

Первый и единственный пероральный JAK-ингибитор, одобренный для ЯК

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ
(адаптированный вариант в схемах и алгоритмах)**

БЫСТРЫЙ И УСТОЙЧИВЫЙ ЭФФЕКТ

В случае неэффективности биологической терапии оптимальной терапевтической опцией для Вашего пациента может быть препарат Яквинус®¹

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТА ЯКВИНУС

- Быстрая индукция и стабильное поддержание ремиссии при пероральной терапии
- Уменьшает ректальное кровотечение и частоту стула через 3 дня²
- Устойчивая бестероидная ремиссия³
- Высокий профиль безопасности в ЯК, сопоставимый с другими показателями³
- >260,000 пациентов, принимавших препарат по всем показаниям во всем мире⁴

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЯКВИНУС®

[illegible]

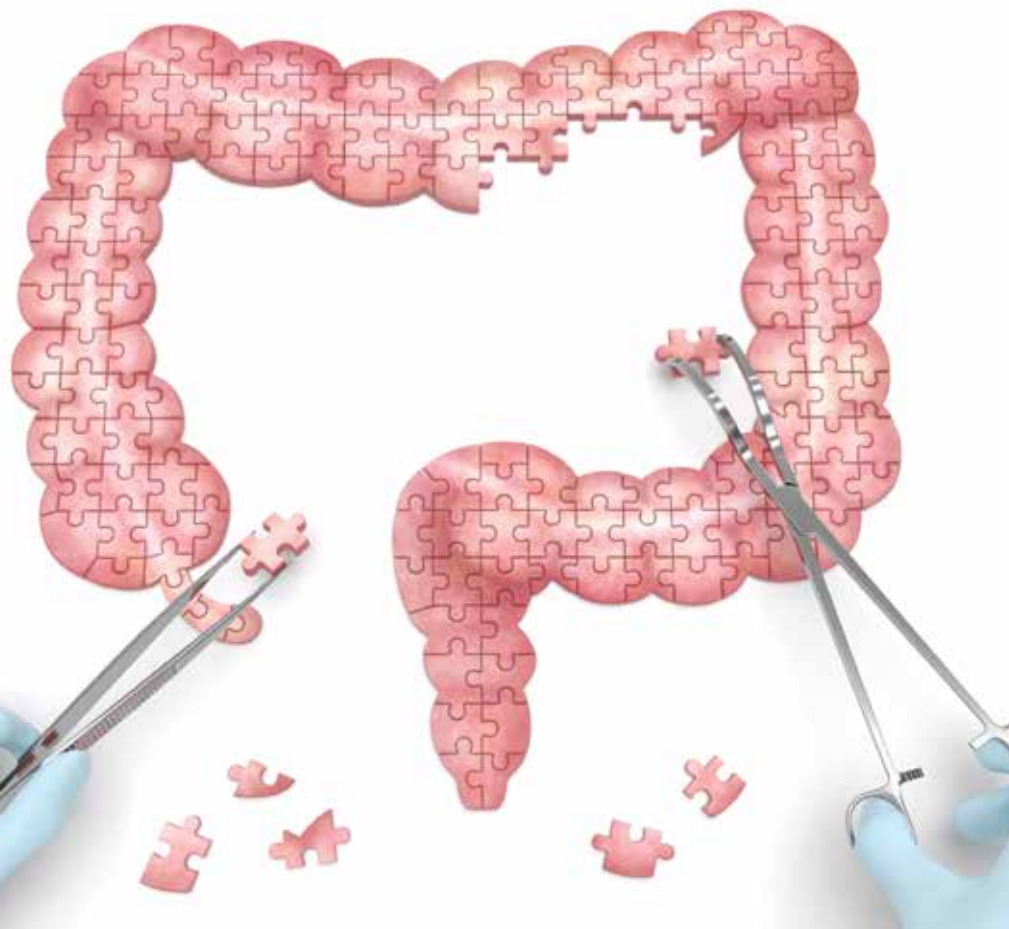
1. Янусис, инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЛП 002026 – 230721, 2. Hauer S et al. Poster presented at World Congress of Gastroenterology at the American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting; October 13–18 2017, Orlando, FL, USA, 3. Sandberg WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine*, 2017 May;376(10):1723–1736. DOI: 10.1056/NEJMoa1606910, PMID: 28467849, 4. Data on file. Pfizer Inc., New York, NY

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.



Служба медицинской информации
Medinfo.Russia@Pfizer.com
 Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
 на интернет-сайте **www.pfizermedinfo.ru**

PP-XEL-RUS-0278
Дата одобрения: 08.09.2021
Реклама



Язвенный колит

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ
(адаптированный вариант в схемах и алгоритмах)**

Под редакцией
Е.А. Белоусовой, Ю.А. Шелыгина

Москва
Рекламное агентство «Ре Медиа»
2021

УДК 616.348-002(083.13)

ББК 54.133

Я40

Редакторы:

Белюсова Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель клиники гастроэнтерологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения МО, президент Всероссийского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника.

Шелыгин Юрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» МЗ РФ, президент ассоциации колопроктологов России, главный колопроктолог МЗ РФ, главный колопроктолог Департамента здравоохранения города Москвы.

Я40

Язвенный колит : клинические рекомендации по диагностике и консервативному лечению (адаптированный вариант в схемах и алгоритмах) / под ред. Е. А. Белоусовой, Ю. А. Шелыгина. – Москва : Рекламное агентство «Ре Медиа»; 2021. – 48 с. : ил. <https://doi.org/10.21518/978-5-6044975-5-5>.

ISBN 978-5-6044975-5-5.

УДК 616.348-002(083.13)

ББК 54.133

Подписано в печать ???.2021. Формат бумаги 60 X 90/16. Усл. печ. л. 2,76.

Тираж 1000

ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа»

ООО Типография «Пи Квадрат»

ISBN 978-5-6044975-5-5

978-5-6044975-5-5



9 785604 497555 >

Авторы

Абдулганиева Диана Ильдаровна, д.м.н., Казань
Абдулхаков Рустем Аббасович, д.м.н., Казань
Алексеева Ольга Поликарповна, д.м.н., Н. Новгород
Алексеевко Сергей Алексеевич, д.м.н., Хабаровск
Ачкасов Сергей Иванович, д.м.н., Москва
Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н., С.-Петербург
Барышева Ольга Юрьевна, д.м.н., Петрозаводск
Белоусова Елена Александровна, д.м.н., Москва
Болихов Кирилл Валерьевич, к.м.н., Москва
Валуйских Екатерина Юрьевна, к.м.н., Новосибирск
Варданян Армен Восканович, к.м.н., Москва
Веселов Алексей Викторович, к.м.н., Москва
Веселов Виктор Владимирович, д.м.н., Москва
Головенко Олег Владимирович, д.м.н., Москва
Губонина Ирина Владимировна, к.м.н., С.-Петербург
Жигалова Татьяна Николаевна, к.м.н., С.-Петербург
Ивашкин Владимир Трофимович, д.м.н., академик РАН, Москва
Карпухин Олег Юрьевич, д.м.н., Казань
Кашников Владимир Николаевич, д.м.н., Москва
Кизова Елена Анатольевна, к.м.н., Н. Новгород
Князев Олег Владимирович, д.м.н., Москва
Костенко Николай Владимирович, д.м.н., Астрахань
Куляпин Андрей Владиславович, к.м.н., Уфа
Лахин Александр Владимирович, к.м.н., Липецк
Макарчук Павел Александрович, к.м.н., Москва
Москалев Алексей Игоревич, к.м.н., Москва
Нанаева Бэлла Александровна, к.м.н., Москва
Низов Алексей Александрович, д.м.н., Рязань
Никитина Наталья Васильевна, к.м.н., Москва
Николаева Нонна Николаевна, д.м.н., Красноярск
Одинцова Альфия Хафизовна, к.м.н., Казань
Омельяновский Виталий Владимирович, д.м.н., Москва
Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., Новосибирск
Павленко Владимир Васильевич, д.м.н., Ставрополь
Парфенов Асфольд Иванович, д.м.н., Москва
Полуэктова Елена Александровна, к.м.н., Москва
Румянцев Виталий Григорьевич, д.м.н., Москва
Светлова Ирина Олеговна, к.м.н., Новосибирск
Ситкин Станислав Игоревич, к.м.н., С.-Петербург
Тарасова Лариса Владимировна, д.м.н., Чебоксары
Ткачев Александр Васильевич, д.м.н., Ростов

Фролов Сергей Алексеевич, д.м.н., Москва
Хлынова Ольга Витальевна, д.м.н., член-корр. РАН, Пермь
Чашкова Елена Юрьевна, к.м.н., Иркутск
Шапина Марина Владимировна, к.м.н., Москва
Шелыгин Юрий Анатольевич, д.м.н., академик РАН, Москва
Шифрин Олег Самуилович, д.м.н., Москва
Шкурко Татьяна Всеволодовна, к.м.н., Москва
Щукина Оксана Борисовна, д.м.н., С-Петербург
Яковлев Алексей Александрович, д.м.н., Ростов

Конфликты интересов у всех перечисленных авторов отсутствуют.

Список сокращений

5-АСК	– 5-аминосалициловая кислота;
АЗА	– азатиоприн;
АЛТ	– аланинаминотрансфераза;
АСТ	– аспартатаминотрансфераза;
БК	– болезнь Крона;
ВЗК	– воспалительные заболевания кишечника;
ВКП	– внекишечные системные проявления;
гамма-ГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза;
ГИБП	– генно-инженерные биологические препараты;
ГКС	– глюкокортикостероиды;
ИЛ	– интерлейкин;
ИС	– иммуносупрессоры;
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа;
ММХ	– мультиматриксный;
МП	– меркаптопурин;
МРТ	– магнитно-резонансная томография;
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты;
ПЦР	– полимеразная цепная реакция;
РКТ	– рентгеновская компьютерная томография;
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов;
СРБ	– С-реактивный белок;
УДД	– уровень достоверности доказательности;
УЗИ	– ультразвуковое исследование;
УР	– уровень рекомендаций;
ФК	– фекальный кальпротектин;
ФНО-α	– фактор некроза опухоли альфа;
ЧСС	– частота сердечных сокращений;
ЯК	– язвенный колит.

Введение

Язвенный колит относится к категории воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Это иммуно-воспалительное (аутоиммунное) заболевание, характеризующееся язвенно-деструктивными процессами в слизистой оболочке толстой кишки.

Настоящие клинические рекомендации разработаны группой экспертов для врачей разных специальностей: гастроэнтерологов, колопроктологов, абдоминальных хирургов, терапевтов амбулаторного и стационарного звеньев, врачей общей практики, эндоскопистов [1].

Рекомендации ранжированы по уровню достоверности доказательности (УДД) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме и по уровню рекомендаций (УР) [2].

УДД	ТРАКТОВКА
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай – контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

УР	ТРАКТОВКА
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое удовлетворительное методологическое качество и (или) их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Определение [1, 3, 4]

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки (исключая случаи ретроградного илеита), характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки на разном протяжении.

Особенностями ЯК являются диффузный характер воспаления в пределах пораженного участка толстой кишки и обязательное вовлечение в патологический процесс прямой кишки. Воспалительный инфильтрат обычно ограничен слизистой оболочкой, кроме случаев острого тяжелого (сверхтяжелого) ЯК.

КОДЫ МКБ-10: K51.0 И СВЯЗАННЫЕ С НИМ K51.1-K51.9

Терминология [1, 3-6]

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

Ремиссия ЯК – исчезновение основных клинических симптомов заболевания и заживление слизистой оболочки толстой кишки (глубокая ремиссия).

Стероидорезистентность (гормональная резистентность):

- при тяжелой атаке ЯК – отсутствие положительной динамики по клиническим и лабораторным показателям при лечении системными глюкокортикостероидами (ГКС) внутривенно или перорально в дозе, эквивалентной 2 мг/кг/сут преднизолона, в течение более 7 дней;
- при среднетяжелой атаке ЯК – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг/сут преднизолона, в течение 2 нед.

Стероидозависимость (гормональная зависимость):

- увеличение активности ЯК после достижения исходного улучшения при уменьшении дозы ГКС в течение 3 мес. от начала лечения;
- или рецидив ЯК в течение 3 мес. после окончания лечения ГКС.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЯК

Этиология ЯК до сих пор неизвестна. По современным представлениям ВЗК считаются многофакторными заболеваниями. В патогенезе обсуждаются генетическая детерминированность, нарушения кишечной микробиоты с сокращением популяций анаэроб-

ных бактерий в сочетании с триггерным действием факторов внешней среды. В настоящее время известно более 100 генетических полиморфизмов, часть из которых являются общими для ЯК и болезни Крона (БК), а часть – специфичными для каждого из заболеваний. Более того, общие генные локусы существуют для ВЗК и других иммуноопосредованных заболеваний, таких как анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, аутоиммунный дерматит, псориаз и др. Наличие общих локусов определяет частое сочетание ВЗК с указанными заболеваниями, т. е. коморбидность. На роль внешних провоцирующих факторов могут претендовать курение, экологические влияния, бактериальные антигены и их токсины. Симбиоз генетических и внешних факторов приводит к нарушению распознавания антигенпрезентирующими клетками (дендритными клетками и макрофагами) бактериальных молекулярных маркеров, что стимулирует активацию сигнальных путей воспаления и нарушения иммунорегуляции. Опосредованные внешними факторами и генетически обусловленные нарушения иммуногенеза рассматривают как основной механизм развития воспаления в кишечнике. Вторичные эффекторные механизмы приводят к селективной активации различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток (Т-хелперов, цитотоксических и регуляторных Т-лимфоцитов), составляющих воспалительный инфильтрат, и к образованию обширного спектра медиаторов воспаления липидного происхождения – метаболитов арахидоновой кислоты: простагландинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов и сигнальных провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ-1, 6, 8, 12, 17, 23 и др.), молекул адгезии, интерферона гамма, осуществляющих межклеточные взаимодействия в очаге поражения и вызывающих тканевую деструкцию.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость ВЗК во всем мире неуклонно растет, что обусловлено как истинным увеличением числа случаев, так и улучшением диагностики. Распространенность за последние 10 лет значительно увеличилась: ЯК в Европе достигает 505, а в США – 286 случаев на 100 000 населения. Распространенность БК несколько меньше, но тоже составляет 322 случая на 100 000 населения [7–10]. Заболеваемость ЯК в разных странах колеблется в широких пределах: 0,6–24,3 на 100 000 населения в год [7–10]. В 1990-х гг. был выявлен северо-южный градиент заболеваемости, т. е. более высокая заболеваемость в северных регионах мира – США, Канаде, Скандинавии по сравнению с южными странами – Италией, Испанией, Португалией. Из южных регионов высокая частота ВЗК, особенно ЯК, отмечена в Израиле [11]. Начиная с 2010 г., по данным большого международного европейского исследования, отмечено смещение градиента заболеваемости в направлении «запад – восток», включая Россию и страны Азии [12]. Заболеваемость ВЗК в странах Западной Европы в 2–6 раз выше, чем в Восточной Европе. ВЗК считаются болезнями промышленно развитых стран, главным образом городского населения [9, 10, 12]. Соотношение заболеваемости «город/село» составляет 5 : 1. Пик начала

заболевания ВЗК приходится на молодой трудоспособный и репродуктивный возраст 20–40 лет, что определяет социальную значимость заболеваний. В некоторых странах отмечен второй пик заболеваемости ЯК в возрасте 60–70 лет. Мужчины и женщины страдают ЯК примерно с одинаковой частотой.

Эпидемиологические данные по ВЗК в России ограничены. По результатам европейского исследования 2010 г. заболеваемость ЯК составляет 4,1 на 100 000 взрослого населения в год [12]. По данным региональных регистров (Московская область, Иркутская область, Красноярск, Ростов-на-Дону, Республика Татарстан, Пермский край), заболеваемость ЯК с 2006 по 2018 г. выросла примерно в 4–6 раз и колеблется в интервале от 5–6 (Иркутск, Пермь, Московская область) до 2–3 случаев (Красноярск, Ростов-на-Дону) на 100 000 чел. в год [13].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Основными характеристиками ЯК, согласно классификации, принято считать форму заболевания (характер течения), протяженность воспаления в толстой кишке, тяжесть течения заболевания [1, 3, 4].

Характер течения (форма) ЯК

По характеру течения выделяют острую, рецидивирующую и непрерывную формы ЯК.

- Острая форма – первая атака болезни длительностью до 6 месяцев от дебюта заболевания. Острая форма может проявляться в двух вариантах: острый тяжелый ЯК, характеризующийся быстрым нарастанием клинических симптомов и тяжелым течением, и первая атака с постепенным началом и умеренно выраженной симптоматикой.
- Рецидивирующая форма, характеризующаяся циклическим интермиттирующим течением со сменой обострений и ремиссиями длительностью более 6 месяцев, – это наиболее распространенный вариант ЯК.
- Непрерывная форма характеризуется длительностью клинической и эндоскопической ремиссии менее 6 месяцев или сохранением эндоскопической активности при отсутствии клинических симптомов при условии адекватной терапии. Часто непрерывная форма ЯК сопровождается стероидозависимостью.

Протяженность воспаления

Протяженность воспалительного процесса в толстой кишке определяют в соответствии с Монреальской классификацией, оценивающей протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании. По этой классификации выделяют три варианта ЯК (*табл. 1, рис. 1*) [14].

Таблица 1. Монреальская классификация протяженности ЯК

ПРОТЯЖЕННОСТЬ	ОБОЗНАЧЕНИЕ ПО МОНРЕАЛЬСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ	ХАРАКТЕРИСТИКА
Проктит	E1	Дистальный ЯК, ограниченный прямой кишкой
Левосторонний колит	E2	Поражение толстой кишки от анального сфинктера до селезеночного изгиба
Тотальный колит (панколит)	E3	Поражение распространяется проксимальнее селезеночного изгиба, захватывая всю толстую кишку, иногда в сочетании с ретроградным илеитом (вовлечением в воспалительный процесс 10–15 см подвздошной кишки)

Особо следует отметить, что проктосигмоидит включен в понятие левостороннего ЯК, а тотальный колит включает и субтотальное поражение толстой кишки проксимальнее селезеночного изгиба.

Рисунок 1. Протяженность ЯК



Тяжесть течения ЯК

Следует иметь в виду, что понятие «тяжесть» ЯК в российской терминологии соответствует понятию «тяжесть или активность» в англоязычной литературе, при этом оценивается не тяжесть заболевания в целом, а тяжесть текущей атаки. Для правильной формулировки диагноза и определения тактики лечения важна именно

тяжесть текущего обострения (атаки), для чего используются критерии Truelove – Witts, которые легко применять в повседневной клинической практике. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки ЯК (табл. 2).

Таблица 2. Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove – Witts [4, 15]

ПОКАЗАТЕЛЬ	ТЯЖЕСТЬ ТЕКУЩЕГО ОБОСТРЕНИЯ (АТАКИ) ЯК		
	ЛЕГКАЯ	СРЕДНЕТЯЖЕЛАЯ	ТЯЖЕЛАЯ
Частота стула с кровью, раз/сут	< 4	≥ 4, если:	≥ 6, если:
ЧСС, уд/мин	В пределах индивидуальной нормы	≤ 90	> 90 или
Температура, °С	Нормальная	≤ 37,5	> 37,8 или
Гемоглобин, г/л	115	≥ 105	< 105 или
СОЗ, мм/ч	В пределах нормы	≤ 30	> 30
СРБ, мг/л	В пределах нормы	≤ 30	> 30
Контактная ранимость (кровоточивость) слизистой оболочки толстой кишки	Нет	Есть	Есть

При тяжелой атаке ЯК количество критериев к частоте стула с кровью ≥ 6 раз/сут дополнительно коррелирует с прогнозом частоты колэктомии в исходе текущего обострения (табл. 3) [16].

Таблица 3. Частота колэктомии при тяжелой атаке ЯК [16]

КРИТЕРИИ TRUELOVE – WITTS	ЧАСТОТА КОЛЭКТОМИИ В ИСХОДЕ ТЕКУЩЕЙ АТАКИ
Стул с кровью ≥ 6 раз/сут в сочетании с нижеперечисленными критериями: частота пульса > 90 уд/мин; или температура >37,8 °С; или гемоглобин < 10,5 г/дл; или СОЗ > 30 мм/ч	
+1 любой критерий	9%
+2 любых критерия	31%
+3 любых критерия	48%
+4 критерия	45%

В целом оценка тяжести в российских клинических рекомендациях основана на критериях Truelove – Witts, но в них дополнительно включено понятие «сверхтяжелая или крайне тяжелая атака» ЯК (табл. 4), которая характеризуется большой частотой и суточным объемом стула, тяжелой гипопроотеинемией, гипоальбуминемией, безбелковыми отеками (критичным уровнем альбумина, в значительной мере определяющим показания к операции, является величина 26 г/л) и электролитными сдвигами, высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ), прогрессирующей анемией [17–19]. Подходы к лечению такого колита отличаются от обычных. Чаще всего в подобных случаях консервативная терапия неэффективна, и рекомендуется оперативное лечение (колэктомия) в первые дни обострения.

В мировой и российской клинической практике для оценки тяжести атаки ЯК часто используется индекс Мейо, особенно в рамках клинических испытаний и

Таблица 4. Классификация тяжести ЯК в российских клинических рекомендациях [1]

ПОКАЗАТЕЛЬ	ТЯЖЕСТЬ ТЕКУЩЕГО ОБОСТРЕНИЯ (АТАКИ) ЯК			
	ЛЕГКАЯ	СРЕДНЕТЯЖЕЛАЯ	ТЯЖЕЛАЯ	СВЕРХТЯЖЕЛАЯ
Частота стула с кровью, раз/сут	< 4	≥ 4	≥ 6	≥ 10
ЧСС, уд/мин	В пределах индивидуальной нормы	≤ 90	> 90	> 90
Температура тела, °С	Нормальная	≤ 37,5	≥ 38	≥ 38
Гемоглобин, г/л	В пределах нормы	≥ 105	< 105	Прогрессирующее снижение
СОЭ, мм/ч	В пределах нормы	≤ 30	> 30	> 30
СРБ, мг/л	В пределах нормы	≤ 30	> 30	Прогрессирующее повышение
Альбумин, г/л	В пределах нормы	Небольшое снижение	Значимое снижение	≤ 26

научных исследований (*табл. 5*). По этому индексу все параметры оцениваются в баллах от 0 до 3 и определяется их сумма. В настоящее время для оценки активности (тяжести) атаки рекомендуют дополнительно использовать уровень СРБ и фекального кальпротектина (ФК). Большинство специалистов считают, что для оценки тяжести необходимо учитывать все параметры заболевания: клинические, лабораторные, эндоскопические, что нашло отражение в европейском консенсусе и настоящих российских рекомендациях [1, 4, 6].

Таблица 5. Тяжесть атаки по индексу активности ЯК (индекс Мейо)

КРИТЕРИЙ	ИНДЕКС (БАЛЛЫ)			
	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	На 1–2 в день больше обычной	На 3–4 в день больше обычной	На 5 в день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Много крови
Состояние слизистой оболочки	Норма	Минимальная активность (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная активность (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная активность (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Нормальное	Удовлетворительное	Средней тяжести	Тяжелое
Тяжесть атаки ЯК (частичный или неполный индекс Мейо) устанавливается по сумме баллов 4 параметров из таблицы: 0–2 балла – ремиссия (при этом оценка ректального кровотечения и эндоскопической активности слизистой = 0 баллов); 3–5 баллов – легкая атака; 6–9 баллов – среднетяжелая атака; 10–12 баллов – тяжелая атака.				

Используемая в индексе Мейо эндоскопическая шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder приведена в *табл. 6* [20]. Варианты эндоскопической картины представлены на *рис. 2–4*.

Таблица 6. Эндоскопическая активность ЯК (по шкале Schroeder в баллах) и варианты эндоскопической картины

0 БАЛЛОВ	1 БАЛЛ (МИНИМАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ)	2 БАЛЛА (УМЕРЕННАЯ АКТИВНОСТЬ)	3 БАЛЛА (ВЫРАЖЕННАЯ АКТИВНОСТЬ)
Норма или неактивное заболевание / начавшаяся ремиссия	Легкая гиперемия, смазанный сосудистый рисунок. Легкая контактная ранимость	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, умеренная контактная ранимость (кровоточивость), эрозии	Спонтанная ранимость (кровоточивость), язвы

Рисунок 2. Эндоскопическая картина ЯК (шкала Schroeder в баллах)

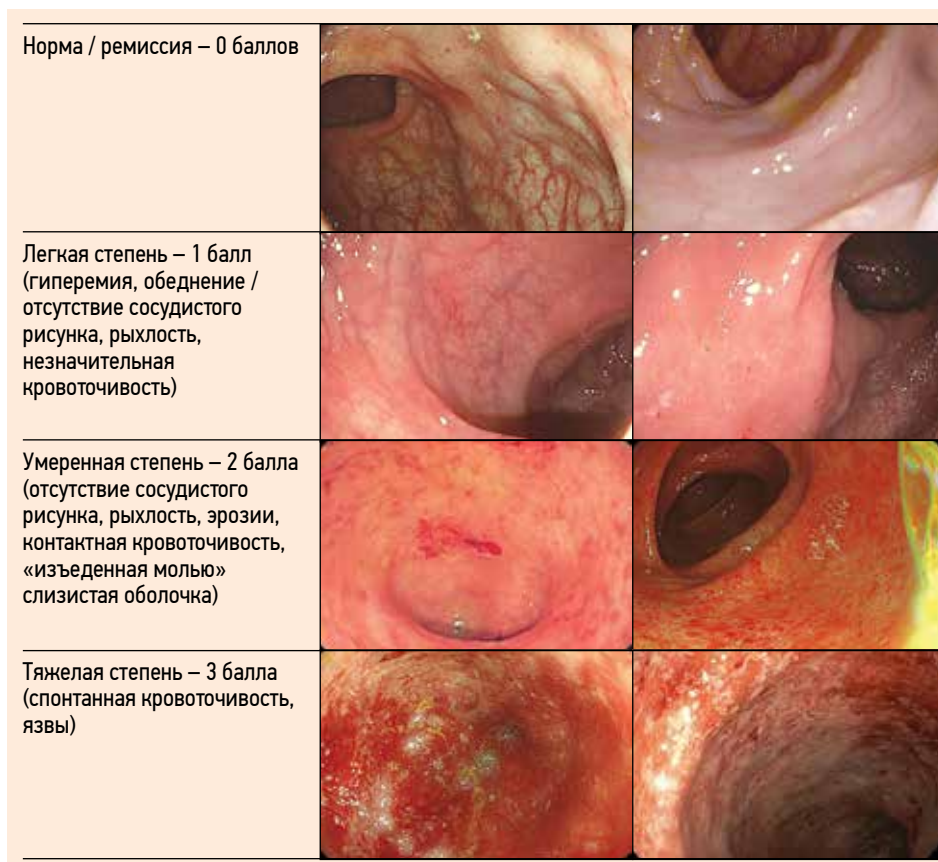
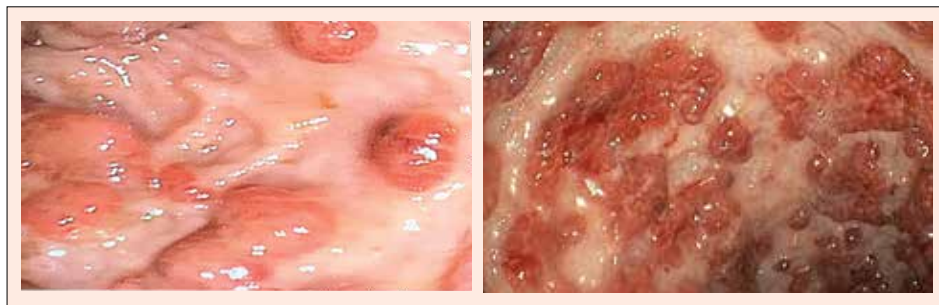


Рисунок 3. Эндоскопическая картина сверхтяжелого ЯК

Обширные язвенные дефекты, занимающие до 80% поверхности слизистой, дно которых представлено мышечным слоем толстой кишки. Видны отдельные сохраненные островки слизистой оболочки полушаровидной формы. Кровоточивости нет, так как слизистая практически отсутствует.



При оценке тяжести следует иметь в виду возможность терминологической путаницы в оценке тяжести атаки и тяжести ЯК в целом. Тяжесть заболевания в целом определяется тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и кишечных осложнений, рефрактерностью к лечению – развитием стероидозависимости/резистентности, отсутствием ответа на иммуносупрессоры и (или) другие препараты, наличием показаний к операции. Необходимость выделения различий между тяжестью атаки и тяжестью заболевания в целом определяется особенностями российского законодательства, в частности, по определению группы инвалидности и другим социальным факторам: оценкой трудоспособности, получением льгот на препараты и др.

Кроме тяжести, протяженности и характера течения заболевания, при ЯК необходимо определять ответ на стероидную терапию, что позволяет в дальнейшем выстроить правильную стратегию лечения. В зависимости от ответа на ГКС выделяют адекватный ответ, стероидозависимость и стероидорезистентность (см. раздел «Терминология», с. 6).

Рисунок 4. Колэктомия. Толстая кишка больного сверхтяжелым язвенным колитом



Клиническая картина ЯК включает четыре клинических синдрома:

- кишечный синдром – типичные кишечные симптомы: кровь в стуле, диарея, тенезмы (*табл. 7*);
- синдром эндотоксемии;
- метаболические расстройства: потеря массы тела, обезвоживание, гипопроteinемия, гипоальбуминемия, гипокалиемия и другие электролитные нарушения;
- системные внекишечные аутоиммунные проявления: артропатии, поражение кожи, афтозный стоматит, поражения глаз, первичный склерозирующий холангит и др.

Таблица 7. Кишечные симптомы у больного ЯК

СИМПТОМ	ЧАСТОТА СИМПТОМА	ОСОБЕННОСТИ СИМПТОМА
Диарея	65%	Преимущественно ночная диарея
Кровь в стуле	95–100%	Количество крови варьируется от прожилок до клинически значимого кровотечения в зависимости от степени эндоскопической активности
Тенезмы	35–40%	Экстренные позывы к дефекации с выделением крови, слизи, гноя, воспалительного экссудата практически без каловых масс. Тенезмы типичны для проктита и отражают активность в слизистой оболочке прямой кишки. Сочетание диареи и тенезмов свидетельствует о распространенном поражении с более высокой активностью в прямой кишке
Запор	Редко	Обычно сочетается с тенезмами. Обусловлен стойким спазмом кишки выше зоны поражения при проктите или проктосигмоидите
Абдоминальная боль	Необязательна	Спастического характера, чаще перед дефекацией

Интенсивность и частота диареи зависят от протяженности воспаления в толстой кишке. Максимально выраженная, часто профузная, диарея со значительным количеством крови характерна для распространенного ЯК с вовлечением в воспалительный процесс восходящей ободочной кишки (тотальный колит), где всасываются вода и электролиты. Чем меньше протяженность поражения, тем менее выражена диарея. При проктитах и проктосигмоидитах диарея отсутствует, в клинической картине преобладают тенезмы. Иногда тенезмы в сочетании с запором возникают при дистально ограниченном поражении. Для ЯК, в отличие от БК, боль в животе нехарактерна. Может быть умеренно выраженный болевой абдоминальный синдром спастического характера, чаще перед стулом.

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

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

Внекишечные системные проявления (ВКП) встречаются в 20–25% случаев ЯК и чаще сопровождают тяжелые формы болезни (табл. 8) [13, 21, 22]. Все ВКП можно разделить на две большие группы: иммуновоспалительного (аутоиммунного) происхождения и обусловленные другими причинами и механизмами, в частности метаболическими нарушениями, длительным воспалительным процессом, нарушением гемокоагуляции. Большинство ВКП являются отражением аутоиммунного компонента в патогенезе ВЗК. При ЯК развиваются мультисистемные иммуновоспалительные ВКП, связанные или не связанные с активностью воспаления в толстой кишке (табл. 8). Связанные с активностью воспаления ВКП возникают парал-

Таблица 8. Возможные иммуновоспалительные внекишечные проявления при ЯК

СИМПТОМ	ВНЕКИШЕЧНЫЕ СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	
	СВЯЗАННЫЕ С АКТИВНОСТЬЮ	НЕ СВЯЗАННЫЕ С АКТИВНОСТЬЮ
Поражение суставов	Артралгии, артриты	Анкилозирующий спондилит, сакроилеит, псориатический артрит
Поражение кожи	Узловатая эритема, гангренозная пиодермия, синдром Свита, гнойный гидраденит (редко)	Псориаз
Поражение слизистых	Афтозный стоматит	
Поражения глаз	Увеит, иридоциклит, эписклерит	
Поражение печени	Аутоиммунный гепатит	Первичный склерозирующий холангит, перихолангит (типичны для ЯК)
Поражение щитовидной железы		Аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз
Поражение других органов и систем	Интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, апластическая анемия, миелодиспластический синдром, саркоидоз, альвеолит, системный васкулит, периферическая полинейропатия, рассеянный склероз и др.	

лельно атаке ЯК и исчезают вместе с ней на фоне лечения. Не связанные с активностью ВКП (коморбидные иммуновоспалительные заболевания) могут проявляться как до, так и после начала ЯК и имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы ЯК – обострения или ремиссии. Такие ВКП часто определяют негативный прогноз болезни. Примерно у 20–25% больных ВЗК, в частности ЯК, манифестирует аутоиммунными ВКП [22]. Это значит, что ВКП могут появиться за несколько месяцев и даже лет до первых кишечных симптомов: узловатая эритема, афтозный стоматит, артралгии, увеиты, псориаз. В подобных случаях ВЗК остается нераспознанным до появления кишечных жалоб. В российской популяции больных ВЗК в целом частота ВКП составляет 38%, а при ЯК – 23% [13].

Чаще всего поражаются костно-суставная система, кожа и слизистые оболочки, глаза, печень. Однако, следует иметь в виду, что в процесс могут быть вовлечены любые органы и системы. Так, по данным метаанализов, у больных ЯК самые высокие риски развития отмечены для анкилозирующего спондилита (2,7–7 раз), псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита [23]. На рис. 5–9 представлены различные ВКП при ВЗК.

К ВКП, обусловленным длительным воспалением и метаболическими нарушениями, относятся: холелитиаз, стеатоз печени, стеатогепатит, тромбоз периферических вен, амилоидоз, остеопороз.

Кишечные осложнения ЯК:

- кишечное кровотечение;
- токсический мегаколон (дилатация ободочной кишки);
- перфорация толстой кишки;
- тромбозы и тромбозболии;
- сепсис;
- рак толстой кишки.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЯК

Однозначных диагностических критериев ЯК не существует. Диагноз ставится на основании комплекса анамнестических и клинических данных, эндоскопической и гистологической картин.

Жалобы и анамнез, физикальный осмотр

При сборе анамнеза следует обращать внимание на частоту и суточный объем стула, наличие крови и других патологических примесей. При многократных дефекациях необходимо уточнить характер стула (диарея или тенезмы), длительность данных симптомов, их частоту и периодичность, наличие и характер абдоминальной боли (УДД 4, УР С) [3, 4, 24]. Необходимо спросить пациента о поездках в южные страны, принимаемых лекарствах (в частности антибиотиках и нестероидных противовоспалительных

Рисунок 5. Внекишечные проявления ЯК (варианты поражения кожи и слизистых)

Синдром Свита



Гангренозная пиодермия

Васкулит



Супаративный (гнойный) гидраденит



Узловатая эритема



Язвенный стоматит



Токсикодермия

Рисунок 6. Внекишечные проявления язвенного колита (псориаз)



*Генерализованный экссудативный
пустулезный псориаз*



*Генерализованный
псориаз*



*Себорейный псориаз
волосистой части головы*

препаратах (НПВП)); учесть курение (УДД 2, УР А) и семейный анамнез воспалительных и злокачественных заболеваний кишечника [4, 25–27]. Пациенты могут предъявлять жалобы на постоянную или периодически возникающую лихорадку, боль в суставах, появление на коже сыпи различного характера и жалобы со стороны других органов и систем, на которые необходимо обращать внимание для выявления ВКП и (или) сужения круга диагностического поиска.

При физикальном обследовании могут быть обнаружены различные проявления ЯК, включая периферические отеки, асцит (вследствие гипопротеинемии), дефицит питания, пальпаторные и перкуторные признаки перфорации или токсической дилатации толстой кишки, а также внекишечные проявления (кожные, суставные, глазные и др.). Всем пациентам с подозрением на ЯК рекомендуется осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки (УДД 5, УР С) [1, 4].

Инструментальные методы

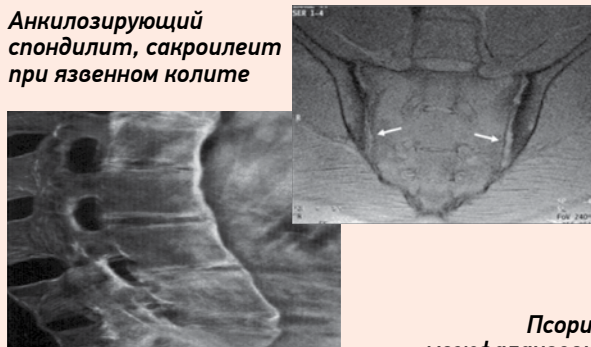
Инструментальная диагностика включает обязательные и дополнительные методы. Диагноз должен быть подтвержден эндоскопически и морфологически. Эндоскопическое исследование является обязательным и считается золотым стандартом диагно-

Рисунок 7. Костно-суставные внекишечные проявления язвенного колита



Двусторонний коксартрит, сакроилеит у пациентки с язвенным колитом. МРТ и 3D-моделирование

Анкилозирующий спондилит, сакроилеит при язвенном колите



Псориаз, псориатический артрит межфаланговых суставов стопы и кисти, лучезапястного сустава, дактилит первого пальца стопы у пациентки с язвенным колитом



стики ЯК [28–30], однако специфичные именно для ЯК эндоскопические признаки отсутствуют. Наиболее характерным является диффузный характер воспаления с четкой границей, которое ограничено слизистой оболочкой, начинается с прямой кишки и распространяется проксимальнее. Эндоскопическую активность ЯК наилучшим образом отражают спонтанная кровоточивость слизистой оболочки или контактная ранимость (выделение крови при контакте с эндоскопом), отсутствие сосудистого рисунка и наличие эрозий и язв (табл. 6, рис. 1–4).

При легком и среднетяжелом ЯК проведение илеоколоноскопии необходимо для оценки активности и протяженности воспаления в толстой кишке [28–30]. При невозможности проведения полноценной колоноскопии для определения протяженности поражения допустимо проведение ирригоскопии, ирригографии (УДД 2, УР В) [1].

Рисунок 8. Внекишечные проявления язвенного колита (варианты поражения глаз: язва роговицы, эписклерит, увеит)

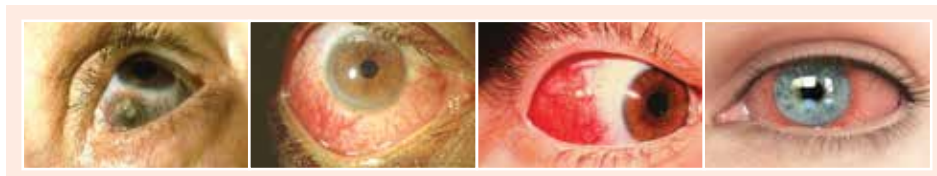
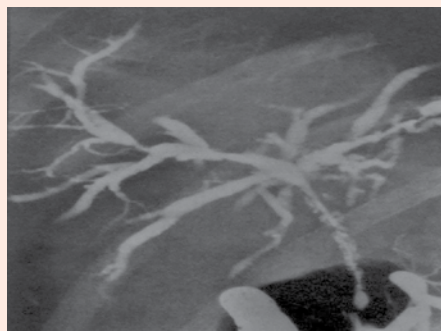
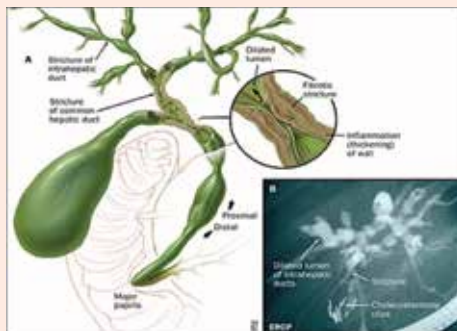


Рисунок 9. Первичный склерозирующий холангит, деформация внутрипеченочных желчных протоков при язвенном колите



ПСХ у пациента 50 лет с ЯК



**Первичный склерозирующий холангит.
Множественная деформация холедоха
и внутрипеченочных желчных
протоков (четкообразные протоки)**

Levine J.S., Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(4):235–241.

При тяжелом ЯК крайне желательно быстрое проведение колоноскопии или сигмо-скопии без подготовки для подтверждения диагноза и оценки активности воспаления (УДД 4, УР С). Обнаружение стойкого сужения кишки на фоне ЯК требует обязательного исключения колоректального рака [27].

Сразу при поступлении в стационар тяжелому пациенту рекомендуется проводить обзорную рентгенографию брюшной полости для исключения токсической дилатации толстой кишки, перфорации или кишечной непроходимости (УДД 4, УР С) [31].

Для дифференциальной диагностики, уточнения характера абдоминальной боли, исключения новообразований целесообразно проведение УЗИ органов брюшной полости (УДД 2, УР А) [1, 3]. В настоящее время в практику входит метод УЗИ брюшной полости с оценкой состояния кишечной стенки, ее толщины, наличия изъязвлений.

Проведение МРТ или РКТ не входит в спектр диагностических методов при ЯК, но их можно использовать для дифференциальной диагностики (УДД 3, УР В).

Гистологическое исследование

Всем пациентам с подозрением на ЯК для верификации диагноза рекомендуется выполнение биопсии слизистой оболочки толстой кишки (УДД 5, УР С) [30].

Гистологическая картина ЯК не имеет строгой специфичности. В биоптатах слизистой оболочки толстой кишки определяются признаки неспецифического иммунного воспаления: густая диффузная воспалительная инфильтрация стромы лимфоцитами и плазматическими клетками с примесью нейтрофилов и эозинофилов, язвы, эрозии, нарушение микроциркуляции. Более характерными признаками ЯК считаются криптиты, крипт-абсцессы и изменение архитектоники желез (изменение их формы, величины, удвоение, разветвленность, разнонаправленность и др.). Вследствие диффузного воспаления уменьшено количество бокаловидных клеток в железах и секреция слизи. Все гистологические признаки воспаления локализуются в слизистой оболочке, не проникая за пределы собственной пластинки (кроме крайне тяжелых форм ЯК).

Пациенты с длительным анамнезом ЯК (более 7–10 лет) и тотальным поражением кишки входят в группу высокого риска развития колоректального рака. В таких случаях при проведении илеоколоноскопии показана хромоэндоскопия и (или) NBI с прицельной биопсией или ступенчатая биопсия из каждого отдела толстой кишки для исключения дисплазии и неоплазии эпителия. Рекомендуемым стандартом забора биопсийного материала является взятие не менее 4 кусочков из всех отделов толстой кишки с неизменной слизистой, из всех выявленных образований и из других визуально подозрительных участков слизистой, а также из неизменных отделов толстой кишки.

Лабораторные методы

Всем пациентам при подозрении на ЯК рекомендуется развернутый общий (клинический) анализ крови для диагностики анемии, сопутствующей патологии, а также определения выраженности эндотоксемического синдрома как лабораторного эквивалента степени активности ЯК (УДД 4, УР С) [1, 3, 4]. В клиническом анализе крови могут быть выявлены анемии (железодефицитная, хронического заболевания или др.), лейкоцитоз с изменением лейкоцитарной формулы (на фоне хронического воспаления или стероидной терапии), тромбоцитоз, увеличение СОЭ [1, 4, 32].

Также всем пациентам рекомендуется проводить биохимический анализ крови для выявления гипопроteinемии, гипоальбуминемии (исследование общего белка, альбумина), электролитных нарушений (уровни калия, кальция, натрия и хлора) [1, 4], исследование функциональных проб печени для исключения сопутствующих печеночных ВКП (АЛТ, АСТ, общий билирубин и его фракции, гамма-ГТП, ЛДГ, щелочная фосфатаза) [33], исследование белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) (УДД 4, УР С) [1, 4, 34, 35].

Учитывая, что обострение ВЗК сопровождается повышенным риском тромбообразования, рекомендуется оценка состояния гемокоагуляции. В активной фазе воспаления в коагулограмме отмечается повышение уровня фибриногена и, возможно, D-димеров. Эти изменения следует рассматривать как факторы, повышающие риск развития тромбозов. Фибриноген рассматривается также как белок острой фазы воспаления наравне с СРБ.

Рекомендуется исследование фекального кальпротектина. Этот метод может быть использован для подтверждения активности воспаления при подозрении на ЯК до проведения эндоскопии и для мониторингирования эффективности лечения.

При остром течении ЯК (при первой атаке), равно как и при рецидиве заболевания, рекомендуется проводить дифференциальную диагностику с острой кишечной инфекцией (УДД 4, УР С) [36].

Обязательно исключение инфекции *Clostridium difficile* (иммунохроматографический или иммуноферментный анализ кала на токсины А и В), цитомегаловирусной инфекции (методом ПЦР в крови и биоптатах слизистой оболочки толстой кишки), глистных инвазий, паразитозов (УДД 4, УР С) [37–39].

Исследование на *Clostridium difficile* и цитомегаловирусную инфекцию рекомендуется также проводить при стероидорезистентности, стероидозависимости и рефрактерности к иммуносупрессорам и генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП) (УДД 4, УР С).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

С целью проведения дифференциального диагноза могут быть использованы дополнительные инструментальные и лабораторные методы.

Дифференциальный диагноз ЯК проводится:

- с БК;
- микроскопическим колитом;
- ишемическим колитом;
- лучевым колитом;
- острыми кишечными инфекциями: дизентерией, сальмонеллезом, кампилобактериозом, иерсиниозом;
- глистными инвазиями и паразитозами;
- инфекцией *Clostridium difficile*;
- цитомегаловирусным колитом;
- туберкулезом кишечника;
- системным васкулитом;
- дивертикулитом.

С целью дифференциальной диагностики и подбора терапии при ЯК с ВКП и коморбидными (полиморбидными) сопутствующими заболеваниями необходим мультидисциплинарный подход. Может потребоваться консультация ревматолога (артропатии, сакроилеит и др.), дерматолога (узловатая эритема, гангренозная пиодермия), окулиста (увеит и др.), психотерапевта или медицинского психолога (невроз, планируемая операция с наличием стомы и т. п.), эндокринолога (стероидный сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность), акушера-гинеколога (беременность или ее планирование) и других специалистов.

ЛЕЧЕНИЕ ЯК

Лечебные мероприятия при ЯК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации. Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется рядом критериев [40, 41]:

- тяжестью атаки;
- протяженностью поражения в толстой кишке;
- наличием факторов негативного прогноза ЯК;
- наличием ВКП;
- длительностью заболевания;
- эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии;
- риском развития осложнений.

Цели лечения

Глобально целями терапии ЯК являются достижение и поддержание долговременной бесстероидной клинико-эндоскопической ремиссии – прекращение приема ГКС в течение 12 нед. после начала терапии, профилактика осложнений, уменьшение частоты госпитализаций, снижение риска операций и колоректального рака, улучшение качества жизни пациентов [41, 42].

С точки зрения ежедневной клинической практики цели лечения ЯК в настоящее время определены стратегией treat-to-target (T2T), что означает «лечение до достижения цели». Стратегия разработана Международной организацией по изучению ВЗК (The International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases – IOIBD) и принята медицинским сообществом во всем мире, в том числе в РФ. Эта концепция направлена на достижение долгосрочного эффекта лечения, снижение риска осложнений и инвалидизации у пациентов с хроническими заболеваниями [43, 44]. В рамках стратегии предусматривается проведение непрерывного мониторинга эффективности лечения (табл. 9).

В соответствии со стратегией T2T при ЯК первоочередной целью терапии должно быть полное купирование клинических симптомов (отсутствие крови в стуле и его нормализация), о которых сообщает сам пациент (критерии PRO) и которые подтверждает врач. Обязательно достижение эндоскопической ремиссии. Эндоскопическая оценка должна быть выполнена в интервале от 3 до 6 мес. после старта терапии. При эндоскопическом мониторинге следует иметь в виду, что эндоскопическая ремиссия может отставать от клинической на 4–6 нед., поэтому раньше, чем через 3 мес. эндоскопию проводить нецелесообразно, а вопрос о смене препаратов и эскалации лечения решается индивидуально. Значимой целью являются отказ от ГКС и поддержание клинико-эндоскопической ремиссии без них. Гистологическая ремиссия в T2T пока не обозначается как основная задача из-за недостатка доказательной базы, но может быть дополнительной целью. Нормализация уровня биологических маркеров (СРБ, ФК) также пока не является самостоятельной целью, но рекомендуется для мониторинга эффективности лечения как дополнительный показатель.

Таблица 9. Рекомендации treat-to-target при ЯК [43]

цель	критерий	шкала оценки
Клиническая ремиссия	Исчезновение клинических симптомов: отсутствие крови в стуле и нормализация стула	Критерии PRO (patient reported outcomes), т. е. результаты эффективности лечения, сообщаемые самим пациентом
Эндоскопическая ремиссия	Отсутствие язв, исчезновение спонтанной кровоточивости	Эндоскопический индекс Мейо: 0 – оптимальная цель, 1 – минимальная цель
Мониторинг	Эндоскопическая оценка должна быть выполнена в интервале от 3 до 6 мес. после начала терапии у пациента с симптомами	
Отмена стероидов	Поддержание бесстероидной ремиссии	
Гистологическая ремиссия	Целесообразность достижения гистологической ремиссии имеет пока низкий уровень доказательности	Может быть дополнительной, но не основной целью
Нормализация уровня биологических маркеров (СРБ и ФК)	Является дополнительной целью. Отсутствие достижения их нормальных уровней является показанием для эндоскопии независимо от исчезновения симптомов	Маркеры целесообразны для регулярного мониторинга эффективности лечения

Характеристика лекарственных препаратов

Базисные средства для лечения ЯК включают четыре группы лекарственных препаратов: препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), ГКС, иммуносупрессоры (ИС), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и малые молекулы – ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб).

Препараты 5-АСК. Препараты 5-АСК (сульфасалазин и месалазин) используются в лечении легких и среднетяжелых форм ЯК для индукции и поддержания ремиссии. Основной механизм действия 5-АСК заключается в ингибировании циклооксигеназного и липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и подавлении синтеза активных липидных медиаторов воспаления, главным образом лейкотриенов (прежде всего, лейкотриена В₄). Кроме того, 5-АСК подавляет синтез провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α, продукцию антител В-лимфоцитами, нейтрализует свободные кислородные радикалы.

Первым препаратом 5-АСК был сульфасалазин, синтезированный в 1946 г. Он представляет собой 5-АСК, соединенную азотистой связью с сульфаниламидом (сульфапиридином). Сульфапиридин является инертной частью молекулы, препятствует всасыванию препарата в тощей кишке и служит фактически переносчиком 5-АСК в тол-

стую кишку. Связь между 5-АСК и сульфапиридином расщепляется в подвздошной и толстой кишках под влиянием бактериальных ферментов (азоредуктаз), где освободившаяся 5-АСК оказывает свое противовоспалительное действие, блокируя синтез медиаторов воспаления в слизистой оболочке толстой кишки. Свободная 5-АСК лишь на 20–30% всасывается из толстой кишки, поэтому ее системное действие очень незначительно. Основная часть препарата остается в просвете кишки и в кишечном эпителии в частично ацетилированной форме. Таким образом, высвободившаяся из сульфасалазина 5-АСК оказывает, главным образом, местное противовоспалительное действие. При достаточной эффективности сульфасалазин токсичен и обладает широким спектром побочных реакций, среди которых: лейкопения с агранулоцитозом, токсико-аллергические кожные проявления, нарушение функции почек, панкреатит, олигоспермия и др. Эти реакции встречаются у 15–20% больных. Развитие побочных эффектов связано с сульфаниламидной частью препарата, поскольку сульфапиридин почти полностью всасывается из толстой кишки и метаболизируется в печени. Проблема токсичности, как известно, была решена созданием препаратов 5-АСК без сульфапиридина в молекуле (месалазин). Препараты месалазина не уступают сульфасалазину по эффективности, но лишены его побочных эффектов. Длительное время наибольшее распространение как за рубежом, так и в России имели препараты таблетированного месалазина, сходные по механизму действия и эффективности, но различающиеся характером энтеросолюбильного покрытия (L- или S-эудрагитное или этилцеллюлозное) и, соответственно, местом и скоростью высвобождения 5-АСК в кишечнике. Существует четкая корреляция между внутрипросветной концентрацией 5-АСК и клинической эффективностью препарата, поэтому локализацию поражения следует учитывать при назначении 5-АСК. Растворение L-эудрагитного энтеросолюбильного покрытия и S-эудрагитного покрытия зависит от pH в просвете кишки. Растворение их начинается при определенных значениях (pH = 6–7 соответственно) в терминальном отделе подвздошной кишки и в проксимальных отделах толстой кишки, где и достигается максимальная лечебная концентрация 5-АСК. От этих форм отличаются препараты месалазина, имеющие этилцеллюлозное покрытие. Растворение этилцеллюлозной оболочки не зависит от уровня pH в кишечнике и начинается с двенадцатиперстной кишки, обеспечивая медленное, постепенное и равномерное высвобождение 5-АСК на всем протяжении тонкой кишки и в проксимальных отделах толстой кишки. Все указанные препараты используются для лечения распространенного легкого и среднетяжелого ЯК, обеспечивая в просвете кишки эффективную концентрацию 5-АСК. Однако, таблетированные препараты недостаточно эффективны при лечении левостороннего и, тем более, дистального ЯК (проктита), поскольку концентрация активного вещества в толстой кишке снижается в каудальном направлении. В нисходящую и сигмовидную кишки попадает минимальная часть 5-АСК, а в прямой кишке ее практически нет. Для лечения ЯК с поражением прямой кишки и левостороннего колита (включая проктосигмоидит) существуют лекарственные формы месалазина в виде клизм, пен и свечей. Часто для повышения эффективности лечения необходима комбинация перорального приема месалазина и его ректального введения. Такое лечение достаточно дорого, технически неудобно для пациентов,

поэтому приверженность к лечению снижается и терапевтический эффект не всегда достигается. Пациенты, не приверженные к терапии 5-АСК, имеют более высокий риск рецидива.

В настоящее время появились новые формы месалазина с медленным высвобождением активного вещества: месалазин в микрогранулах и мультиматриксный месалазин (месалазин ММХ) [45–47]. Эти препараты принципиально отличаются от таблетированных не только структурой лекарственных форм, но по другим параметрам: при приеме внутрь равномерное высвобождение препарата происходит по всей длине толстой кишки, включая прямую, что доказано скинтиграфическими исследованиями [48]. Концентрация 5-АСК постоянна во всех отделах ободочной кишки и почти не снижается в направлении ануса. Достаточная концентрация 5-АСК в дистальных отделах кишки при пероральном приеме теоретически позволяет отказаться от использования клизм или суппозиторий с месалазином, что значительно повышает приверженность к лечению. В одном из исследований было показано, что однократная пероральная доза месалазина ММХ также эффективна для достижения ремиссии, как клизмы с 5-АСК при левостороннем ЯК [49]. Следует, однако, отметить, что возможность отказа от ректальных форм продемонстрирована у ряда больных в реальной клинической практике, но доказательная база для этих случаев недостаточна, и нужны полноценные клинические исследования.

Контролируемые исследования гранулированных препаратов и месалазина ММХ продемонстрировали одинаковую эффективность суточной дозы при однократном или двукратном приеме [45–47]. Было показано, что 80% больных ЯК регулярно принимали препарат однократно для поддержания ремиссии в течение 12 месяцев. Возможность выбора пациентом однократного утреннего приема полной дозы существенно повышает приверженность к лечению и, соответственно, его эффективность.

Поскольку месалазин используется для лечения ЯК уже много лет и на фармацевтическом рынке имеется много разных препаратов месалазина с доказанной эффективностью, то возникает вопрос: какой же все-таки препарат предпочесть с учетом многих факторов, включая стоимость. Позиция мирового гастроэнтерологического сообщества по этому вопросу, выработанная экспертами разных стран, отражена в Европейском консенсусе по диагностике и лечению ЯК, в других зарубежных консенсусах, в российских клинических рекомендациях [1, 50]. В соответствии с этой позицией, основанной на анализе контролируемых исследований, достоверной разницы в эффективности между разными пероральными месалазинами при лечении активного распространенного (тотального и левостороннего) ЯК нет. Тем не менее, для индивидуализации лечения следует учитывать уровень высвобождения месалазина в кишечнике и протяженность поражения. Основными критериями выбора препаратов месалазина при равной эффективности являются кратность приема в сутки, стоимость, доступность и рекомендации национальных руководств. Для поддерживающей противорецидивной терапии месалазин рекомендуется использовать длительно, не менее двух лет после достижения клинико-эндоскопической ремиссии, или постоянно [50]. Зарегистрированные в РФ препараты месалазина приведены в *табл. 10*.

Таблица 10. Особенности препаратов месалазина для приема внутрь

ФОРМА ВЫПУСКА	СТРУКТУРА ПОКРЫТИЯ	КРАТНОСТЬ ПРИЕМА В ДЕНЬ	ХАРАКТЕР РАСПРЕДЕЛЕНИЯ	ИНДУКЦИОННАЯ ДОЗА (Г/СУТ) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ	ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА (Г/СУТ)
Таблетки 500 мг	Эудрагит L	3	pH = 6, толстая кишка	3,0–4,0	2,0
Таблетки 400 мг	Эудрагит S	3	pH = 7, толстая кишка	2,4–3,6	2,4
Таблетки 400 мг	Эудрагит L + S	3	pH = 6–7, толстая кишка	2,4–3,6	2,4
Таблетки 500 мг	Этилцеллюлоза	1–2	pH независимое, пролонгированное, двенадцатиперстная кишка – толстая кишка	3,0–4,0	2,0
Гранулы 1 г в виде саше	Эудрагит L	1–2	pH = 6, пролонгированное, толстая кишка	3,0–4,0	2,0
Гранулы 1 г в виде саше	Этилцеллюлоза	1–2	pH-независимое, пролонгированное, двенадцатиперстная кишка – толстая кишка	3,0–4,0	2,0
Таблетки 1,2 г	Мультима-трикское (ММХ)	1–2	pH = 7, пролонгированное, толстая и прямая кишки	2,4–4,8	2,4

Топические ГКС. При легком и среднетяжелом течении распространенного ЯК в случае неэффективности месалазина рекомендуется топический ГКС: будесонид с мультима-трикской структурой (будесонид ММХ), сходный по структуре с месалазином ММХ [51, 52]. Преимуществами топического стероида являются низкая всасываемость из кишки и отсутствие побочных эффектов, свойственных системным ГКС. Будесонид ММХ начинает действовать в проксимальных отделах толстой кишки и равномерно распределяется по всей длине ободочной кишки, включая прямую, что создает достаточную лечебную концентрацию препарата во всех отделах. При тяжелых формах ЯК препарат малоэффективен.

Для ректального введения существует будесонид в виде ректальной пены (аэрозольный баллончик). Одна доза соответствует 2 мг препарата.

Системные ГКС. При тяжелом течении ЯК или легком и среднетяжелом течении ЯК в случаях неэффективности месалазина и будесонида ММХ рекомендуется назначение системных ГКС: преднизолона или его аналогов в эквивалентных преднизолону дозах (табл. 11) [1]. Важно помнить, что длительность приема системных ГКС не должна превышать 12 нед. Назначение повторных курсов ГКС крайне нежелательно. Для поддерживающей терапии ни топические, ни системные ГКС не используются. После первого курса ГКС при легком и среднетяжелом ЯК в случае достижения ремиссии допустим переход на месалазин, причем терапевтическая доза месалазина назначается при снижении дозы ГКС до 30–40 мг, дальнейшее снижение стероидов до полной отмены проводится на фоне терапевтической дозы месалазина, затем назначается поддерживающая доза месалазина на длительный срок – 2–4 года.

Таблица 11. Эквивалентность доз системных ГКС [1]

ПРЕПАРАТ	ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ (t _{1/2}), ч	ЭКВИВАЛЕНТНАЯ ДОЗА, МГ
Кортизол (гидрокортизон)	8–12	20
Преднизон	12–36	5
Метилпреднизолон	12–36	4

Иммуносупрессоры. Среди ИС препаратами выбора для лечения ЯК являются тиопурины (азатиоприн (АЗА) и меркаптопурин (МП)). Больным, получающим топические или системные ГКС, после достижения клинико-эндоскопической ремиссии необходимо проводить поддерживающую противорецидивную терапию. Как правило, пациенты, нуждающиеся в ГКС, не удерживают ремиссию на месалазине. Поскольку ГКС не пригодны для поддержания ремиссии, то рекомендуется назначать ГКС одновременно с АЗА/МП уже при первом курсе ГКС, а тем более при рецидиве ЯК. В такой ситуации тиопурины будут использоваться как препараты для поддерживающей терапии. Одновременное назначение двух препаратов необходимо, так как АЗА/МП имеют длительный кумулятивный эффект и начинают действовать через 12–14 нед., т. е. их действие начнется только к моменту отмены ГКС. Длительность противорецидивной терапии тиопуринами составляет 2–4 года и более при отсутствии побочных эффектов.

Генно-инженерные биологические препараты и малые молекулы. У больных с атакой ЯК средней тяжести при отсутствии эффекта от ГКС в течение 4 нед. констатируется стероидорезистентность. При тяжелой атаке ЯК факт стероидорезистентности устанавливается в течение первых 3–7 дней от начала лечения. Это является показанием к терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или малыми молекулами. Аналогично, показанием для назначения ГИБП является стероидозависимость. Лечение всеми ГИБП начинают с индукционного курса в дозах, соответствующих инструкции по применению.

Для ЯК зарегистрировано несколько классов ГИБП:

- ингибиторы фактора некроза опухолей альфа (иФНО-α) – инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб;
- блокатор интегрин $\alpha 4\beta 7$ – ведолизумаб;
- ингибитор интерлейкинов 12/23 – устекинумаб.

Ингибиторы ФНО-α. Препараты этой группы представляют собой химерные (инфликсимаб), гуманизированные (цертолизумаб пэгол – только для БК) или полностью человеческие (адалимумаб, голимумаб) моноклональные антитела, блокирующие действие ФНО-α, одного из ключевых цитокинов в воспалительном каскаде при иммуноопосредованных заболеваниях, в том числе при ЯК. Благодаря широкому распространению ФНО-α в организме этот класс ГИБП обладает системным действием на различные ткани, что позволяет использовать эти препараты не только при одном аутоиммунном заболевании, но при широком спектре ВКП и коморбидных состояний.

Для повышения эффективности лечения инфликсимаб рекомендуется комбинировать с ИС (АЗА по 2–2,5 мг/кг или 6-МП по 1,5 мг/кг). Для адалимумаба, голимумаба такая комбинация не требуется, так как ее эффективность не доказана. Тем не менее, целесообразность назначения тиопуринов в сочетании с указанными препаратами определяется лечащим врачом индивидуально для каждого пациента.

В настоящее время зарегистрированы биосимиляры (биоаналоги) анти-ФНО-α (инфликсимаба и адалимумаба), схожие с оригинальными биологическими препаратами по эффективности и безопасности, однако их полная взаимозаменяемость с оригинальными препаратами в настоящее время не доказана. Также, нет убедительных доказательств безопасности и эффективности чередования оригинальных препаратов и биоаналогов у пациентов с ВЗК, т. е. переключения с оригинального препарата на биоаналоги и обратно. В настоящее время не рекомендуется переключать пациентов с оригинального препарата на биосимилар более одного раза.

Ингибитор интегрин $\alpha 4\beta 7$ – ведолизумаб. В отличие от иФНО-α, этот препарат обладает селективным действием на кишечник и большей безопасностью в отношении развития туберкулеза и оппортунистических инфекций. Препарат представляет собой моноклональные антитела к интегрину $\alpha 4\beta 7$, который экспрессирован на активированных лимфоцитах, проникающих из кровотока в стенку кишки, за счет чего увеличивается плотность воспалительной инфильтрации в слизистой оболочке при ЯК. Механизм действия ведолизумаба обусловлен блокадой этих интегринов, что препятствует миграции лимфоцитов в слизистую оболочку. Этот механизм реализуется преимущественно на уровне кишечника, т. е. ведолизумаб является препаратом селективного действия в этой зоне. Следует учитывать, что ведолизумаб более эффективен в первой линии биологической терапии у пациентов со стероидозависимостью/резистентностью и у пациентов, не ответивших на ИС.

Блокатор интерлейкинов 12/23 – устекинумаб. Этот препарат представляет собой моноклональные антитела, блокирующие интерлейкины 12/23 в регионарных лимфоузлах, и препятствует дальнейшему прохождению воспалительных сигналов на эффекторные Т-лимфоциты. Он обладает высокой эффективностью как при ЯК, так и при БК. Препарат зарегистрирован также для лечения псориаза и псориатического артрита, эф-

фективен у больных ВЗК в сочетании с этими заболеваниями и при большинстве ВКП, связанных с активностью воспаления в кишке: периферических артропатиях, кожных проявлениях. Устекинумаб не эффективен при аксиальной форме анкилозирующего спондилита. При ЯК на фоне устекинумаба в большинстве случаев достигается клинико-эндоскопическая ремиссия и обсуждается возможность достижения гистологической ремиссии. Препарат имеет благоприятный профиль безопасности в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Наравне с ведолизумабом в настоящее время считается самым безопасным препаратом. Устекинумаб одинаково эффективен как у бионаивных пациентов с ВЗК, так и у пациентов, ранее принимавших иФНО-α, поэтому может быть рекомендован в первой, второй и последующих линиях биологической терапии, что отражено в международных и российских рекомендациях [1, 53–55].

При эффективности индукционного курса ГИБП поддерживающая терапия проводится ими же в соответствии с инструкцией по применению в течение как минимум 2 лет (для инфликсимаба возможна комбинация с АЗА/6-МП при отсутствии побочных эффектов). В настоящее время нет четких рекомендаций по длительности применения биологической терапии. В большинстве стран лечение проводят в течение многих лет. Ранняя отмена препаратов, как правило, приводит к рецидиву ЯК в короткие сроки. При невозможности пролонгированного использования ГИБП поддерживающая терапия проводится только тиопуринами. В случае непереносимости тиопуринов может применяться монотерапия биологическими препаратами.

Следует иметь в виду, что на любой из ГИБП с течением времени может развиваться вторичная потеря ответа. В этих случаях рекомендуется, прежде всего, эскалация схемы лечения тем же препаратом. Эскалация предусматривает сокращение промежутков между введениями ГИБП или увеличение дозы препарата. Тактика эскалации зависит от конкретного препарата и указана в инструкции по применению. В случае отсутствия эффекта при оптимизации схемы терапии допустимо перейти на другой препарат в рамках того же класса (например, с инфликсимаба на адалимумаб или голимумаб, или наоборот). Однако, переход с препарата на препарат в рамках одного класса далеко не всегда дает положительные результаты и уменьшает возможность маневра в перспективе, так как все иФНО-α более эффективны в качестве препаратов первой линии [55]. Более целесообразно перейти на лечение препаратом другого класса (на ведолизумаб, устекинумаб, тофацитиниб).

Тофацитиниб. Еще одна возможность преодоления стероидорезистентности/стероидозависимости появилась недавно в связи с регистрацией нового препарата – тофацитиниба – ингибитора янус-киназ. Эта так называемая «малая молекула» относится к группе синтетических ИС. Тофацитиниб блокирует внутриклеточные янус-киназы, которые стимулируют синтез целого ряда цитокинов (интерлейкинов), участвующих в развитии воспаления в кишке. Блокада янус-киназ приводит к ингибированию влияния этих цитокинов и купированию воспалительного процесса. Тофацитиниб по эффективности не уступает ГИБП. Препарат принимается перорально, что является большим преимуществом и повышает приверженность к лечению. Тофацитиниб действует быстро, клиническое улучшение заметно уже через 3 дня, однако, необходимо пролонгированное лечение до достижения клинико-эндоскопической ремиссии и отказа от ГКС.

Курс лечения включает индукционную фазу и поддерживающую терапию в соответствии с инструкцией. Тофацитиниб рекомендуется для длительного приема; так же как и ГИБП, его назначают не только при стероидрезистентности/стероидозависимости, но и при неэффективности ИС и ГИБП. Препарат одинаково эффективен у бионаивных пациентов и у больных, потерявших ответ на ингибиторы ФНО-α.

Ниже приведены традиционные схемы лечения дистального и распространенного ЯК разной степени тяжести, которые включены в российские клинические рекомендации 2020 г.

Проктит. Легкая и среднетяжелая атака

Больным ЯК в форме проктита рекомендовано ректальное введение препаратов (УДД 5, УР С) [1, 53]. Целесообразно назначение суппозиторий с месалазином 1,0–2,0 г/сут или ректальной пены месалазина 1–2 г/сут [56, 57]. Терапевтический ответ оценивается через 2 нед. [56], при положительном ответе длительность индукционного курса составляет 6–8 нед. При неэффективности лечения ректальными формами месалазина рекомендуется назначение ректальных форм ГКС: будесонид в виде пены 2 мг/сут (УДД 2, УР С) [58–60] или суппозитории с преднизолоном 10 мг (*ex tempore*) 2 раза в сутки с оценкой ответа через 2 нед. При отсутствии эффекта используется комбинация месалазина в суппозиториях 1 г и перорального месалазина 2–3 г или комбинация перорального месалазина и ректальных форм стероидов (УДД 2, УР А) [61]. Важно помнить, что пероральный прием месалазина в виде монотерапии для лечения проктита неэффективен. При достижении клинико-эндоскопической ремиссии поддерживающая терапия проводится месалазином в суппозиториях 1–2 г 3 раза в неделю (или месалазином в виде ректальной пены в том же режиме дозирования) в виде монотерапии или в комбинации с месалазином внутрь 1,5–2 г не менее 2 лет (УДД 2, УР В) [58, 61, 62].

При рефрактерных формах проктита и неэффективности указанных комбинаций для достижения ремиссии рекомендуется назначение системных ГКС (УДД 5, УР С), эквивалентной преднизолону 0,5–0,75 мг/кг массы тела [58, 60].

В случае рецидива проктита, требующего повторного назначения системных ГКС, рекомендуется комбинация ГКС с тиапуринами (АЗА или МП) (УДД 1, УР А) [58, 63]. АЗА назначается по 2–2,5 мг/кг, а МП – по 1,5 мг/кг [63, 64]. Местная терапия (ректальная пена будесонида 2 мг/сут или суппозитории с преднизолоном 10 мг (*ex tempore*) 1–2 раза в сутки) может быть продолжена.

При достижении ремиссии, индуцированной ГКС, поддерживающая доза тиапуринов такая же, как терапевтическая (2–2,5 мг/кг для АЗА и 1,5 мг/кг для МП), длительность такого лечения составляет не менее 2 лет для удержания долгосрочной ремиссии (УДД 1, УР А) [63, 64].

Проктит. Тяжелая атака

Тяжелое течение язвенного проктита встречается крайне редко. Таким пациентам рекомендуются системные ГКС внутривенно в дозе, эквивалентной преднизолону: 1–2 мг/кг массы тела в сутки в комбинации с местной терапией месалазином (суппозитории, рек-

тальная пена), или ректальное введение ГКС в дозах, указанных для легкого и среднетяжелого проктита (УДД 5, УР С) [58, 60].

При первой атаке в случае достижения полной ремиссии на ГКС поддерживающая терапия может проводиться ректальными формами препаратов месалазина в виде монотерапии или в комбинации с пероральным месалазином, так же как при легком и среднетяжелом проктите (УДД 1, УР А) [57, 58, 61, 65, 66]. При рецидиве, требующем повторного назначения ГКС (системных или топических), одновременно с ГКС необходимо назначать АЗА/МП аналогично схемам, указанным выше. Поддерживающая противорецидивная терапия проводится тиопуринами по тем же схемам и той же длительности (УДД 5, УР С) [63] (*рис. 10*).

Для лечения левостороннего и тотального ЯК легкого течения как при первой атаке, так и при рецидиве используется пероральный месалазин 3 г/сут (или сульфасалазин 4 г/сут) в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности) (УР А, УДД 1) [58, 60–62]. Эффективность лечения оценивается через 2–3 нед. При положительной клинической динамике длительность индукционного курса составляет 6–8 нед. При отсутствии эффекта от такой комбинированной терапии рекомендуется назначение ректальных форм ГКС (УР А, УДД 2) [67, 68]: ректальной пены будесонида 2 мг/сут или суспензии гидрокортизона 125–250 мг 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения [69, 70].

В случае достижения клинико-эндоскопической ремиссии поддерживающая терапия проводится месалазином в дозе не менее 2 г/сут внутрь (УР А, УДД 1) [71], при необходимости в сочетании с месалазином в клизмах 2 г 2–3 раза в неделю (*терапия выходного дня*) [72]. Допустимо назначение сульфасалазина 3 г вместо месалазина.

При отсутствии ответа на терапию пероральными препаратами 5-АСК в сочетании с любым вариантом ректального лечения для индукции ремиссии рекомендуется назначение топических ГКС (будесонид ММХ, таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением) или системных ГКС (УР В, УДД 3) [73]. Будесонид ММХ назначают в дозе 9 мг/сут на 8–10 нед., затем проводится снижение дозы через день в течение 2 нед. до полной отмены [51, 52]. Системные ГКС при легком упорном течении ЯК назначают в дозе, эквивалентной преднизолону: 0,75 мг/кг массы тела длительностью не более 12 нед. Снижение дозы системных ГКС производится по 5 мг в 5–7 дней до полной отмены (*рис. 11*).

Лечение левостороннего и тотального ЯК средней тяжести также начинается с месалазина, но в большей дозе – 4–4,8 г/сут (используется максимальная доза в соответствии с инструкцией по применению), однократно или дробно (в зависимости от выбранного препарата). Рекомендуется комбинация с месалазином в клизмах 4 г/сут (УР А, УДД 1) [58, 65, 66] или с будесонидом в виде ректальной пены 2 мг/сут (УР А, УДД 2) [67, 68] или с ректальным введением суспензии гидрокортизона 125–250 мг 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения [69, 70].

Клинический ответ оценивается через 2–3 нед. При улучшении клинической симптоматики и положительной лабораторной динамике терапия продолжается 6–8 нед. с

последующим переходом на длительный прием поддерживающей дозы месалазина 2–2,4 г (в зависимости от дозы препарата в таблетке или капсуле) 1–2 раза в день в комбинации с ректальным введением (клизмы с месалазином 2–4 г 2 раза в нед.) [65, 74–77]. В целом поддерживающее лечение проводится так же, как при легком течении заболевания (УР А, УДД 1). Допустимо назначение сульфасалазина 2 г/сут вместо месалазина [78].

При неэффективности препаратов 5-АСК и отсутствии системных признаков воспаления следующим этапом рекомендуется назначение топических ГКС (будесонид ММХ, таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением) [79–81] (УР А, УДД 2). Будесонид ММХ назначают в дозе 9 мг/сут на 8–10 нед., затем проводится снижение дозы через день в течение 2 нед. до полной отмены.

В случае неэффективности 5-АСК и при признаках системного воспаления рекомендуется назначение системных ГКС [58] (УР А, УДД 2). При среднетяжелом течении ЯК системные ГКС назначают в дозе, эквивалентной дозе преднизолона 1 мг/кг/сут длительностью не более 12 нед. Снижение дозы системных ГКС производится по 5 мг в 5–7 дней до полной отмены.

В случае рецидива заболевания в течение года, требующего повторного назначения ГКС, для индукции ремиссии рекомендуется повторный курс комбинировать с АЗА 2,0–2,5 мг/кг или МП 1,5 мг/кг [63, 82] (УР А, УДД 2). При достижении ремиссии поддерживающая противорецидивная терапия проводится теми же дозами тиопуринов: АЗА 2,0–2,5 мг/кг/сут или МП 1,5 мг/кг длительностью не менее 2 лет [63, 82] (УР А, УДД 2).

В случае развития стероидорезистентности/зависимости пациентам со среднетяжелым ЯК рекомендуется назначение ГИБП (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб, устекинумаб) или тофацитиниба, начиная с индукционного курса, в дозах, соответствующих инструкции по применению [83–87] (УР А, УДД 2). Все указанные препараты могут применяться как в первой, так и во второй линии терапии [58]. При назначении инфликсимаба для повышения эффективности лечения рекомендуется комбинировать его с тиопуринами в стандартных дозах [63, 88] (УР А, УДД 2). Для других ГИБП эффективность комбинации с ИС не доказана. Не рекомендуется совместное применение АЗА и тофацитиниба.

Пациентам, достигшим клинического ответа или ремиссии после индукционного курса ГИБП или тофацитиниба, рекомендуется проводить противорецидивную терапию для поддержания ремиссии тем же препаратом в соответствии с инструкцией по применению в течение как минимум 2 лет [83–87] (УР А, УДД 2).

В случае первичной неэффективности любого ингибитора ФНО-α для индукции и достижения ремиссии рекомендуется смена терапии на ведолизумаб, тофацитиниб или устекинумаб [87, 89, 90] (УР С, УДД 5) в комбинации с ГКС или без них.

В случае потери ответа (вторичная неэффективность) на терапию препаратами из группы анти-ФНО-α (обострение ЯК на фоне ранее достигнутой ремиссии/улучшения) возможна оптимизация терапии несколькими путями [83–87, 90, 91] (УР С, УДД 2):

- увеличение дозы первоначального препарата (для инфликсимаба – до 10 мг/кг каждые 8 нед., для голимумаба – до 100 мг каждые 4 нед., для адалимумаба – до 80 мг каждые 2 нед.) и (или) сокращение интервалов между введениями стандартной или

увеличенной дозы (для инфликсимаба – до 4–6 нед., для адалимумаба – введение каждую неделю);

- альтернативным вариантом является переход на препараты другого механизма действия: ведолизумаб, тофацитиниб или устекинумаб;
- возможна смена на другой анти-ФНО- α , но эффективность такой схемы ниже, чем при переходе на препараты других классов.

При использовании ведолизумаба в стандартной дозе 300 мг каждые 8 нед. в качестве терапии первой линии ГИБП при потере ответа на него рекомендуются сокращения интервалов между введениями до 4 нед. или смена на биологический препарат другого класса [92] (УР С, УДД 4).

При потере ответа на тофацитиниб в стандартной дозе 10 мг в день предусмотрена оптимизация терапии с увеличением дозы до 20 мг в день [93] (УР С, УДД 4). Доказательная база для возможности перехода с тофацитиниба на ГИБП пока недостаточна. В этом случае переход на препарат другого класса возможен, но остается на усмотрение лечащего врача.

Длительность биологической терапии также определяется лечащим врачом. В большинстве стран лечение проводят в течение многих лет или пожизненно. Отмена препаратов даже в случае стойкой ремиссии, как правило, приводит к рецидиву ЯК в короткие сроки. При невозможности пролонгированного применения ГИБП поддерживающая терапия проводится только ИС (АЗА или МП). В случае возникновения рецидива на фоне поддерживающей терапии тиапуринами или их непереносимости рекомендуются ГИБП (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб или устекинумаб), а также тофацитиниб (с отменой тиапуринов согласно инструкции по применению) [83–87, 90] (УР А, УДД 2). Любой из указанных препаратов может назначаться в качестве первой линии терапии (рис. 11).

Тяжелая атака ЯК любой протяженности

Тяжелая атака может возникать как первое проявление ЯК или как рецидив заболевания. Больного необходимо госпитализировать. В стационаре проводится срочная обзорная рентгенография брюшной полости для исключения осложнений: токсической дилатации толстой кишки и перфорации. Необходимо провести ректороманоскопию или сигмоскопию без подготовки, что позволит оценить активность воспалительного процесса и степень деструкции, а также определить необходимость хирургического вмешательства. При тяжелой атаке лечение начинают с ГКС внутривенно (УР А, УДД 1) [58, 94]. Рекомендуется преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут (или эквивалентные дозы метипреднизолона). Возможно также внутривенное введение гидрокортизона в дозах, эквивалентных преднизолону (сукцинат или гемисукцинат в дозе 300–400 мг/сут). Ответ оценивается в интервале от 3 до 7 дней. Если в течение 3 дней состояние стабильно, то терапию продолжают до 7 дней. Если через 7 дней отмечено клиническое улучшение, то терапию ГКС следует продолжить до стабильного улучшения и затем переходить на пероральный прием препаратов с медленным снижением дозы по 5 мг в 5–7 дней. В случае успешной терапии ГКС поддерживающая терапия проводится АЗА, как при среднетяжелом ЯК. Пациентам с тяжелой атакой ЯК дополни-

тельно рекомендуется назначение местной терапии клизмами с месалазином 4 г в сутки или гидрокортизон 125–250 мг 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения (УР С, УДД 5) [67–70].

Если состояние больного в течение 3 дней прогрессивно ухудшается, надо ставить вопрос о так называемой «терапии спасения» или о колэктомии. В случае отсутствия значимого клинического улучшения через 7 дней состояние расценивается как стероидорезистентность. Такому пациенту, если нет непосредственной угрозы жизни или тяжелых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства, показана активизация консервативного лечения – терапия спасения. Продолжение стероидной монотерапии или увеличение дозы ГКС не рекомендовано.

Терапия спасения проводится двумя основными препаратами на фоне сохраняющегося приема ГКС: инфликсимабом (в дозе 5 мг/кг в рамках индукционного курса на 0-й, 2-й и 6-й неделях) или циклоспорином А внутривенно (2–4 мг/кг в течение 7 дней с мониторингом показателей функции почек и определением концентрации препарата в крови). Клинический результат такой терапии оценивается через 7 дней. Исследования показали, что эффективность обеих схем на 8-й день лечения идентична, поэтому в настоящее время в зарубежной практике используется в основном инфликсимаб как более безопасный и не требующий трудоемкого и дорогостоящего определения концентрации в крови. При отсутствии эффекта через 7–8 дней рассматриваются варианты хирургического лечения. При невозможности назначения инфликсимаба допустимо назначение тофацитиниба 20 мг/сут, так как для препарата описано быстрое достижение эффекта в соответствии с инструкцией по применению.

При успешной терапии инфликсимабом после индукционного курса назначается поддерживающая терапия по стандартной схеме с кратностью инфузий 1 раз в 8 нед. в комбинации с типуринами или без них (УР В, УДД 3) [95, 96].

В случае достижения положительного эффекта терапии циклоспорином через 7 дней следует перейти на пероральный прием препарата в дозе 2 мг/кг и добавить к терапии АЗА 2 мг/кг (на фоне терапевтической дозы стероидов), чтобы в дальнейшем перейти на поддерживающее лечение АЗА. При достижении ремиссии можно отменить пероральный прием циклоспоринона, оставив пациента на поддерживающей терапии АЗА не менее 2 лет (УР С, УДД 2) [63, 82]. Такая схема может быть вполне успешна, но повышает риски развития инфекционных и гнойных осложнений, так как пациент в течение 12 нед. (до момента достижения терапевтической концентрации и начала действия АЗА) получает три ИС: стероиды, циклоспорин и АЗА. Это также является аргументом в пользу инфликсимаба как более безопасного препарата при выборе варианта терапии спасения.

При любой тяжести атаки ЯК при развитии рефрактерности к лечению показано определение цитомегаловируса в крови и биоптатах слизистой оболочки толстой кишки методом ПЦР. В случае обнаружения ДНК цитомегаловируса показана терапия ганцикловиром в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно в течение 14–21 дня для элиминации возбудителя (УР С, УДД 4) [58, 97] (рис. 12, 13).

Сверхтяжелый ЯК любой протяженности

В последнем варианте российских рекомендаций по диагностике и лечению ЯК (2020) выделена сверхтяжелая атака ЯК: стул 10 раз и более, низкий уровень альбумина (≤ 26 г/л, прогрессирующая анемия) [17–19]. В такой ситуации решающую роль играет эндоскопическая картина. Если при сигмоскопии видны лишь отдельные островки слизистой оболочки и глубокие обширные язвы до мышечного слоя, то показано оперативное лечение: колэктомия или колпроктэктомия. Консервативное лечение проводится по тем же схемам, что и при тяжелой атаке, но эффективность такого лечения не превышает 25% [98–101]. Потеря времени на попытки консервативного лечения может привести к летальному исходу, поэтому оценку клинической картины и лабораторных параметров производят каждые 24 ч, а при необходимости чаще. При отсутствии улучшения или при прогрессирующем ухудшении вопрос о колэктомии решается в течение 24 ч.

При тяжелой и сверхтяжелой атаках обязательно проводятся антибактериальная терапия, регидратация, коррекция белковых нарушений (альбумин), электролитных нарушений и анемии (гемотрансфузии и внутривенно препараты железа) [41, 102]. При уровне гемоглобина ниже 70 г/л – переливание эритроцитарной массы (УР С, УДД 5). При развитии системного воспаления рекомендуется назначение антибиотиков с целью профилактики септических осложнений: 1-я линия – метронидазол и фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) [100]; 2-я линия – цефалоспорины (УР А, УДД 1) [103, 104]. При дефиците массы тела (ИМТ менее 18) показано назначение дополнительного энтерального, в том числе зондового питания для улучшения трофологического статуса (УР С, УДД 2) [103, 105].

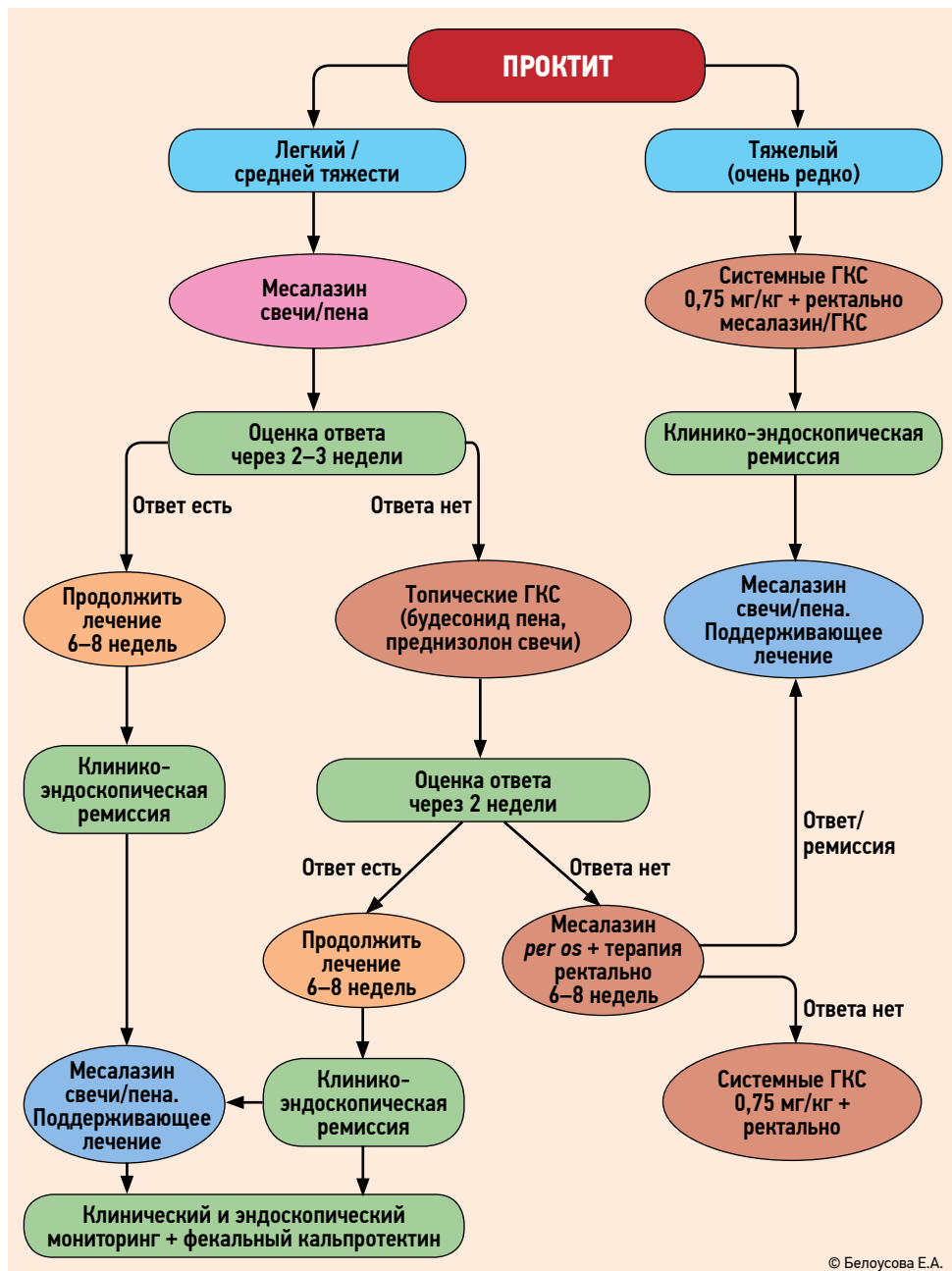
Показания к хирургическому лечению ЯК

Показаниями к хирургическому лечению ЯК служат:

- неэффективность консервативной терапии, т. е. сохранение активности заболевания, несмотря на адекватное лечение (развитие стероидорезистентности/стероидозависимости, неэффективность ГИБП, невозможность продолжения терапии из-за непереносимости);
- кишечные осложнения ЯК (токсическая дилатация, перфорация кишки, кишечное кровотечение);
- рак толстой кишки или высокий риск его возникновения (дисплазия высокой степени).

После операции прогноз, как правило, хороший, так как удаление кишки приводит к излечению от ЯК. В последующем рассматриваются варианты реконструктивных операций с восстановлением пассажа по кишке.

Рисунок 10. Алгоритм лечения язвенного проктита



© Белоусова Е.А.

Рисунок 11. Алгоритм лечения легкого и среднетяжелого левостороннего/тотального язвенного колита

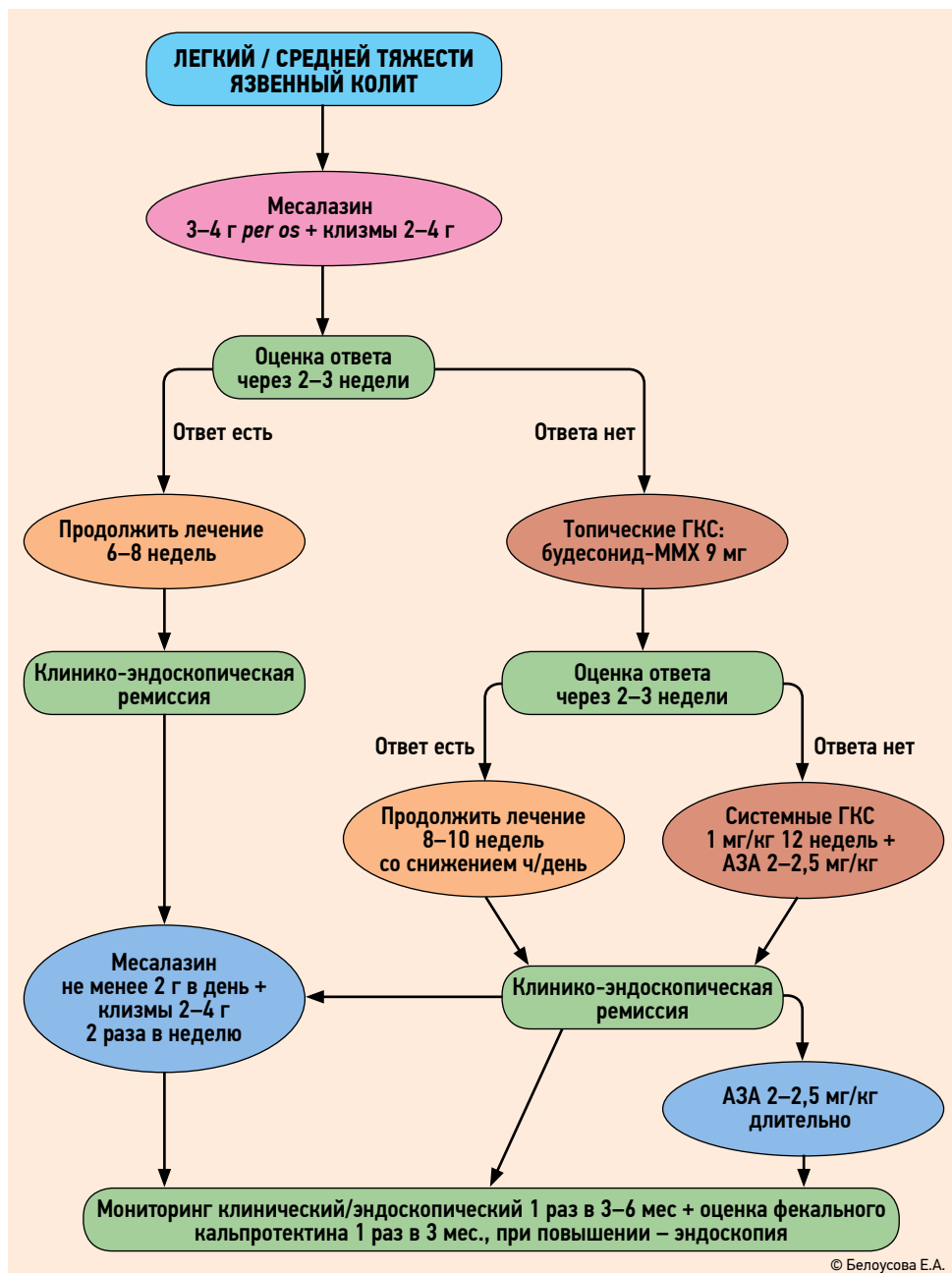


Рисунок 12. Алгоритм лечения тяжелого язвенного колита любой протяженности

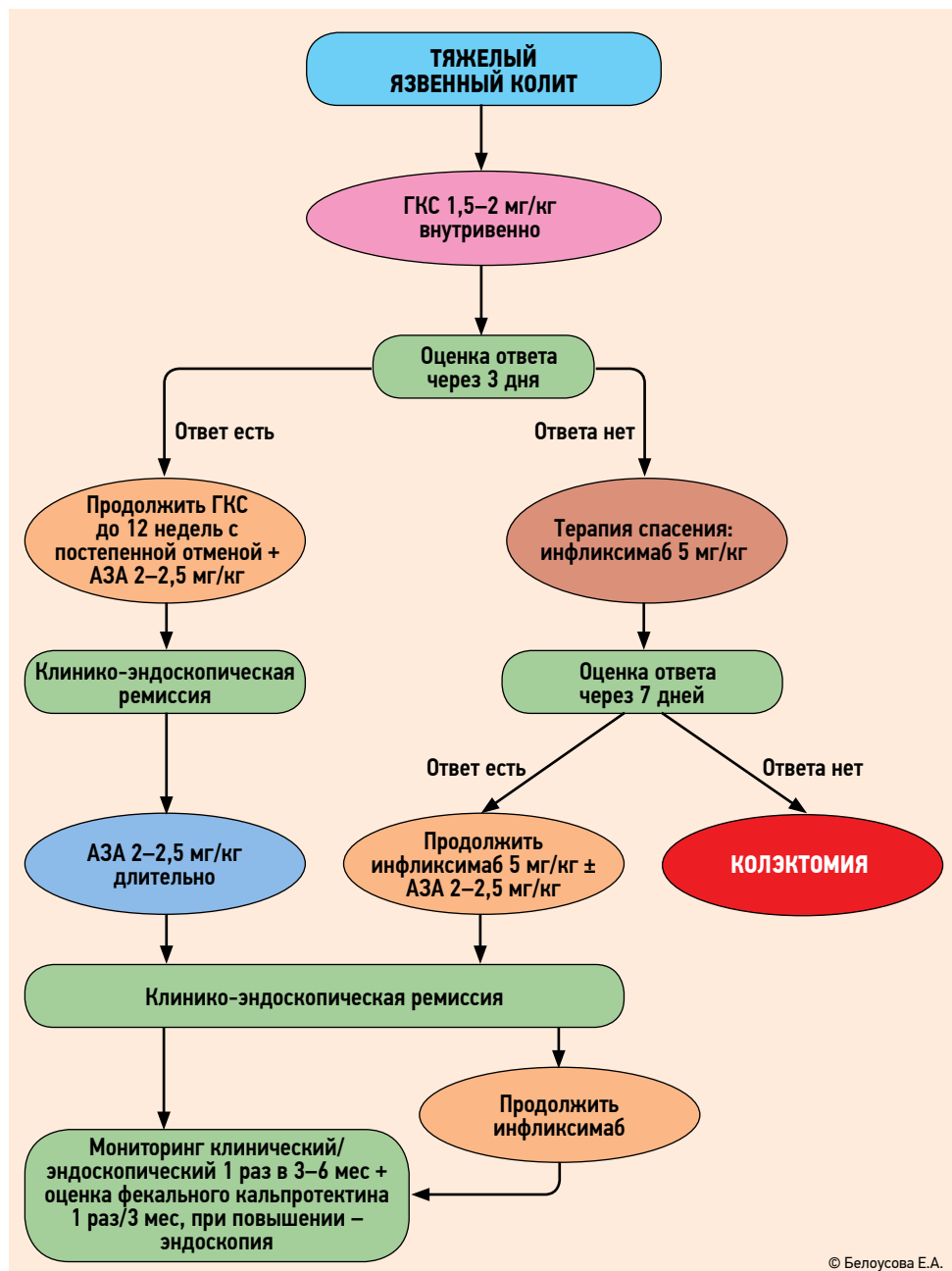
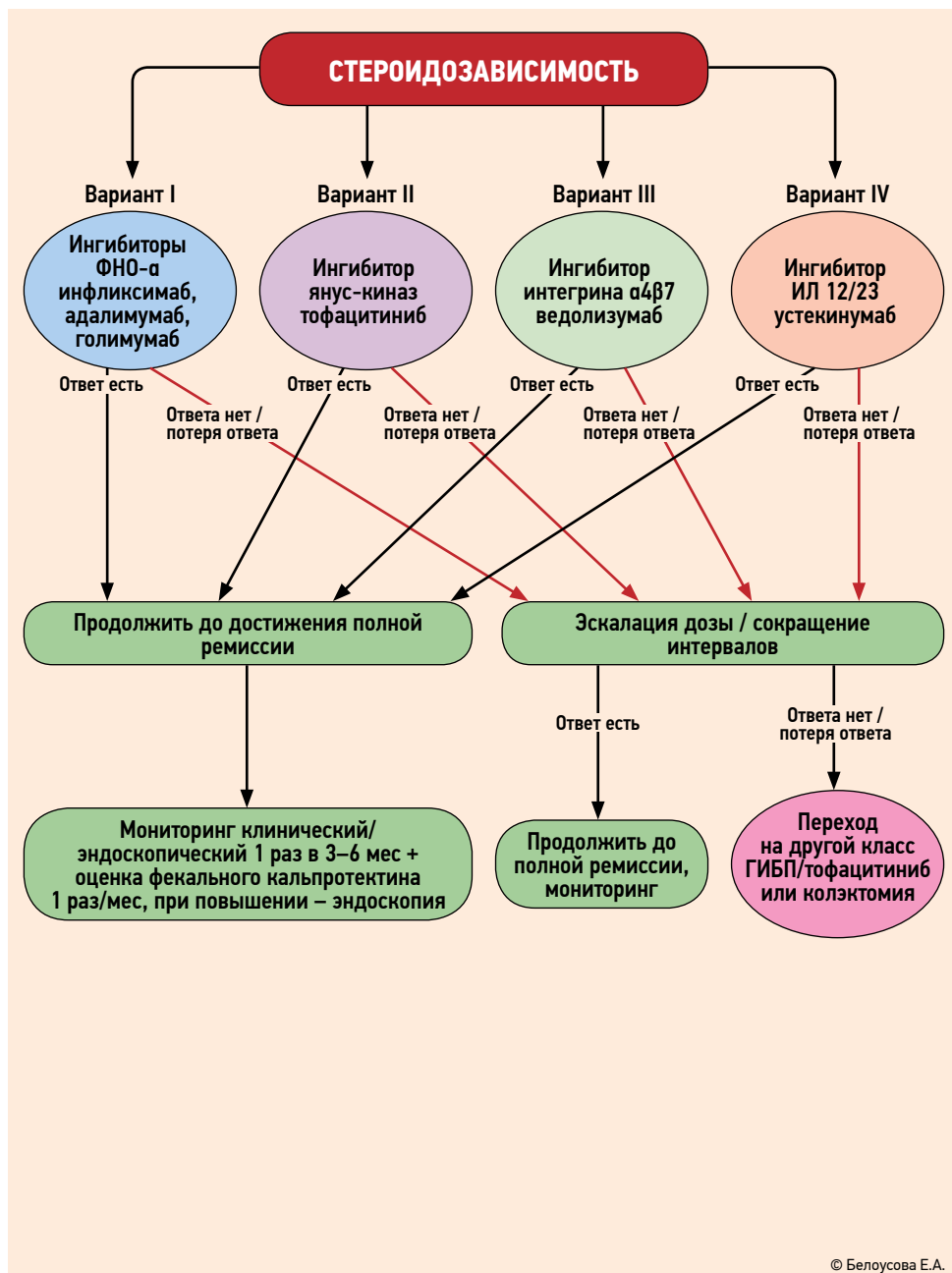


Рисунок 13. Варианты лечения стероидозависимого язвенного колита



Список литературы

1. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. *Язвенный колит: клинические рекомендации*. М.; 2020. 56 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/9/988_kr20K51mz.pdf.
2. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. *Оценка медицинских технологий*. 2012;(4). Режим доступа: <http://www.hta-rus.ru/magazine-archive/147-istemyi-otsenki-dostovernosti-nauchnyih-dokazatelstv-i-ubeditelnosti-rekomendatsiy-sravnitel'naya>.
3. Stange E.F., Travis S.P., Vermeire S. et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2008;2(1):1–23. doi: 10.1016/j.crohns.2007.11.001.
4. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649–670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
5. Travis S.P., Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract Gastroenterol*. 2010;30:17–20.
6. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G. et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763–786. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.038.
7. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Corkot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785–1794. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.
8. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46.e42–54.e42. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
9. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
10. Mak W.Y., Zhao M., Ng S.C., Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(3):380–389. doi: 10.1111/jgh.14872.
11. Shivananda S., Lennard-Jones J., Logan R. et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690–697. doi: 10.1136/gut.39.5.690.
12. Burisch J., Pedersen N., Čuković-Čavka S. et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588–597. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304636.
13. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445–463. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.

14. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(Suppl A):5A–36A. doi: 10.1155/2005/269076.
15. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041–1048. doi: 10.1136/bmj.2.4947.1041.
16. Dinesen L.C., Walsh A.J., Protic M.N. et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis*. 2010;4(4):431–437. doi: 10.1016/j.crohns.2010.02.001.
17. Seah D., De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):482–513. doi: 10.1111/apt.13491.
18. Hindryckx P., Jairath V., D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(11):654–664. doi: 10.1038/nrgastro.2016.116.
19. Chen J.H., Andrews J.M., Kariyawasam V., Moran N. IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: acute severe ulcerative colitis – evidence-based consensus statements. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(2):127–144. doi: 10.1111/apt.13670.
20. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625–1629. doi: 10.1056/NEJM198712243172603.
21. Harbord M., Annesse V., Vavricka S.R. et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–254. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
22. Vavricka S.R., Schoepfer A., Scharl M. et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–1992. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
23. Cohen R., Robinson D. Jr, Paramore C. et al. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001–2002. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6):738–743. doi: 10.1002/ibd.20406.
24. Perler B., Ungaro R., Baird G. et al. Presenting symptoms in inflammatory bowel disease: descriptive analysis of a community-based inception cohort. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):47. doi: 10.1186/s12876-019-0963-7.
25. Forrest K., Symmons D., Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(10):1035–1043. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02270.
26. Mahid S.S., Minor K.S., Soto R.E. et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462–1471. doi: 10.4065/81.11.1462.
27. Annesse V., Beaugerie L., Egan L. et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(11):945–965. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv141.
28. Lin W.C., Chang C.W., Chen M.J. et al. Effectiveness of sigmoidoscopy for assessing ulcerative colitis disease activity and therapeutic response. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(21):e15748. doi: 10.1097/MD.00000000000015748.
29. Colombel J.F., Ordás I., Ullman T. et al. Agreement Between Rectosigmoidoscopy and Colonoscopy Analyses of Disease Activity and Healing in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2016;150(2):389.e3–395.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.016.

30. Annese V., Daperno M., Rutter M.D. et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(12):982–1018. doi: 10.1016/j.crohns.2013.09.016.
31. Bansal J., Jenaw R.K., Rao J. et al. Effectiveness of plain radiography in diagnosing hollow viscus perforation: study of 1,723 patients of perforation peritonitis. *Emerg Radiol*. 2012;19(2):115–119. doi: 10.1007/s10140-011-1007-y.
32. Dignass A.U., Gasche C., Bettenworth D. et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211–222. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
33. Yamamoto-Furusho J.K., Sánchez-Osorio M., Uribe M. Prevalence and factors associated with the presence of abnormal function liver tests in patients with ulcerative colitis. *Ann Hepatol*. 2010;9(4):397–401.
34. Yoon J.Y., Park S.J., Hong S.P. et al. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2014;59(4):829–837. doi: 10.1007/s10620-013-2907-3.
35. Maharshak N., Arbel Y., Gal-Oz A. et al. Comparative analysis of Bayer wide-range C-reactive protein (wr-CRP) and the Dade-Behring high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2008;9(3):140–143. doi: 10.1111/j.1751-2980.2008.00335.x.
36. Axelrad J.E., Joelson A., Green P.H.R. et al. Enteric Infections Are Common in Patients with Flares of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(10):1530–1539. doi: 10.1038/s41395-018-0211-8.
37. Nguyen G..C, Kaplan G.G., Harris M.L. et al. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1443–1450. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01780.x.
38. Волчкова Е.В., Белоусова Е.А., Макачук П.А. и др. Частота выявления инфекции *Clostridium difficile* в больничных условиях. *Альманах клинической медицины*. 2014;(33):71–76. doi: 10.18786/2072-0505-2014-33-71-76.
39. Kucharzik T., Ellul P., Greuter T. et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(6):879–913. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab052.
40. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека*. 2013;(2):42–46.
41. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006;16(3):58–62.
42. Rubin D.T., Ananthakrishnan A.N., Siegel C.A. et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384–413. doi: 10.14309/ajg.0000000000000152.
43. Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B.E. et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–1338. doi: 10.1038/ajg.2015.233.
44. Ungaro R., Colombel J.F., Lisoos T., Peyrin-Biroulet L. A Treat-to-Target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(6):874–883. doi: 10.14309/ajg.0000000000000183.
45. Ситкин С.И. Возможность повышения эффективности терапии и комплаенса у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника с помощью инновационных препаратов перорального месалазина. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2011;(1):2–5.

46. Dignass A.U., Bokemeyer B., Adamek H. et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(7):762–769. doi: 10.1016/j.cgh.2009.04.004.
47. Kamm M.A., Sandborn W.J., Gassull M. et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(1):66–75. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.011.
48. Brunner M., Assandri R., Kletter K. et al. Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(3):395–402. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01445.x.
49. Prantera C., Viscido A., Biancone L. et al. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMx. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(5):421–427. doi: 10.1097/01.mib.0000158386.25660.1e.
50. Travis S.P., Stange E.F., Lémann M. et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008;2(1):24–62. doi: 10.1016/j.crohns.2007.11.002.
51. Danese S., Hart A., Dignass A. et al. A multicentre prospective cohort study assessing the effectiveness of budesonide MMX® (Cortiment®MMX®) for active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(9):1171–1182. doi: 10.1177/2050640619864848.
52. Макачук П.А., Бриткина О.С., Белоусова Е.А. Будесонид MMX в лечении язвенного колита. Реальная клиническая практика. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(6):505–510. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-064.
53. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1–s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484.
54. Feuerstein J.D., Isaacs K.L., Schneider Y. et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450–1461. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.006.
55. Hindryckx P., Vande Casteele N., Novak G. et al. The Expanding Therapeutic Armamentarium for Inflammatory Bowel Disease: How to Choose the Right Drug[s] for Our Patients? *J Crohns Colitis*. 2018;12(1):105–119. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx117.
56. Marshall J.K., Thabane M., Steinhart A.H. et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD004115. doi: 10.1002/14651858.CD004115.pub2.
57. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):513–522. doi: 10.1007/s10620-010-1334-y.
58. 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):769–784. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009.
59. Marshall J.K., Irvine E.J. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 1997;40(6):775–781. doi: 10.1136/gut.40.6.775.
60. Pokrotnieks J., Sitkin S. A proposed treatment algorithm for mild to moderate ulcerative colitis—with an emphasis on budesonide foam and mucosal healing. *J Gastroenterol*. 2018;53(6):799–800. doi: 10.1007/s00535-018-1458-y.

61. Safdi M., DeMicco M., Sninsky C. et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(10):1867–1871.
62. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказыбаева Е.В. Место месалазина в терапии язвенного колита. *Медицинский совет.* 2017;(15):76–80. doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-76-80.
63. Timmer A., Patton P.H., Chande N. et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 201618;(5):CD000478. doi: 10.1002/14651858.CD000478.pub4.
64. Maté-Jiménez J, Hermida C., Cantero-Perona J., Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(11):1227–1233. doi: 10.1097/00042737-200012110-00010.
65. Ford A.C., Khan K.J., Achkar J.P., Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(2):167–177. doi: 10.1038/ajg.2011.410.
66. Sutherland L., Macdonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD000543. doi: 10.1002/14651858.CD000543.pub2.
67. Zhang Y., Chen D., Wang F. et al. Comparison of the efficiency of different enemas on patients with distal ulcerative colitis. *Cell Prolif.* 2019;52(2):e12559. doi: 10.1111/cpr.12559.
68. Danielsson A., Löfberg R., Persson T. et al. A steroid enema, budesonide, lacking systemic effects for the treatment of distal ulcerative colitis or proctitis. *Scand J Gastroenterol.* 1992;27(1):9–12. doi: 10.3109/00365529209011158.
69. Низов А.А., Якубовская А.Г., Колдынская Э.И. Особенности ведения больных воспалительными заболеваниями кишечника в Рязанской области. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2014;22(1):85–89. doi: 10.17816/PAVLOVJ2014185-89.
70. Marshall J.K., Irvine E.J. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 1997;40(6):775–781. doi: 10.1136/gut.40.6.775.
71. Nguyen N.H., Fumery M., Dulai P.S. et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analyses. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(11):742–753. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30231-0.
72. Разенак Й., Ситкин С.И. *Воспалительные заболевания кишечника: практическое руководство.* 7-е изд. М.: Форте принт; 2014. 108 с.
73. D’Haens G. Systematic review: second-generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(10):1018–1029. doi: 10.1111/apt.13803.
74. Feagan B.G., MacDonald J.K. Once daily oral mesalamine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(9):1785–1794. doi: 10.1002/ibd.23024.
75. Regueiro M., Loftus E.V. Jr, Steinhart A.H., Cohen R.D. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(10):979–994. doi: 10.1097/01.mib.0000231495.92013.5e.
76. Kane S.V., Bjorkman D.J. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord.* 2003;3(4):210–218.

77. Yokoyama H., Takagi S., Kuriyama S. et al. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(9):1115–1120. doi: 10.1002/ibd.20158.
78. Nikfar S., Rahimi R., Rezaie A., Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2009;54(6):1157–1170. doi: 10.1007/s10620-008-0481-x.
79. Hartmann F., Stein J. Clinical trial: controlled, open, randomized multicentre study comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide or mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(3):368–376. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04354.x.
80. Gross V., Bar-Meir S., Lavy A. et al. Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(2):303–312. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02743.x.
81. Budesonide enema in distal ulcerative colitis. A randomized dose-response trial with prednisolone enema as positive control. The Danish Budesonide Study Group. *Scand J Gastroenterol.* 1991;26(12):1225–1230. doi: 10.3109/00365529108998618.
82. Gisbert J.P., Linares P.M., McNicholl A.G. et al. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(2):126–137. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04023.x.
83. Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G. et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462–2476. doi: 10.1056/NEJMoa050516.
84. Sandborn W.J., van Assche G., Reinisch W. et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142(2):257–65. e653. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.032.
85. Sandborn W.J., Feagan B.G., Marano C. et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(1):85–95. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048.
86. Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699–710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734.
87. Sandborn W., Sands B., D'Haens G. et al. 767 Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from two phase 3 randomized controlled trials. *Gastroenterology.* 2016;150(4):S157. doi: 10.1016/S0016-5085(16)30622-9.
88. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S. et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(2):392. e3–400.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.052.
89. Danese S., D'Amico F., Bonovas S., Peyrin-Biroulet L. Positioning Tofacitinib in the Treatment Algorithm of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(10):2106–2112. doi: 10.1093/ibd/izy076.
90. Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1201–1214. doi: 10.1056/NEJMoa1900750.
91. Singh S., Fumery M., Sandborn W.J., Murad M.H. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(2):162–175. doi: 10.1111/apt.14422.

92. Schmidt E., Kochhar G., Hartke J. et al. Predictors and Management of Loss of Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(11):2461–2467. doi: 10.1093/ibd/izy171.
93. Sands B.E., Moss A.C., Armuzzi A. et al. DOP026 Efficacy and safety of dose escalation to tofacitinib 10 mg BID for patients with ulcerative colitis following loss of response on tofacitinib 5 mg BID maintenance therapy: results from OwCTAVE open. *J Crohns Colitis.* 2018;12(1 Suppl.):S049. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.063.
94. Turner D., Walsh C.M., Steinhart A.H. et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(1):103–110. doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.033.
95. Reinisch W., Sandborn W.J., Rutgeerts P. et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(2):201–211. doi: 10.1002/ibd.21697.
96. Yarur A.J., Rubin D.T. Therapeutic Drug Monitoring of Anti-tumor Necrosis Factor Agents in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(7):1709–1718. doi: 10.1097/MIB.0000000000000380.
97. Ahmed I., Kassem W., Salam Y. et al. Outcome of Cytomegalovirus Colitis in Inflammatory Bowel Disease with Different Regimes of Ganciclovir. *Middle East J Dig Dis.* 2018;10(4):220–229. doi: 10.15171/mejdd.2018.114.
98. Sjöberg M., Walch A., Meshkat M. et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(2):212–218. doi: 10.1002/ibd.21680.
99. Järnerot G., Hertervig E., Friis-Liby I. et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1805–1811. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.003.
100. Lees C.W., Heys D., Ho G.T. et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(3):411–419. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03383.x.
101. Van Assche G., D'Haens G., Noman M. et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;125(4):1025–1031. doi: 10.1016/s0016-5085(03)01214-9.
102. Халиф И.Л., Нанаева Б.А., Головенко А.О., Головенко О.В. Отдаленные результаты консервативного лечения больных с тяжелым обострением язвенного колита. *Терапевтический архив.* 2015;87(2):34–38. doi: 10.17116/terarkh201587234-38.
103. Khan K.J., Ullman T.A., Ford A.C. et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):661–673. doi: 10.1038/ajg.2011.72.
104. Ohkusa T., Kato K., Terao S. et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(8):1820–1829. doi: 10.1038/ajg.2010.84.
105. Gonzalez-Huix F., Fernandez-Banares F., Esteve-Comas M. et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(2):227–232.