava Rossii. Bolezn Krona u vzroslyh. [Crohn's disease in adults]. 2016. Available at: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_151/#doc_b. (accessed 20.10.2020). (in Russian).
2. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastrojenterologicheskoj associacii i Associacii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniju vzroslyh pacientov s bolezn'ju Krona. [Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of adult patients with Crohn's disease]. 2013. Available at: http://www.gastro.ru/index.php/klinicheskie-rekomendatsii-rga. (accessed 20.10.2020). (in Russian).
3. Torres J., Bonovas S., Doherty G. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. Journal of Crohn's and Colitis. 2020; 14(1): 4–22. DOI 10.1093/ecco-jcc/jjz180.