

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
K51	Язвенный колит
K51.0	Язвенный (хронический) энтероколит
K51.1	Язвенный (хронический) илеоколит
K51.2	Язвенный (хронический) проктит
K51.3	Язвенный (хронический) ректосигмоидит
K51.4	Псевдополипоз ободочной кишки
K51.8	Другие язвенные колиты
K51.9	Язвенный колит неуточненный

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2013г./2017г./2021 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АТР	аллерген туберкулезный рекомбинантный
в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно
а/б	антибиотики
БК	болезнь Крона
БАД	биологически активная добавка
ВЗК	воспалительные заболевания кишечника
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ВГС	вирусный гепатит С
ВГВ	вирусный гепатит В
ВПЧ	вирус папилломы человека
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВТЭ	венозные тромбозы
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЖДА	железодефицитная анемия

ИГХ	иммуногистохимический анализ
ИС	иммуносупрессанты
ИЛ	интерлейкин
ИФА	иммунофлюоресцентный анализ
ИЭАЯК	индекс эндоскопической активности ЯК
ИМТ	индекс массы тела
КРР	колоректальный рак
КВИ	коронавирусная инфекция
КТ	компьютерная томография
ЛС	лекарственное средство
ЛТИ	латентная туберкулезная инфекция
ЛПУ	лечебно профилактическое учреждение
ММХ	мультиматричная форма доставки
МРХПГ	магнитно-резонансная ретроградная холедохопанкреатография
МРТ	магнитно-резонансная томография
НЯ	нежелательное явление
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОИ	оппортунистические инфекции
ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ПСА	простата-специфический антиген
ПСХ	первичный склерозирующий холангит
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РСС	ректосигмоскопия
РНК	рибонуклеиновая кислота
СРБ	С-реактивный белок
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ССС	сердечно сосудистая система
УД	уровень доказательности
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФНО (α)	фактор некроза опухоли.
ФПП	функциональные пробы печени
ЦМВ	цитомегаловирус
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭРХПГ	эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ЭКГ	электрокардиограмма
ЯК	язвенный колит
5-АСК	5- аминосалициловая кислота
EL	(Evidence level) уровень доказательности
ЕССО	European Crohn's and Colitis Association
(p)ANCA	(перинуклеарные) антинейтрофильные цитоплазматические антитела,
ASCA	антитела к сахаромицетам ASCA
BIS	Bispectral index - Биспектральный индекс
COVID -19	коронавирусная инфекция -19
Hb	гемоглобин
HBV	вирусный гепатит В
HCV	вирусный гепатит С
Ig	иммуноглобулин
FDA	Food and Drug Administration
MTX	метотрексат

SARS- COV-2 тяжёлый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом -2
 T-score критерий T - разница между показателями минеральной костной массы и плотности костной ткани

1.4 Пользователи протокола: гастроэнтерологи, врачи терапевты, врачи общей практики, колоректальные хирурги, эндоскописты, специалисты лучевой диагностики, акушер гинекологи

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов

1.7. Определение

Язвенный колит – хроническое идиопатическое и иммуно-опосредованное заболевание, приводящее к протяженному воспалению слизистой оболочки толстой кишки без гранулем при биопсии. При ЯК обязательно вовлечение прямой кишки; характерным является рецидивирующее течение также характерным признаком являются системные и внекишечные проявления [1-3].

1.8 Клиническая классификация. Клиническая картина ЯК зависит от локализации (протяженности), определяемой эндоскопической (таблица 1) и активности (тяжести) воспалительного процесса (таблица 2) [1-4]

Таблица 1. Классификация ЯК по протяженности

E1 (дистальный колит) проктит	Поражение дистальнее ректо-сигмоидного перехода или в пределах 18 м от анального канала
----------------------------------	---

Е2 субтотальный (левосторонний) колит	Поражение распространяется от сигмовидной кишки до левого изгиба толстой кишки
Е3 тотальный колит (панколит)	Поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом)

Таблица 2. Активность/тяжесть обострения ЯК (модифицированная классификация Truelove и Witts)

-	Минимальная	Умеренная	Выраженная
Частота кровавого стула /день	<4	4 и более	>6
Пульс	<90 уд/мин	≤90 уд/мин	>90 уд/мин
Температура	<37,5°C	≤37,8 °C	>37,8 °C
Гемоглобин	>11,5г/дл	≥10,5 г/дл	<10,5 г/дл
СОЭ	<20 мм/час	≤30 мм/час	>30 мм/час
СРБ	Норма	≤30 мг/л	>30 мг/л

Наиболее полная комплексная оценка возможна с помощью индекса Мейо (Mayo score), максимально включающего 12 баллов (в том числе, эндоскопическая оценка). Эндоскопическая шкала Мейо (0-3 балла) применяется при рутинной оценке эндоскопической активности ЯК. Полная шкала Мейо интерпретируется следующим образом: ремиссия/неактивная болезнь (0–1 балл), минимальная (2-5 баллов), умеренная (6-10 баллов) и выраженная активность (>10 баллов) (таблица 3) [5,6]

Таблица 3. Индекс Мейо

Индекс Мейо	0	1	2	3
Частота стула	Норма	1-2/день>нормы	3-4/день>нормы	≥5/день
Примесь крови в стуле	Нет	Примесь	Присутствует	В значительном количестве
Состояние слизистой (эндоскопический индекс Мейо)	Норма	Эритема, обеднение сосудистого рисунка, контактная ранимость	Выраженная эритема, отсутствие сосудистого рисунка, эрозии, ранимость	Спонтанные кровотечения, язвы
Общая врачебная оценка	Норма	Общее состояние не страдает	Состояние средней степени тяжести	Тяжелое состояние

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Диагностические критерии. Диагноз ВЗК должен основываться на соотношении клинических, лабораторных, эндоскопических и гистологических аспектов [7].

Жалобы: Симптомы ЯК зависят от степени и тяжести заболевания и включают диарею (или запор при проктите), ректальное кровотечение, тенезмы, позывы на позывы и недержание кала. Часто сообщается о ночном дефекации и

утомляемости. Учащение диареи, боль в животе, анорексия и лихорадка указывают на тяжелый колит [1-8].

Анамнез и факторы риска. По оценкам, пожизненный риск развития ВЗК составляет 5% для родственников первой степени родства пациента с БК и 1,6% для родственников первой степени родства с пробандом ЯК, что позволяет предположить, что генетические / средовые влияния сильнее при БК, чем при ЯК.

Полный анамнез направлен на детализацию дебюта заболевания, продолжительности диареи, рецидивирующего характера описанных жалоб. Необходимо уточнить связь возникновения симптомов с недавними путешествиями, пищевой непереносимостью, приемом антибактериальных или нестероидных противовоспалительных препаратов, перенесенной кишечной инфекцией, аппендэктомией, наследственностью по ВЗК и колоректальному раку (КРР) [8,9].

Факторами риска являются:

- наличие ВЗК у близких родственников;
- активное табакокурение (протективный фактор для ЯК и фактор риска для БК),
- аппендэктомия и мезентериальный лимфаденит в анамнезе (протективный фактор для ЯК);
- неселективные нестероидные противовоспалительные препараты увеличивают риск обострения язвенного колита [10].

Факторами, указывающими на прогностически-неблагоприятное течение (прогрессирование заболевания или риск колэктомии), являются:

- возраст <40 лет;
- потребность в стероидной терапии в дебюте заболевания;
- тотальный колит;
- высокая активность;
- высокий уровень острофазовых показателей, низкий уровень альбумина.

Физикальное обследование [11]:

- оценка нутритивного статуса: осмотр кожных покровов: сухость/влажность, тургор, сыпь; измерение кожно-жировой складки над трицепсом, окружности мышц плеча;
- исследование периферических лимфатических узлов;
- измерение температуры (повышение до 38-39 С, признак высокой активности заболевания и/или осложнений);
- подсчет ЧСС (тахикардия, как признак активности заболевания, сопутствующей анемии или осложнений);
- осмотр слизистой ротовой полости (на предмет наличия или отсутствия язв-афт более характерный признак БК);
- напряжение мышц брюшной стенки, пальпируемый инфильтрат брюшной полости;

- обязательный осмотр перианальной области и половых органов, пальцевое исследование прямой кишки;
- исключение внекишечных проявлений.

Лабораторные исследования [8, 15-18]:

- ОАК развернутый (для исключения инфекции и анемии): лейкоцитоз, тромбоцитоз (реактивный тромбоцитоз при ВЗК характеризуется увеличением количества циркулирующих тромбоцитов на 50-70%);
- СОЭ > 11 мм / час - маркер воспаления;
- СРБ > 5 мг / л, маркер воспаления, рецидива;
- Функциональные пробы печени, ЩФ (сочетание с ПСХ), альбумин (малабсорбция), глюкоза (на фоне приема стероидов);
- анемия различного генеза: сывороточное железо, ферритин, трансферрин, витамин В12, фолиевая кислота;
- витамин Д: норма ≥ 30 нг/мл; 20-30 нг/мл - недостаток, ≤ 20 нг/мл – дефицит
- электролиты (обязательно при диарейном синдроме);
- фекальный кальпротектин/лактоферрин; фекальный кальпротектин > 50 мкг/г - дифференциальный маркер ВЗК, пороговое значение ≥ 250 мкг/г свидетельствует о высокой активности;
- инфекции: серологические и культуральные тесты, включая *C. difficile* (токсины А и В), *Salmonella*, *Campylobacter*;
- антитела: АНСА ассоциированы с язвенным колитом (50% чувствительность, 94% специфичность, 60-80% прогностическая ценность); уровень коррелирует с тяжестью заболевания.

Таблица 4. Изменения лабораторных показателей при язвенном колите

Лабораторные данные	Показатель	Показания к определению	Критерии
ОАК развернутый			
	тромбоциты	активность, осложнение ЯК	↑
	гемоглобин	осложнение ЯК, развитие анемии	↓
	лейкоциты	активность, осложнение ЯК	↑
	СОЭ	активность ЯК	↑
Биохимические показатели			
	СРБ	активность ЯК	↑
	АЛТ АСТ	внекишечные проявления; токсическое повреждение печени	↑
	ЩФ	критерий ПСХ	3хкратное↑
	Билирубин	внекишечные проявления	↑
	Альбумин	малабсорбция; активность ЯК	↓
	Глюкоза	нарушение углеводного обмена при приеме стероидов	↑
	Креатинин	нарушение функции почек, токсическое повреждение почек при приеме сульфасалазина	↑

	Электролиты (калий, натрий, магний, хлориды)	малабсорбция, развитие токсического мегаколона	↓
	Фолиевая кислота	анемия; токсическое воздействие препаратов: МТХ, сульфасалазин	↓
	Витамин В12	анемия	↓
Показатели обмена железа	Сывороточное железо	анемия	↓
	ферритин	активность ЯК, анемия хронического заболевания	↑
	трансферрин	анемия	↑
Фекальные пробы	фекальный кальпротектин	биомаркер, активность, оценка ответа на терапию	↑ более 250 мкг/г

Инструментальные обследования.

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Показания [19,20,22-24]:

- первичная диагностика: (индексная) для дифференциации ВЗК с другими патологиями, а также ЯК и БК. Предположительный диагноз ЯК требует проведения колоноскопии с биопсией с воспаленных и невоспаленных сегментов, за исключением случаев острого выраженного колита (достаточно проведения сигмоидоскопии ввиду риска перфорации кишечника);
- дифференциальный диагноз с инфекционными и другими колитами;
- мониторинг ответа на медикаментозную терапию: контроль слизистого заживления (через 12-16 недель от момента старта терапии);
- выявление дисплазии или злокачественного образования; хромоэндоскопия в качестве предпочтительного эндоскопического метода для выявления дисплазии/неоплазии;
- эндоскопия J-rouch анастомоза (илео-анальный rouch анастомоз) [26].

Качество проведения илеоколоноскопии: минимальный показатель интубации слепой кишки 90%, предпочтительно – 95%, фотоизображение купола слепой кишки: фотоизображение баугиниевой заслонки и устья червеобразного отростка. Предположительный диагноз ВЗК требует обязательного осмотра терминального отдела подвздошной кишки; ректальная биопсия необходима для верификации язвенного колита. Целевая биопсия измененных и неизменных участков слизистой оболочки кишки производится из каждого отдела (материал терминального отдела подвздошной кишки, а также серии образцов толстой кишки – ободочной и прямой – забираются в разные флаконы) [23-25]

Подготовка к исследованию: двухэтапная подготовка препаратами ПЭГ по схеме. При остром фульминантном течении возможно проведение ректосигмоскопии без предварительной подготовки.

Анестезиологическое пособие при илеоколоноскопии [28-30].

Предпочтительно применение:

- контролируемой умеренной седации пропофолом или мидазоламом;
- глубокой седации: пропофол + фентанил.

Мониторинг жизненно важных показателей: ЭКГ; АД; ЧСС, пульс, насыщение Нв кислородом (SO₂); анестезиологические газы и CO₂ при проведении ингаляционной анестезии; BIS-мониторинг глубины анестезии и седации.

Эндоскопические признаки ЯК: наиболее характерным является непрерывность воспалительных изменений слизистой оболочки, распространяющихся от прямой кишки в проксимальном направлении, имеет диффузный характер, проявляющихся отсутствием сосудистого рисунка, наличием микроабсцессов, мелкоточечных геморрагий, мелких и сливных эрозий и язв, покрытых налётом фибрина, контактной и спонтанной кровоточивостью. Граница между воспаленными и неизмененными областями, как правило, четкая, может быть очерчена резко. Проксимальная протяженность воспаления варьирует - около 46% пациентов с ЯК имеют проктосигмоидит, 37% - левосторонний колит и 17% - панколит. В 10-25% случаев панколита встречается ретроградный илеит. Псевдополипы, являющиеся результатом регенерации эпителия, также часто встречаются при ЯК [26]. Наличие стеноза при язвенном колите является показанием для множественной биопсии для исключения карциномы

Индекс эндоскопической активности ЯК (The ulcerative colitis endoscopic index of severity, UCEIS) представлен в Таблице 5

Таблица 5. Индекс эндоскопической активности ЯК (ИЭАЯК)

Критерий	Описание	Количество баллов
Сосудистый рисунок	Норма	0
	Обеднение сосудистого рисунка	1
	Отсутствие сосудистого рисунка	2
Кровотечение	Нет	0
	Поверхностное/слизистое	1
	Просветное умеренное	2
	Выраженное	3
Эрозии и язвы	Нет	0
	Эрозии	1
	Поверхностные язвы	2
	Глубокие язвы	3

Количество баллов ИЭАЯК от 0 до 1 соответствует ремиссии, 2-4 балла – минимальная активность, 5-6 баллов – умеренная активность и 7-8 баллов – выраженная активность.

Эндоскопия после хирургического вмешательства: рекомендуется через 6-12 месяцев после операции. Подготовка кишечника стандартная.

Повторную колоноскопию с целью оценки состояния слизистой оболочки толстой кишки необходимо проводить в случае:

- появления новых симптомов и уточнения диагноза;
- при обсуждении целесообразности оперативного вмешательства;
- скрининговую в период ремиссии.

Осложнения при проведении илеоколоноскопии; перфорация, кровотечение.

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ [5,8,28]. Биопсия слизистой оболочки толстой кишки выполняется в следующих случаях:

- для подтверждения диагноза ВЗК (таблица 5);
- для дифференциальной диагностики ЯК и БК (таблица 6);
- при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза;
- для исключения дисплазии эпителия при длительном анамнезе ВЗК (более 7-10 лет) скрининговая – хромоэндоскопия с прицельной биопсией или ступенчатая биопсия (из каждого отдела толстой кишки).

Для постановки диагноза ВЗК необходимо производить забор как минимум 2 образцов биопсийного материала из 6 сегментов: все отделы толстой кишки (включая прямую кишку) и биопсия подвздошной кишки. Наиболее ранним диагностическим критерием является наличие базального плазмодитоза. К более поздним признакам относят нарушение архитектоники крипт, крипт-абсцессы, трансмуральное воспаление или атрофию слизистой. Характерным признаком ЯК является уменьшение градиента воспаления от прямой кишки в проксимальном направлении [28].

К типичным морфологическим критериям ЯК относят (таблица 7):

- язвенные дефекты в пределах слизистой оболочки;
- диффузное хроническое воспаление;
- ворсинчатая/ неровная поверхность слизистой оболочки;
- нарушение параллельности крипт;
- ветвление крипт;
- атрофия крипт;
- криптит; крипт-абсцессы;
- диффузные изменения крипт;
- истощение муцина;
- базальный плазмодитоз;
- нарушение плазмодиточного градиента;
- метаплазия клеток Панета.

Результаты биопсии должны быть сопоставлены с клиническими (анамнез, возраст, длительность, тип и продолжительность проводимой терапии), а также эндоскопическими данными.

Схема гистологического заключения: Аббревиатура "РАID".

- Р (Pattern) образец: хронические изменения: наличие, распределение;

- А (Activity) активность: максимальная степень, локализация;
- I (Interpretation) интерпретация: вероятность ВЗК и, если это уместно, вероятность ЯК или БК;
- D (Dysplasia) дисплазия: расположение, выраженность.

Таблица 6. Гистологические критерии язвенного колита

Критерий	Комментарий
Активность	
Нет	Нет интраэпителиальных нейтрофилов, эрозий или язв
Лёгкая	Крипит до 25% крипт и/или крипт-абсцессы до 10% крипт
Умеренная	Крипит более 25% крипт и/или крипт-абсцессы более 10% и/или разбросанные мелкие очаги поверхностных эрозий
Выраженная	Изъязвления или множественные очаги эрозий
Интерпретация (с учётом клинических данных)	
Категории	
ВЗК (определённо или очень вероятно)	Гистология полностью за ВЗК или вероятнее всего (используются подкатегории)
ВЗК вероятнее, чем другие патологии	Гистология более похожа на ВЗК, но неубедительная (без использования подкатегорий)
Нет доказательств ВЗК	
Подкатегории	
ЯК определено/ очень похоже	Гистология ЯК, или сильно вернее ЯК, чем БК
ЯК вернее чем БК	Гистология не различающая, но скорее ЯК, чем БК
ВБК неклассифицированная	Не предпочтительная ни для ЯК, ни для БК
БК вернее чем ЯК	Гистология не различающая, но скорее БК, чем ЯК
БК определено/ очень похоже	Гистология БК или сильно вернее БК, чем ЯК
Дисплазия	
Нет дисплазии	
Дисплазия низкой степени	Указать локализацию и количество вовлеченных биопсий
Дисплазия высокой степени	Указать локализацию и количество вовлеченных биопсий
Неопределённая дисплазия	Неклассифицируемая атипия

Дисплазия (интраэпителиальная неоплазия) ассоциирована с колитом и может присутствовать в очагах хронического воспаления, подразделяется на следующие морфологические категории: негативная, неопределенная, позитивная – низкой или высокой степени. Для подтверждения дисплазии рекомендуется мнение независимого гастроинтестинального патолога [28].

Таблица 7. Макро и микроскопические критерии дифференциального диагноза ЯК и БК

Симптомы	Язвенный колит	Болезнь Крона
Эндоскопическая картина		
Афты	Нет	Часто
Непрерывное поражение	Типично	Редко
Поражение терминального отдела подвздошной кишки	Нет	Часто (40-60%)
Характер поражения слизистой оболочки	Концентрический	Эксцентрический
Баугиниева заслонка	Как правило, в норме	Как правило, стенозирована
Псевдополипоз	Часто	Редко
Стриктуры	Редко	Часто
Гистопатология		
Архитектоника		
Сохранение архитектоники		+
Нарушение параллельности крипт	++	
Атрофия крипт	++	
Ворсинчатая поверхность слизистой оболочки	++	
Диффузные изменения крипт	+++	
Недиффузные изменения крипт		+
Ворсинчатая поверхность слизистой оболочки	++	
Воспаление		
Базальный плазмцитоз	+	+
Лимфоидные скопления	+	+
Диффузное хроническое воспаление	+++	
Недиффузное хроническое воспаление		++
Гранулёмы (не цитолитические)		++++
Потеря плазмклеточного градиента	+	+
Прочее		
Истощение муцина	++	
Воспаление подвздошной кишки		++
Метаплазия клеток Панета	+	+
++++ - высокодифференцирующий признак; +++ - дифференцирующий; ++ - умереннодифференцирующий; + - слабодифференцирующий;		

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА [30,31]. Показания для рентгенологического исследования у пациентов с язвенным колитом:

- исключить заболевание тонкой кишки у пациентов с ВЗК неклассифицированного типа;
- исключить альтернативную этиологию симптомов и внекишечных проявлений ВЗК;
- определите активность, степень и серьезность заболевания;
- выявить осложнения заболевания (токсический мегаколон и перфорация);
- оценка функции и анатомии подвздошно-анального мешка;
- новые потенциальные показания: спрогнозировать необходимость колэктомии, оценить ответ на терапию, оценка здоровья костей.

Рентгенологические методы – данные неспецифические. В процессе исследования оцениваются ширина просвета кишки, выраженность гаустрации, контуры кишечной стенки, а также изменения слизистой оболочки. Для ВЗК характерно наличие ригидности кишечной стенки и ее бахромчатые очертания, стриктуры, абсцессы, опухолеподобные конгломераты, свищевые ходы, неравномерное сужение просвета кишечника вплоть до симптома «шнурка», утрата гаустрации (признак сливной трубы).

В случае высокой активности ЯК обзорное исследование органов брюшной полости проводится для исключения токсического мегаколона, перфорации полого органа.

Бариевая клизма с двойным контрастом позволяет детально рассмотреть слизистую оболочку толстой кишки, а также оценить проксимальные стриктуры кишечника. Данное исследование противопоказано, если присутствует острый тяжелый колит из-за риска перфорации.

Магнитно-резонансная томография. Наиболее характерные изменения: утолщение стенок и их усиление, разглаживание гаустр. Средняя толщина стенки при язвенном колите составляет от 4,7 до 9,8 мм. Чем сильнее воспаление, тем толще стенка толстой кишки. Толщина стенки толстой кишки <3 мм обычно считается нормальной, 3-4 мм - «серой зоной» и > 4 мм - патологической.

Использование диффузно-взвешенной визуализации: усиление визуализации слизистой оболочки при отсутствии или уменьшении усиления подслизистой оболочки дает полосу с низкой визуализацией, т.н. полоска подслизистой оболочки

МР-холангиопанкреатография – первоочередной метод исследования для диагностики склерозирующего холангита, в 70-90% ассоциированного с язвенным колитом. При ПСХ чаще поражены внутри- и внепеченочные желчные протоки. К типичным холангиографическим признакам ПСХ относятся: диффузные мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками нормальных или слегка расширенных протоков; короткие тяжёлые стриктуры; мешотчатые выпячивания, напоминающие дивертикулы.

Компьютерная томография, компьютерная энтерография: будет отражать те же изменения, которые наблюдаются при бариевой клизме, с

дополнительным преимуществом, заключающимся в возможности непосредственно визуализировать стенку толстой кишки, терминальную часть подвздошной кишки и идентифицировать внекишечные осложнения, такие как перфорация или образование абсцесса. Однако важно отметить, что КТ нечувствительна к раннему заболеванию слизистой оболочки. При наличии стеноза ободочной кишки и отсутствия возможности провести полное эндоскопическое обследование, может быть выполнена КТ-колонография.

Ультразвуковое исследование [31]. Классическим УЗ-признаком воспалительных изменений стенки кишечника, выявляемых при поперечном сечении, служит обнаружение конфигурации в виде кольца – так называемый симптом мишени. Этот феномен коррелирует с выраженностью изменений кишечной стенки. В продольном сечении наблюдается ее протяженное анэхогенное утолщение. Отмечается также сужение просвета пораженного участка кишки, ослабление или исчезновение его перистальтики.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия измерение минеральной плотности костной ткани с использованием спектральной визуализации. Остеопороз определяется как величина МПКТ не менее чем на 2,5 стандартных отклонения ниже среднего значения МПКТ для молодых здоровых взрослых [$T\text{-score} \leq -2,5$]. Остеопения определяется если оценка $T\text{-score}$ меньше - 1,5

Показания для консультации специалистов:

- консультация хирурга/колопроктолога – при подозрении на осложнения, при отсутствии положительной динамики от консервативной терапии;
- фтизиатр – при дифференциальном диагнозе внелегочной локализации специфического процесса (туберкулез кишечника); перед индукцией биологической терапии;
- акушер-гинеколог – совместное ведение беременных с ВЗК;
- педиатр – преемственность в передаче подростков во взрослое звено оказания медицинской помощи;
- другие специалисты – по показаниям.

ВНЕКИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Клинические проявления ВЗК не ограничиваются желудочно-кишечным трактом, их следует рассматривать как системные заболевания, поражающие любой орган, см таблица 8 [11-13]. Аутоиммунные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса, имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы основного заболевания (обострение или ремиссия) и часто определяют негативный прогноз болезни (Таблицы 8,9).

Таблица 8. Внекишечные проявления, классификация

Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания:	с	Аутоиммунные, связанные с	не	Обусловленные длительным
--	---	---------------------------	----	--------------------------

	активностью заболевания:	воспалением и метаболическими нарушениями:
Артропатии (артралгии, артриты) Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) Поражение слизистых (афтозный стоматит) Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит)	Анкилозирующий спондилит (сакроилеит) Первичный склерозирующий холангит Остеопороз, остеомалация Псориаз	Холелитиаз, стеатоз печени, стеатогепатит Тромбоз периферических вен, тромбоз эмболия легочной артерии, Амилоидоз

Таблица 9. Наиболее часто встречающиеся ВПК и их оценка [14]

ВКП	Диагностика	Индексы активности
Аксиальные спондилоартриты	Консультация ревматолога: анамнез+ клинический осмотр + МРТ/рентген + HLA B27, СРБ ⇒ критерии ESSG или ASAS	клиническая оценка улучшения, индексы BASDAI + ASDAS
Периферические спондилоартриты	Консультация ревматолога: анамнез + клиническое обследование (подсчет болезненных и воспалительно-измененных суставов) + МРТ/рентген + HLA B27, СРБ ⇒ критерии ESSG или ASAS	клиническая оценка улучшения, BASDAI, количество болезненных суставов, DAPSA при псориатрическом артрите
Артралгия	Консультация ревматолога: анамнез + клиническое обследование (подсчет болезненных и воспалительно-измененных суставов)	клиническая оценка улучшения
Гангренозная пиодермия	Консультация дерматолога: анамнез + клиническое обследование (количество, размер, локализация). При необходимости биопсия кожного лоскута	Клиническая оценка улучшения: полный, частичный ответ (динамика >50%) или нет ответа
Узловатая эритема	Консультация дерматолога, ревматолога: Анамнез + клиническое обследование (количество, размер, локализация). При необходимости биопсия кожного лоскута	Клиническая оценка улучшения
Глазные проявления	Консультация офтальмолога: анамнез + клиническое обследование (гиперемия, боль, сыпь), щелевая лампа, острота зрения. При необходимости: тонометрия и др.	Клиническая оценка Щелевая лампа Острота зрения
Первичный склерозирующий холангит	Консультация гепатолога: Анамнез + клиническое обследование (сыпь, желтуха, боль) + ЩФ + визуализация желчных протоков (МРТ или ЭРХПГ). При необходимости – биопсия печени	Клиническая оценка Уровень ЩФ ЭРХПГ/МРХПГ

2.1 Диагностический алгоритм представлен на рисунке 1.

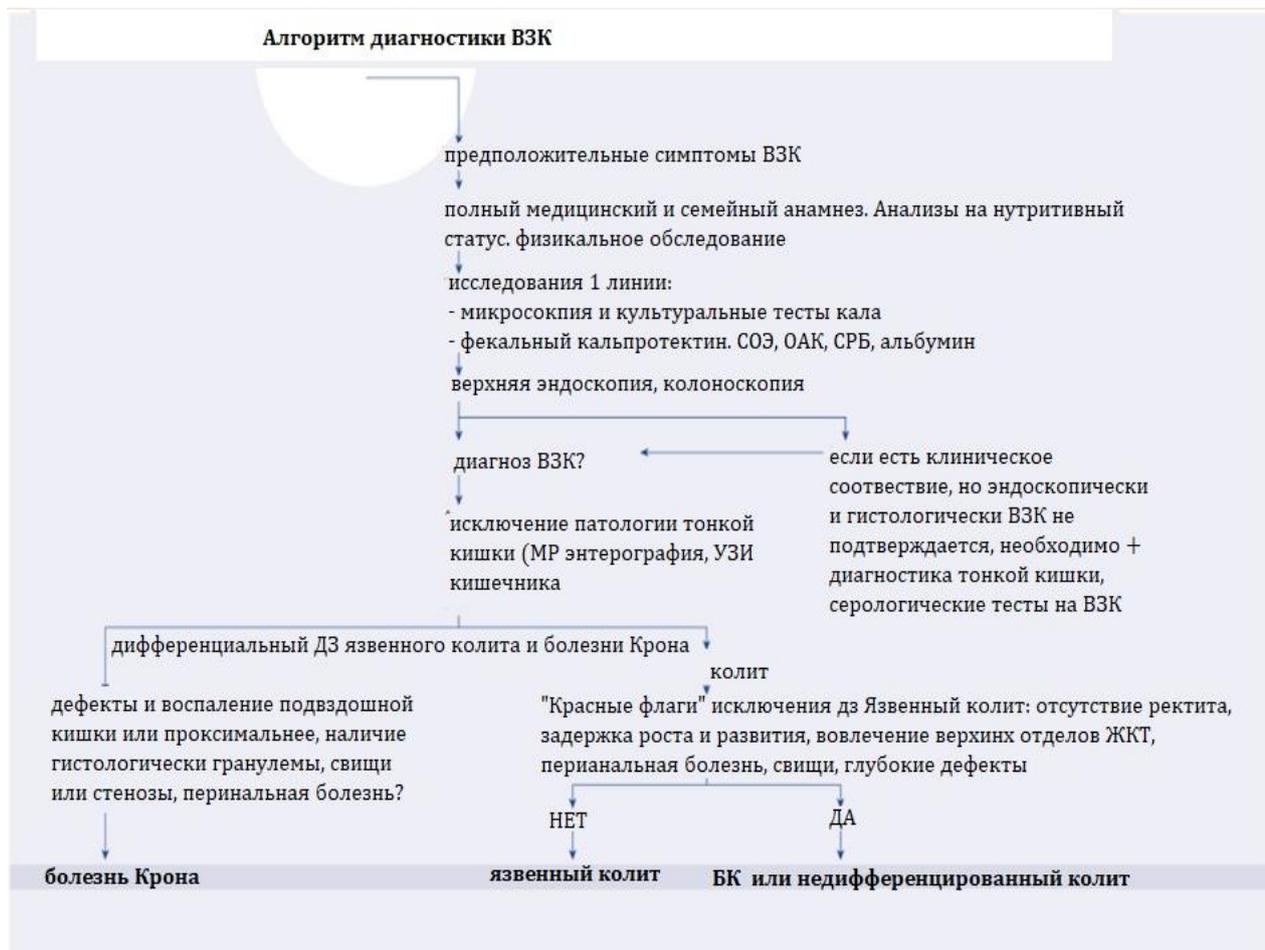


Рисунок 1. Алгоритм диагностики язвенного колита

2.2 Дифференциальный диагноз язвенного колита с другими патологиями представлен в таблице 10, с болезнью Крона – в таблице 11 [15,16,32].

Таблица 10. Основные заболевания в дифференциальной диагностике язвенного колита

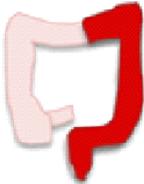
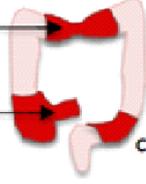
Патология	Подтверждающие критерии	Диагностика
Амебная дизентерия	Путешествие в эндемичные районы	Антиамебиазные антитела; микроскопия (яйца или паразиты)
Бактериальный колит	Регулярная настороженность	Культуральный тест. Включая <i>Escherichia coli</i> O157:H7
Инфекция <i>Clostridium difficile</i>	Недавний прием антибиотиков, другие факторы риска	Стул на токсины
Болезнь Крона	всегда дифференцировать при первичной диагностике	Эндоскопия + биопсия
Ишемический колит	Факторы риска: болезни системы кровообращения	Эндоскопия + биопсия
Микроскопический колит, целиакия, непереносимость лактозы или других пищевых	Отсутствие гемоколита	Эндоскопия + биопсия

продуктов и синдром раздраженного кишечника		
Вирусный или паразитарный колит	Иммуносупрессия	Эндоскопия + биопсия
Колит, вызванный приемом лекарств	Прием препаратов, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов	Эндоскопия + биопсия
Сегментарный колит, связанный с дивертикулитом	Пожилой возраст	Эндоскопия + биопсия, рентгенконтрастные методы
Лимфома кишечника	Аутоиммунное заболевание, иммуносупрессивная терапия в анамнезе	Эндоскопия + биопсия

Инфекционные колиты с гемоколитом, вызванные энтеро-инвазивными патогенами: *Shigella*, *Yersinia*, эшерихиозы, *Campilobacter jejuni*, *Salmonella typhus/paratyphus*, *Entamoeba histolitica*, *Mycobacterium tuberculosis* [32].

Паразитарные энтериты, протекающие с хронической диареей: *Giardia lamblia*, *Tropheryma whipplei* (Whipple disease), *Nematodes* (ascariasis, strongyloidiasis), *Intestinal cestodes*, ВИЧ-ассоциированная диарея (в том числе *cryptosporidiosis*, *microsporidiosis*) [32].

Таблица 11. Дифференциальный диагноз ЯК и БК (адаптировано G.Diaz [33,34])

	Язвенный колит	Болезнь Крона
		стриктуры →  сегментарность терминальный илеит
Локализация	Всегда вовлекается прямая кишка, с различной степенью распространенности по толстой кишке	Любой отдел ЖКТ (от ротовой полости до анального кольца). Часто терминальный илеит и 70-80% вовлечение тонкой кишки
Воспаление	протяженное, диффузное воспаление в пределах слизистой оболочки; четкая граница между здоровыми и воспаленными участками	сегментарное трансмуральное воспаление; ассиметричное вовлечение различных отделов в пределах воспаленного сегмента
Клинические данные		
Кровь в стуле	часто	редко
Слизь/гной	часто	редко
Вовл. тонкой кишки	нет	да
Верхние отделы ЖКТ	нет	да
Абдом. инфильтрат	редко	правый нижний квадрант
ВКП	часто	часто
тонко-кишечная обструкция	нет	часто
стеноз толстой кишки	редко	часто
периаанальная пат.	нет	часто
стриктуры и свищи	нет	да

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ

3.1 Немедикаментозное лечение

Питание при ВЗК [35,36,38,39]. У пациентов в ремиссии, с симптомами функционального гастроинтестинального расстройства, целесообразно назначение диеты с низким содержанием FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols – ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды или полиолы) [37].

В целом энергетические потребности пациентов с ВЗК аналогичны потребностям здорового населения; рекомендации - общие, диетические или специализированные по нутритивной коррекции основаны на активности/ремиссии воспалительного процесса, а также наличия осложнений или специальных потребностей и должно соответствовать этим требованиям (алгоритм на рисунке 2) [39].



Рисунок 2. Алгоритм – структура практических рекомендаций «Клиническая нутрициология при ВЗК»

Пациенты с ВЗК должны проходить регулярный скрининг на нутритивный статус, дефицит микронутриентов и получать соответствующую коррекцию.

При активном ВЗК возрастает потребность в белке и следует увеличить его потребление (до 1,2-1,5 г/кг/сут у взрослых) по сравнению количеством, рекомендуемым в общей популяции. С течением времени у пациентов развивается относительное снижение мышечной массы и увеличение жировой ткани. Это может произойти из-за хронической недостаточности питания, повышенных темпов белкового обмена и потери питательных веществ в кишечнике во время фазы активного заболевания или из-за воздействия препаратов для лечения болезни.

3.2 Медикаментозное лечение на амбулаторном уровне

а) Тактика ведения пациентов с минимальной/умеренной активностью ЯК на амбулаторном этапе зависит от локализации и активности, а также риска прогрессирования заболевания или оперативного вмешательства (колэктомии), см алгоритм на рисунке 3, таблицы 12,13 [4,7,34,40,41].



Рисунок 3. Алгоритм ведения пациента с минимальной активностью (низким риском развития колэктомии)

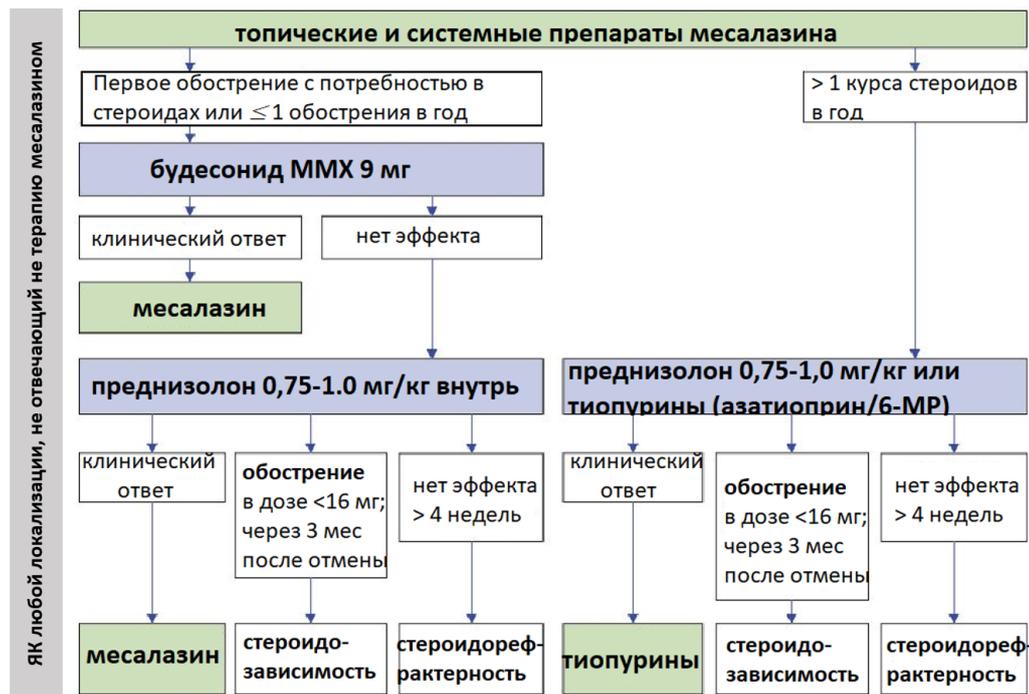


Рисунок 4. Алгоритм ведения пациента, не отвечающего на терапию месалазином (минимальная, умеренная активность)

б) Ведение пациентов с умеренной/высокой активностью амбулаторно смотри алгоритм на рисунках 5,6 [34,43,44]

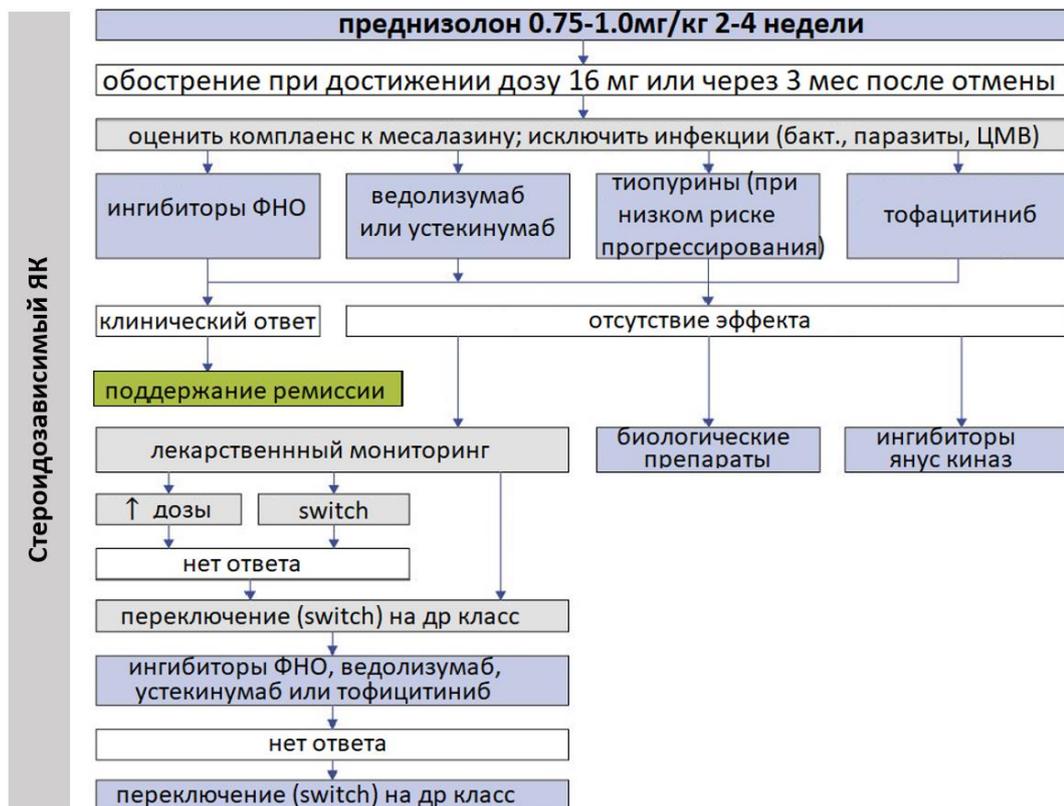


Рисунок 5. Алгоритм ведения пациента со стероидозависимым язвенным колитом

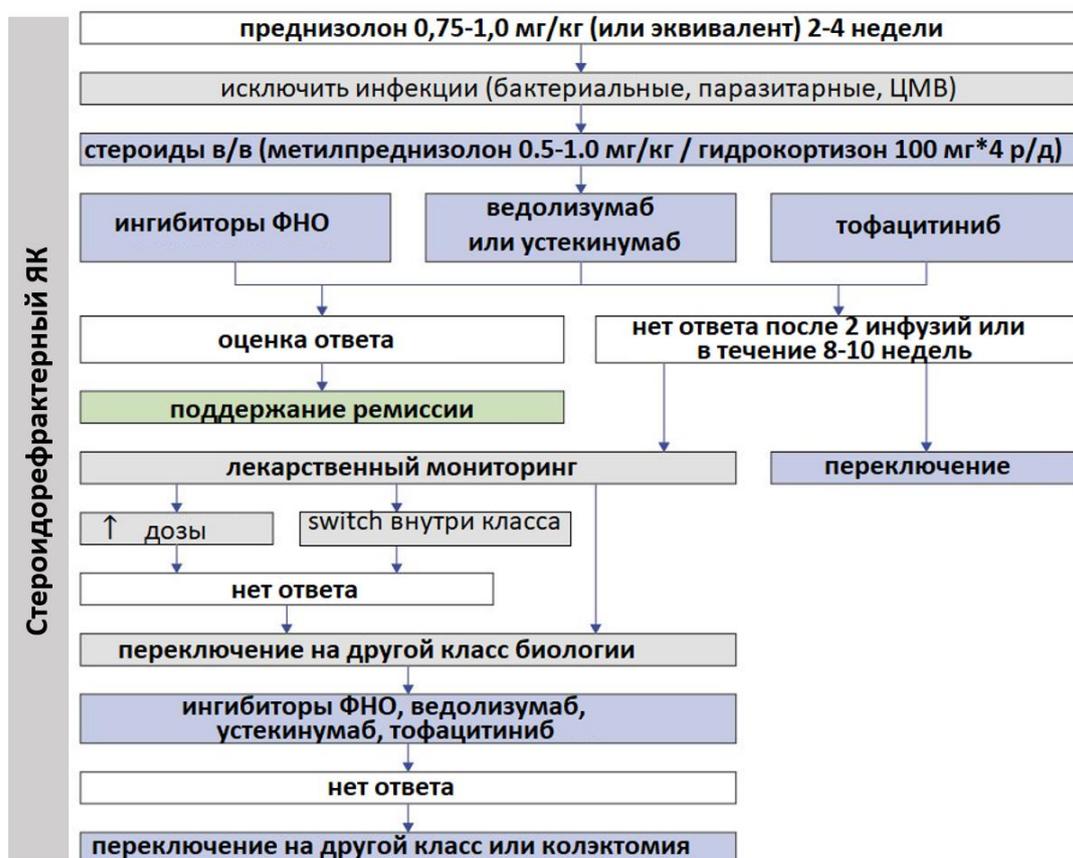


Рисунок 6. Алгоритм ведения пациента со стероидорезистентным язвенным колитом

с) **Поддержание ремиссии.** Целью поддерживающей терапии является поддержание клинической и эндоскопической ремиссии без необходимости назначения стероидов (без стероидная ремиссия).

Выбор препаратов для поддерживающей терапии определяется:

- протяженностью поражения;
- длительностью заболевания (частота и активность обострений);
- неэффективностью или побочными эффектами предыдущей терапии;
- безопасностью поддерживающих препаратов;
- канцеропревенцией.

Пациентам, достигшим ремиссии на 5-АСК, рекомендуемая поддерживающая доза месалазина не менее 2 г/сутки. При достижении ремиссии, индуцированной ГКС, поддерживающая терапия проводится азатиоприном 2 мг/кг (или 6-МП 1,5 мг/кг) не менее 2 лет. Ремиссия, достигнутая препаратами биологической терапии, поддерживается тем же лекарственным средством (см таблица 12)

Таблица 12. Дозы в период индукции и поддержания ремиссии генно-инженерных препаратов при ЯК

анти-ФНО α	Адалimumаб	Индукция ремиссии: неделя 0: 160 мг, неделя 2: 80 мг, неделя 4: 40 мг Поддержание ремиссии: каждые 2 недели: 40 мг Эскалация дозы: 40 мг еженедельно
	Голimumаб	Индукция ремиссии: неделя 0: 200 мг, неделя 2: 100 мг, неделя 4: 50 мг Поддержание ремиссии: каждые 4 недели: 0 мг (при весе >80 кг – 100 мг)
	Инфликсимаб	Индукция ремиссии: неделя 0: 5 мг/кг, неделя 2: 5 мг/кг, неделя 6: 5 мг/кг Поддержание ремиссии: каждые 8 недель: 5 мг/кг Эскалация дозы: каждые 4-6 недель: 5-10 мг/кг
анти- α 4 β 7интегрин	Ведолизумаб	Индукция ремиссии: неделя 0: 300 мг, неделя 2: 300 мг, неделя 6: 300 мг Поддержание ремиссии: каждые 8 недель: 300 мг Эскалация дозы: каждые 4-6 недель: 300 мг
анти- ИЛ-12, ИЛ-23	Устекинумаб	Индукция ремиссии: неделя 0 внутривенно (инфузии): в зависимости от массы тела пациента внутривенно вводят: менее 55 кг - 260 мг, 55-85 кг - 390 мг, более 85 кг - 520 мг; неделя 8: подкожно 90 мг Поддержание ремиссии: каждые 12 недель подкожно 90 мг Эскалация дозы: каждые 8 недель 90 мг подкожно
ингибитор Янус-киназ 1 и 3 (JAK 1 и JAK 3)	Тофацитиниб	Индукция ремиссии: первые 8 недель 10 мг 2 раза в день перорально, при частичном ответе еще 8 недель 10 мг 2 раза в день Поддержание ремиссии: 5 мг 2 раза в день

Таблица 13. Перечень основных лекарственных средств, используемых на амбулаторном уровне

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Препарат с противовоспалительным действием	Месалазин	Таблетки пролонгированного действия 500 мг, Гранулы с пролонгированным высвобождением, 2 г, Суппозитории 500мг-1 г, Суспензия ректальная 1-4 г	А
	Месалазин ММХ	Таблетки пролонгированного действия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 1200 мг	А
	Сульфасалазин	Таблетки, покрытые оболочкой 500 мг	В

Таблица 13. Перечень дополнительных лекарственных средств, используемых на амбулаторном уровне

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Глюкокортикостероиды	Будесонид ММХ	Таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 9 мг	А
	Преднизолон, метилпреднизолон	Таблетки 5 мг Таблетки 4 мг, 16 мг	А
Иммуносупрессивное средство	Азатиоприн	Таблетки 50 мг	В
	Меркаптопурин	Таблетки 50 мг	В
Антитела моноклональные (анти-ФНО α)	Адалimumаб	Р-р для подкожного введения 40 мг/0.4 мл	А
	Голimumаб	Р-р для подкожного введения 50 мг/0.5 мл	А
	Инфликсимаб	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг	А
Антитела моноклональные (анти- α 4 β 7-интегрин)	Ведолизумаб	Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 300 мг	А
Антитела моноклональные (анти- ИЛ-12, ИЛ-23)	Устекинумаб	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 130 мг; р-р для подкожного введения 90 мг/1.0 мл	А
Ингибитор Янускиназы 1 и 3 (JAK 1 и JAK 3)	Тофацитиниб *	Таблетки 5мг, 10 мг	А
Макро, микроэлементы, стимуляторы гемопоэза	Пероральные препараты железа	Таблетки, капли	В

Противомикробные, антидиарейные средства	Пробиотики/синбиотики, содержащие Lactobacillus rhamnosus GG, Saccharomyces boulardii, E coli Nissle 1917, VSL#3, Bacillus clausii Bifidobacterium	Капсулы кишечнорастворимые; Суспензия/раствор/порошок для перорального применения	В
	Рифаксимин	Таблетки 200 мг	В
Микроэлементы и витамины. Препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора	Витамин D (холекальциферол)	Капли для приема внутрь, таблетки жевательные, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	В
Антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики, гипнотики	Сульпирид Тиоридазин Миансерин Миртазипин Амитриптилин	Таблетки	С
Витамины группы В	Фолиевая кислота	Таблетки, 2 мг\день	С
Наркозные средства, Снотворный и седативный препарат для премедикации и вводного наркоза	Пропофол	Раствор для внутривенного введения	А
	Мидозолам**	Раствор для в/в и в/м введения	А
Анальгетическое наркотическое средство	Фентанил	Раствор для в/в и в/м введения	А

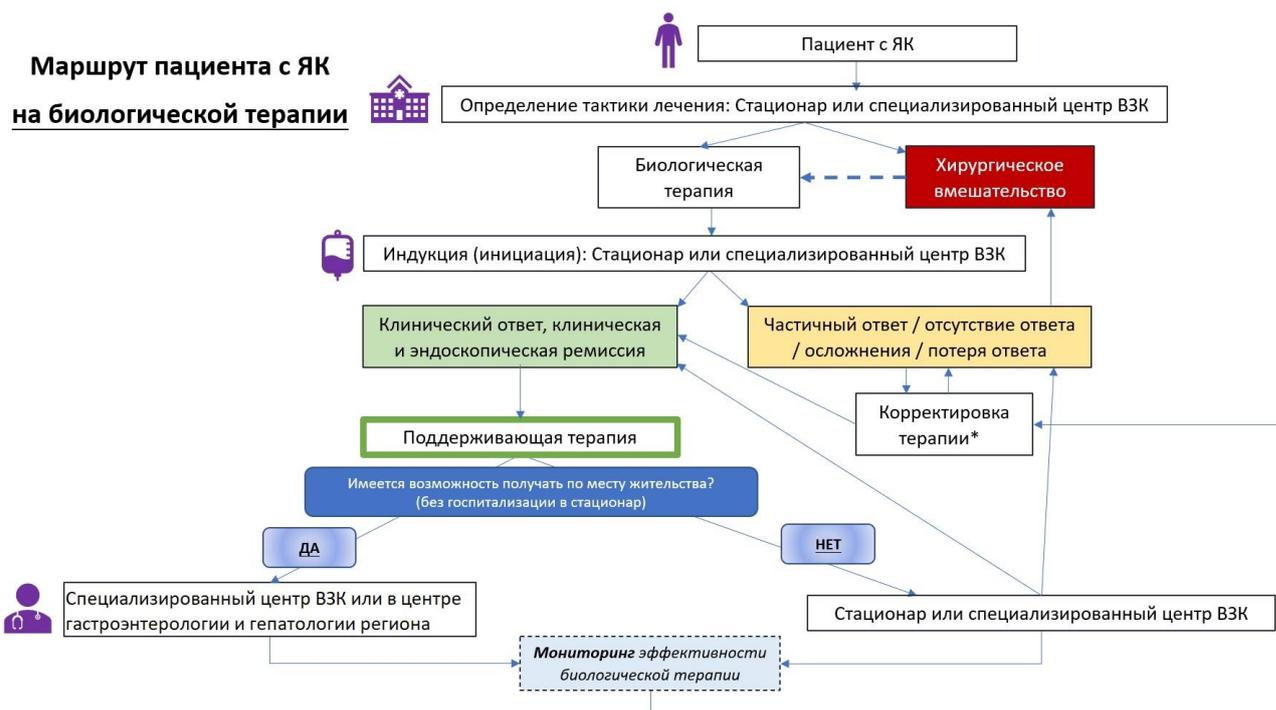
*показание ЯК не зарегистрировано в РК, применять после регистрации показания в РК: одобрен FDA [54], ЕМА [55] и имеет высокий уровень доказательности (Незарегистрированные лекарственные средства используются в соответствии со статьей 80 Кодекса РК «О здоровье народа и системе здравоохранения») [45,54-59].

** не зарегистрирован в РК, применять после регистрации показания в РК: имеет высокий уровень доказательности (Незарегистрированные лекарственные средства используются в соответствии со статьей 80 Кодекса РК «О здоровье народа и системе здравоохранения») [28-30]

МАРШРУТ ПАЦИЕНТА С ВЗК, ПОЛУЧАЮЩЕГО БИОЛОГИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ. Ведение пациента с ВЗК, получающего иммуносупрессивную и биологическую терапию амбулаторно, осуществляется в специализированном центре ВЗК [60]:

Биологическая терапия, включающая в себя **индукцию (инициацию)** препарата и **поддерживающую терапию** проводится в условиях инфузионного кабинета специализированного Центра ВЗК (на базе многопрофильного

стационара или регионального Центра гастроэнтерологии и гепатологии) (см. рисунок 7).



* эскалация дозы (укорочение интервала или увеличение дозы) или назначение биологического препарата второй линии или т.п.

Рисунок 7. Маршрут пациента на биологической терапии

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение. Профилактика. Меры первичной профилактики ВЗК не разработаны. Профилактика обострений:

- поддерживающая терапия (месалазин, иммуносупрессанты, биологическая терапия);
- с осторожностью принимать НПВС;
- психологическая поддержка, избегать стрессов.

3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе

- отмена стероидов (в течение 4 месяцев после индукции);
- поддержание без стероидной ремиссии (клинико-эндоскопической) не менее 1 года;
- профилактика осложнений, оперативных вмешательств;
- скрининг колоноскопия;
- отсутствие нутритивных нарушений;
- отсутствие анемии;
- высокое качество жизни.

Мониторинг безопасности терапии см в Приложении 1.

Терапевтический мониторинг лекарственных препаратов и выбор биологической терапии второй линии [44, 45, 55-58].

На фоне биологических препаратов, чаще анти-ФНО терапии, рекомендуется проактивный терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ): определение концентрации препарата в сыворотке крови и антител к препарату (терапевтический лекарственный мониторинг), с последующей оптимизацией терапии:

- при ответе на терапию в конце индукционного периода, а также как минимум, однажды во время поддерживающей терапии;
- у первичных не-ответчиков на терапию, а также для подтверждения вторичной утраты ответа.

Таблица 14. Рекомендуемая терапевтическая концентрация препаратов анти-ФНОα

Препарат	Дозы	Период измерения
Инфликсимаб	3-7 мкг/мл	14 неделя
Адалимумаб	5-7 мкг/мл	4 неделя
Голимумамб	≥2,5 мкг/мл	6 неделя

При подтверждении первичного не-ответа на биологический препарат, рекомендуется переключение на препарат другого класса (см алгоритм на рисунке 7).

Вторичная утрата ответа во время поддерживающей терапии может быть результатом недостаточной концентрации препарата в крови (таблица 14) или формирования антител к препарату. Уровень антител к препарату (анти-ФНО агентам) не должен превышать 10 Ед/мл (<200 нг/мл)

Терапевтический мониторинг ЛС в случае субоптимальной концентрации препарата позволяет оптимизировать терапию (см таблицу 12) [46-52].

С целью повышения эффективности терапии и предупреждения развития вторичной утраты ответа, выработки антител к препарату рекомендуется комбинировать инфликсимаб и адалимумаб с тиопуринами или метотрексатом [46-52].

Недопустимы также переключения по немедицинским показаниям между оригинальным препаратом и биосимиляром и обратно, так как на данный момент отсутствуют достаточные данные исследований по безопасности и эффективности перекрестного переключения (между двумя биосимилярами), обратного переключения (между оригинальным препаратом и биосимиляром), а также множественных и повторных переключений [52,53]

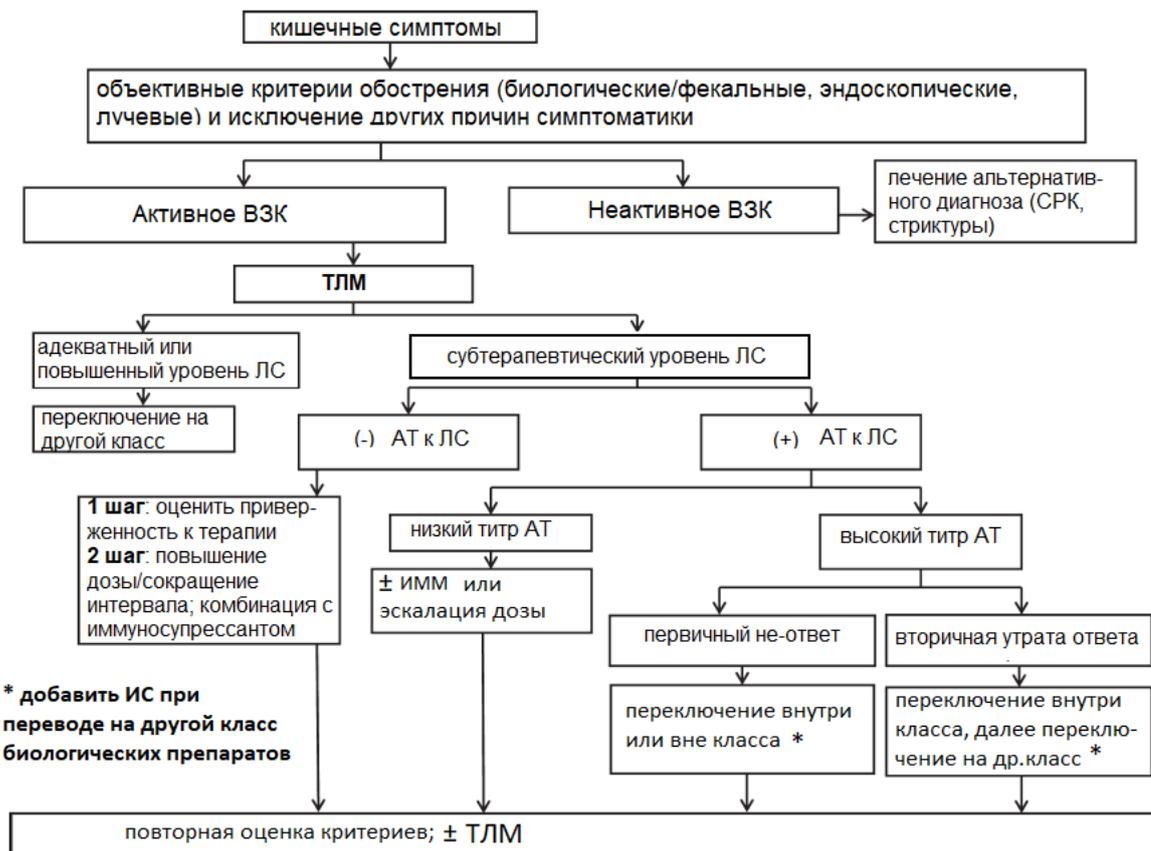


Рисунок 8. Алгоритм терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) биологической терапии (адаптировано с N. Mitrev с соавт., 2017 [53])

Определение тиопуринометилтрансферазы (при планировании иммуносупрессивной терапии или на фоне приема цитостатиков):

- нормальная активность ТПМТ > 21,0 МЕ/мл
- умеренная активность ТПМТ 6,0-21,0 МЕ/мл
- низкая активность ТПМТ < 6,0 МЕ/мл

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ.

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- впервые установленный диагноз ЯК средней и тяжелой степени тяжести;
- среднетяжелое течение ЯК в период обострения при отсутствии эффекта от амбулаторной консервативной терапии, с клинико-лабораторными признаками активности процесса;
- при перианальных и/или системных проявлениях;
- плановое оперативное лечение;
- плановая биологическая терапия, согласно схеме введения генно-инженерных препаратов.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- среднетяжелое или тяжелое течение заболевания с клинико-лабораторными признаками активности процесса, с системными проявлениями, при отсутствии эффекта от консервативной терапии;
- подозрение на кишечную непроходимость;
- абсцессы, перфорация, толстокишечные кровотечения, токсическая дилатация толстого кишечника;
- тяжелые формы внекишечных проявлений (гангренозная пиодермия, тромбоэмболические проявления);
- осложнения, связанные с медикаментозной терапией (например, оппортунистические инфекции).

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

5.1 Маршрут пациента, получающего биологическую терапию представлен на рисунке 8.

Ведение пациента с ВЗК, получающего иммуносупрессивную и биологическую терапию в стационарных условиях, осуществляется на базе многопрофильного стационара, имеющего в своей структуре койки гастроэнтерологического профиля [60].

5.2 Немедикаментозное лечение.

5.2.1 Нутритивный скрининг и коррекция нарушений питания (лечебное питание [35,36,39,62-69].

Клиническое обследование нутрициологического статуса должно быть комплексным и включать в себя, наряду со сбором анамнеза и осмотром, антропометрические и биохимические методы оценки, установление степени недостаточности питания:

- оценка энергетического баланса. Расчет энерготрат покоя проводят, используя уравнение Харриса–Бенедикта (J.A. Harris, F.G. Benedict, 1919) \times фактор стресса;
- антропометрические данные: индекс массы тела (ИМТ — индекс Кетле, ВОЗ, 1987), измерение кожно-жировой складки над трицепсом, окружности мышц плеча;
- инструментальные методы обследования: определение мышечной массы тела и жировой ткани (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), биоимпедансометрия (BIA), ультразвук, компьютерная томография (КТ) и магнитный резонанс (МРТ));
- биохимические исследования альбумин; абсолютное число лимфоцитов.

Скрининг на недостаточность питания. Поскольку пациенты находятся в группе риска, они должны регулярно проходить скрининг на предмет нарушения питания на момент постановки диагноза и после него [68-69]. Наиболее применимыми при ВЗК, связанными с клиническими исходами, считают следующие системы (таблицы 15-18):

1) **Скрининг оценки риска питания 2002 (Nutrition Risk Screening, NRS-2002) для стационарных условий**, таблицы 15-16 (прескрининг и скрининг).

Таблица 15. Прескрининг NRS-2002

Является ли ИМТ пациента $<20,5 \text{ кг} / \text{м}^2$	да
Пациент потерял вес за последние 3 месяца?	да
Было ли уменьшено потребление пищи пациентом за последнюю неделю?	да
Пациент находится в критическом состоянии?	да
Если да на один из этих вопросов, перейдите к скринингу	
Если нет ответов на все вопросы, пациент должен проходить повторный скрининг еженедельно.	

Таблица 16. Скрининг NRS-2002

Пищевой статус	Балл	Стресс/метаболизм (тяжесть заболевания)	Балл
Нет нарушений	0	Нет нарушений	0
Легкая потеря веса $> 5\%$ за 3 месяца ИЛИ $50-75\%$ от нормального потребления пищи за последнюю неделю	1	Легкое нарушение метаболизма Пациент мобилен, минимальная активность заболевания Повышенная потребность в белке может быть покрыта пероральным питанием. <i>Перелом бедра, хроническое заболевание, особенно с осложнениями, например, цирроз печени, ХОБЛ, диабет, рак, хронический гемодиализ.</i>	1
Умеренная потеря веса $> 5\%$ за 2 месяца ИЛИ ИМТ $18,5-20,5 \text{ кг} / \text{м}^2$ и ухудшение общего состояния ИЛИ $25-50\%$ от нормального потребления пищи за последнюю неделю	2	Умеренное нарушение метаболизма Пациент прикован к постели из-за болезни Сильно повышенная потребность в белке за счет активности/осложнений, возможно за счет <i>инсульта, гематологическим рака, тяжелой пневмонии, длительной операцией на брюшной полости</i>	2
Выраженная потеря веса $> 5\%$ за 1 месяц ИЛИ ИМТ $<18,5 \text{ кг} / \text{м}^2$ и тяжелое общее состояние ИЛИ $0-25\%$ от нормального потребления пищи за последнюю неделю	3	Тяжелое нарушение метаболизма Пациент находится в критическом состоянии (отделение интенсивной терапии). Сильно повышенная потребность в белке может быть достигнута только при (парентеральном) питании <i>APACHE-II > 10, трансплантация костного мозга, травмы головы.</i>	3
Всего баллов (А)		Всего баллов (В)	
Возраст: <70 лет: 0 баллов, ≥ 70 лет: 1 балл			
ИТОГО = (А) + (В) + Возраст			
≥ 3 баллов: пациент находится в группе риска по питанию. Должен быть составлен план			

питания <3 балла: повторять скрининг еженедельно

2) **Универсальный инструмент скрининга недоедания (Malnutrition Universal Screening Tool, MUST)**, в первую очередь направлен на выявление риска плохого белково-энергетического статуса, а не дефицита отдельных питательных веществ. Он связан с планом медицинского обслуживания, который может варьировать в зависимости от условий здравоохранения, местных политик и ресурсов (таблица 17)

Таблица 17. Универсальный инструмент скрининга недоедания (Malnutrition Universal Screening Tool, MUST)

ИМТ (кг/м ²)	Непреднамеренная потеря веса за последние 3–6 месяцев		Острое заболевание с уменьшенным потреблением пищи (по оценкам) ≥5 дней
≥20	0	≤5%	0
18.5-20.0	1	5-10%	1
≤18.5	2	≥10%	2
Общий риск недоедания			
Общее количество	Риск	Процедура	Реализация
0	Низкий	Регулярная клиническая помощь	Клиника: еженедельно Дом престарелых: ежемесячно Амбулаторно: ежегодно в группах риска, например, возраст > 75 лет <u>Поликлиника, дом престарелых и амбулаторно:</u> ведение дневника питания в течение 3 дней.
1	Умеренный	Коррекция	Если питание адекватное: повторный скрининг (в стационаре еженедельно, амбулаторно, по крайней мере, ежемесячно, сообщество по крайней мере, каждые 2-3 месяца). Если прием пищи неадекватный: клиническая проблема. Скорректировать состав и количество общего количества пищи, регулярный контроль
≥2	Высокий	В обязательном порядке	Необходимо обратиться к диетологу, увеличить общее потребление пищи. Мониторинг и пересмотр плана коррекции питания (еженедельно в больнице, ежемесячно по месту жительства).

3) **Мгновенная оценка питания (Instant Nutritional Assessment, INA)** основана на измерении количества сывороточного альбумина (<3,5 – сниженный уровень) и общего количества лимфоцитов– сниженный уровень), таблица 21.

Таблица 18. Мгновенная оценка питания (Instant Nutritional Assessment, INA)

Сывороточный альбумин	Общее количество лимфоцитов	Степень нарушения питания
≥ 3,5 г/дл	≥1500 на мкл	I
≥ 3,5 г/дл	<1500 на мкл	II

<3,5 г/дл	≥1500 на мкл	III
<3,5 г/дл	<1500 на мкл	IV

Больным с недостаточностью питания средней и тяжелой степени, а также с осложнениями послеоперационного периода необходимо составить индивидуальный план питательной поддержки. Эти больные требуют пристального внимания при проведении питательной поддержки и контроля за ее эффективностью

Таблица 19. Дефицит микронутриентов, патофизиология и клинические проявления [69]

Микроэлемент	Патофизиология дефицита	Симптомы	Диагностика
Железо	Хроническая кровопотеря. Нарушение обмена железа. Неадекватное потребление с пищей	Анемия, усталость, нарушения сна, синдром беспокойных ног, дефицит внимания, недовольство, возбуждение и женское бесплодие	Трансферрин сатурация <16% и сывороточный ферритин <30 нг / мл
Кальций	Неадекватное потребление пищи Снижение кишечной / почечной абсорбции	Снижение плотности костей, гиперпаратиреоз, гипертония и мышечные спазмы	Сканирование плотности кости Сыв. кальций <8,5 мг / дл
Селен	Не ясна	Кардиомиопатия и дегенерация хряща	Сыв. селен <70 мкг/л
Цинк	Хроническая диарея Малабсорбция	Плохое заживление ран	Сыв. цинк <75 мкг/мл
Магний	Хроническая диарея Неадекватное диетич. потребление	Усталость	Сыв. магний <1,41 мэкв / л
Витамин В9	Неадекватное диетическое потребление НЯ некоторых преп (МТХ)	Мегалобластная анемия, умеренно повышенный риск развития дисплазии толстой кишки и гипергомоцистеинемии	Сывороточный фолат <2,5 нг / мл
Витамин В 12	История подвздошной / илеоколонической резекции	Мегалобластная анемия и периферическая невропатия	Сывороточный В 12 <200 пг / мл
Витамин Д	Недостаточное потребление с пищей. Малабсорбция	Нарушение метаболизма костной ткани	дефицит <15 нг / мл, недост. <20 нг / мл и оптимум > 30 нг / мл)
Витамин А	Недостаточное потребление с пищей. Малабсорбция	Плохое заживление ран, ночная слепота и ксерофтальмия	Сывороточный ретинол <30 μ г / дл
Витамин К	Неадекватное диетич. Потребление, малабсорбция, использование	Нарушение метаболизма костной ткани	Филлохинон сыворотки <1,1 нг / мл МНО

	антибиотиков		
--	--------------	--	--

Анемия и ее коррекция [70-72]. Согласно определению ВОЗ, анемия диагностируется при снижении гемоглобина крови менее 12 г/дл (120 г/л) у женщин и менее 13 г/дл (130 г/л) у мужчин. При диагностике анемии необходимо исследование общего анализа крови с определением распределения эритроцитов по ширине (red cell distribution width, RDW), среднего объема эритроцитов (mean corpuscular volume, MCV), количества ретикулоцитов, ферритина, сатурации трансферрина и уровня СРБ.

Виды анемии и диагностические критерии:

- Важные маркеры ЖДА: содержание гемоглобина в ретикулоцитах (CHr) может помочь отличить ЖДА от анемии при хроническом заболевании, низкий средний корпускулярный Hb (MCH <27 пг) или низкое содержание Hb в ретикулоцитах (CHr <28 пг), а не MCV <80 fL, являются важными маркерами ЖДА;

- Анемию хронического заболевания следует подозревать при наличии признаков воспаления (сывороточный ферритин, фекальный кальпротектинше), анемии, низкого трансферрина (сатурация трансферрина <20%) и нормального или повышенного уровня ферритина в сыворотке (> 100 нг / мл);

- Комбинация истинной ЖДА и анемии хронического заболевания: уровень ферритина от 30 до 100 мкг/л, гепсидин > 4 нмоль / л, CHr <28 пг;

- более редкие виды анемии - В-12 дефицитная, фолиеводефицитная, гемолитическая и лекарственно-индуцированная.

Лечение анемии. Пероральные препараты железа могут быть назначены в неактивную фазу ВЗК, при анемии легкой степени тяжести. На фоне активного воспалительного процесса пациентам с непереносимостью перорального железа, уровне Hb <10г/дл, а также в случае необходимости использования эритропоэтина, препараты железа назначаются внутривенно. Клиническими исследованиями показана эффективность железо-сахарозных комплексов и железа карбоксимальтозата.

Таблица 20. Коррекции анемического синдрома

Гемоглобин г/дл	Вес тела <70 кг	Вес тела ≥70 кг
10-12 (женщины)	1000 мг	1500 мг
10-13 (мужчины)	1500 мг	2000 мг
7-10	1500 мг	2000 мг

Учитывая высокий риск рецидива анемии, препарат железа вводится внутривенно до уровня ферритина 100 мкг/л.

Мониторинг эффективности проводится каждые 3 месяца в течение 1 года (гемоглобин, ферритин, трансферрин и СРБ) [EL 4]

В случае анемии, не связанной с дефицитом железа, обязательно исключение коморбидных состояний - инфекции, малигнизаций, побочных эффектов лекарственных средств [EL5].

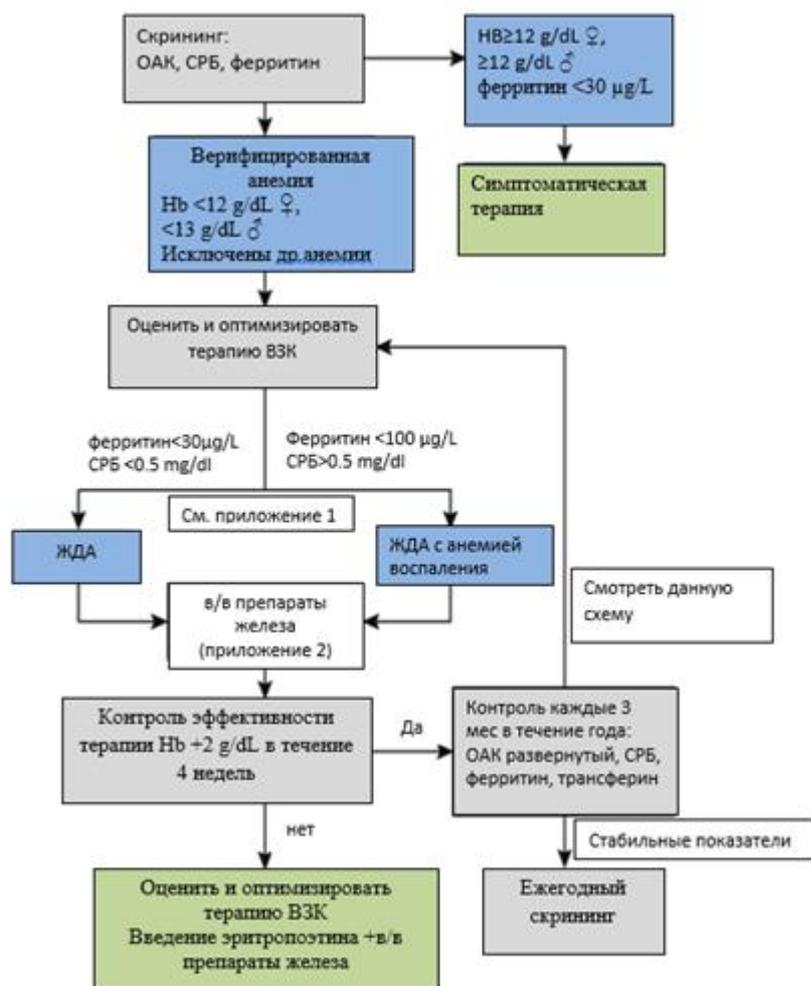


Рисунок 9. Алгоритм ведения пациента с анемическим синдромом

5.3. Медикаментозное лечение.

Алгоритм ведения молниеносного язвенного колита представлен на рисунке 10, таблице 21 [73-75]



Рисунок 10. Алгоритм ведения молниеносного (фульминантного колита)

Таблица 21. Предикторы ответа на неэффективности стероидной терапии

Предикторы	Критерии	Риск колэктомии
Клинические	Частота стула > 12/в день на 2 сутки в/в стероидов	55%
	Частота стула > 3- 8/день + СРБ > 45 мг/л на 3 сутки (Оксфордские критерии)	85%
Биохимические	СОЭ > 75 мм/час или лихорадка > 38°C	Риск ↑ в 8-9 раз
Радиологические	Расширение диаметра толстой кишки > 5.5 см или островки по данным обзорной рентгенографии брюшной полости	75%
	Глубокие язвенные дефекты, локализованные дистально (гибкая сигмоидоскопия)	42/49 пациентов
	Индекс эндоскопической активности 7-8	13/14 пациентов
Комбинированные	Частота стула > 3/сутки ± дилатация толстой кишки + гипоальбуминемия < 30г/л	85%

Рекомендуемые дополнительные меры при тяжелом колите [73-75]:

- исключение оппортунистических инфекций, включая *C difficile* и цитомегаловирус;
- в/в введение жидкости и электролитов;
- заместительная терапия калием не менее 60 ммоль/день. Гипокалиемия или гипомагниемия провоцирует развитие токсического мегаколона;
- гибкая сигмоидоскопия для забора биопсии для подтверждения диагноза и исключения цитомегаловирусной инфекции, ассоциированной со стероидо-рефрактерным течением;

- культуральный тест на исключение токсинов ко-инфекции Clostridium difficile, часто присоединяющейся при тяжелом колите и ассоциирующейся с высокой смертностью. При подтвержденной инфекции - ванкомицин; иммуносупрессивная терапия должна быть остановлена;
- подкожное введение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для снижения риска ВТЭ;
- нутритивная поддержка при мальабсорбции; энтеральное питание предпочтительнее;
- отмена антихолинергических, антидиарейных и опиоидных препаратов, НПВС (увеличивают риск дилатации толстой кишки);
- назначение антибиотиков целесообразно при наличии инфекции, при анамнезе диареи путешественников и непосредственно перед хирургическим лечением;
- по показаниям переливание крови (до уровня гемоглобина более 8–10 г/дл);
- ведение мультидисциплинарное.

Таблица 22. Перечень основных лекарственных средств, используемых на стационарном уровне

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Препарат с противовоспалительным действием	Месалазин	Таблетки пролонгированного действия 500 мг, Гранулы с пролонгированным высвобождением, 2 г, Суппозитории 500мг-1 г, Суспензия ректальная 1-4 г	А
	Месалазин ММХ	Таблетки пролонгированного действия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 1200 мг	А
	Сульфасалазин	Таблетки, покрытые оболочкой 500 мг	В

Таблица 23. Перечень дополнительных лекарственных средств, используемых на стационарном уровне

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Глюкокортикостероид	Будесонид ММХ	Таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 9 мг	А
	Преднизолон, метилпреднизолон	Таблетки 5 мг Таблетки 4 мг, 16 мг	А
	Преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон	100 мг 4 раза в день внутривенно	

Антитела моноклональные (анти-ФНО α)	Адалимумаб	Р-р для подкожного введения 40 мг/0.4 мл	А
	Голимумаб	Р-р для подкожного введения 50 мг/0.5 мл	А
	Инфликсимаб	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг	А
Антитела моноклональные (анти- α 4 β 7-интегрин)	Ведолизумаб	Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 300 мг	А
Антитела моноклональные (анти- ИЛ-12, ИЛ-23)	Устекинумаб	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 130 мг; Р-р для подкожного введения 90 мг/1.0 мл	А
Макро, микроэлементы Стимуляторы гемопозза	Препараты железа для парентерального применения	Раствор для в/в введения	А
Компоненты крови	Эритроцитарная масса	Раствор для в/в введения	В
Плазмозамещающее средство	Раствор альбумина 20%	Раствор для в/в введения	В
Противомикробные, антидиарейные средства	Пробиотики/синбиотики, содержащие Lactobacillus rhamnosus GG, Saccharomyces boulardii, E coli Nissle 1917, VSL#3, Bacillus clausii, Bifidobacterium	Капсулы кишечнорастворимые; Суспензия/раствор/порошок для перорального применения	В
	Рифаксимин	Таблетки 200 мг	В
	Ципрофлоксацин	Таблетки, раствор для инфузий	С
	Левифлоксацин	Таблетки, раствор для инфузий	С
	Метронидазол	Таблетки, раствор для инфузий	С
Тинидазол	Таблетки	В	
Парентеральное питание	Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты	Эмульсия для инфузий	В
Энтеральное, зондовое питание	Специализированные продукты для энтерального питания. Полноценные, сбалансированные по всем нутриентам, готовые к использованию жидкие смеси для	Специализированные продукты для энтерального питания. Сбалансированная смесь для питания пациентов с Язвенным колитом, болезнью Крона	В

	перорального или зондового питания		
Антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики, гипнотики	Сульпирид Тиоридазин Миансерин Миртазипин Амитриптилин	Таблетки Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования	С
Витамины группы В	Фолиевая кислота	Таблетки 2мг/день	В
Антикоагулянты	Фондопаринукс Эноксапарин надропарин кальция	Раствор для подкожного введения Дозу и длительность определяет врач с учетом рисков ВТЭ по уровню показателей коагулограммы, в обязательном порядке у пациентов с фульминантным ЯК, тяжелым течением и в послеоперационном периоде	В
Антибактериальные препараты	Ванкомицин	Таблетки 125 мг	С
	Тобрамицин	Раствор для в\в использования	С
Наркозные средства, Снотворный и седативный препарат для премедикации и вводного наркоза	Оптимальный режим дозирования определяет врач Для вводной анестезии при эндоскопии взрослым		
	Пропофол	Раствор для внутривенного введения	А
	Мидозолам*	Раствор для в/в и в/м введения	А
Анальгетическое наркотическое средство	Фентанил	Оптимальный режим дозирования определяет врач Для вводной анестезии при эндоскопии взрослым Раствор для в/в и в/м введения	А

* не зарегистрирован в РК, применять после регистрации показания в РК: имеет высокий уровень доказательности (Незарегистрированные лекарственные средства используются в соответствии со статьей 80 Кодекса РК «О здоровье народа и системе здравоохранения») [28-30]

5.4 Хирургическое вмешательство. Несмотря на современные возможности консервативного лечения ЯК, оперативное вмешательство требуется 10-30% пациентов [76-80]. Хирургический метод может быть радикальным в лечении

язвенного колита, однако снижение качества жизни после колопротэктомии, а также успехи консервативной терапии заставляют прибегать к операции по строгим показаниям, разделённым на три основные группы:

1. Неэффективность или невозможность продолжения консервативной терапии (гормональная резистентность, гормональная зависимость, неэффективность биологической терапии);
2. Осложнения язвенного колита;
3. Колоректальный рак на фоне язвенного колита или высокие риски его развития.

Показания к оперативному лечению ЯК в экстренном порядке:

- токсическая дилатация;
- перфорация;
- массивное кровотечение;
- рефрактерный молниеносный колит (при отсутствии улучшения внутривенного введения стероидов или биологической терапии) в течение 7 суток;

Показания к оперативному лечению ЯК в плановом порядке:

- дисплазия высокой степени или рак.

Таблица 24. Кишечные осложнения язвенного колита, адаптировано с S. Danese, 2011 [70]

Кишечные осложнения	Комментарии
Кровотечение	Часто; выраженное встречается у 10% пациентов; причина ЖДА
Токсический или фульминантный колит	Часто развивается при протяженном колите, выраженной активности, может привести к паралитическому илеусу, возможна перфорация
Токсический мегаколон	Расширение диаметра (>6 см) толстой кишки, симптомы интоксикации - лихорадка, боль, абдоминальное напряжение, лейкоцитоз; возможна перфорация с высоким риском летального исхода; причиной может быть эндоскопия при фульминантном колите
Стриктуры	Встречаются редко, в этом случае необходимо исключить КРР
Дисплазия или КРР	Может развиваться у любого пациента при длительности анамнеза > 8 лет; другой фактор риска – панколит; часто мультифокальные участки или плоские повреждения

Выбор метода оперативного лечения [76-81]. По экстренным или неотложным показаниям обычно выполняется тотальная колэктомия с концевой илеостомией, без резекции прямой кишки. После стабилизации состояния пациента в более позднее время можно выполнить завершающую проктэктомию с реконструкцией (формированием ИАРА) [82-83].

Золотым стандартом хирургического лечения ЯК в плановом порядке является **тотальная колпроктэктомия с формированием илео-анально-резервуарного анастомоза (ИАРА) или постоянной илеостомы [82-89].**

Пациенты, которым планируется оперативное лечение с формированием ИАРА, должны быть направлены в **специализированные центры и стационары с большим опытом подобных объемов** операций, так они имеют более низкий уровень осложнений и более высокий уровень сохранения резервуара после развития осложнений (ЕССО) [79].

Осложнения хирургического лечения представлены в таблице 25

Таблица 25. Осложнения хирургического лечения, тактика ведения

Осложнение	Симптомы	Диагностика	Диф. диагноз	Лечение
<i>Паучит</i> - воспаление тонкокишечного резервуара	учащение дефекаций, жидкий стул, спастические боли в животе, недержание кала, тенезмы	клинических симптомов, данных эндоскопического осмотра, гистологических изменений (ЕL 3).	синдромом раздраженного резервуара (СРР), ишемическими поражениями, болезнью Крона, ЦМВ-инфекцией, воспалением «манжетки», тазовым сепсисом	Метронидазол/ципрофлоксацин (ЕL 2). противодиарейные препараты (ЕL 5). Альтернативные методы: будесонид, (ЕL 3) и такролимуса, назначаемого топически (ЕL 3). Рефрактерный паучит: инфликсимаб (ЕL 4), адалимумаб (ЕL 4).
<i>Воспаление «манжетки»</i> прямой кишки при наложении аппаратного анастомоза	Кровотечение является наиболее частым характерным признаком	эндоскопическое обследование, особое внимание необходимо уделить осмотру эпителия между краем «манжетки» и самим ИАРА	Паучит	свечи месалазина, 500 мг дважды в сутки. Возможно также применение ГКС в виде ректальных свечей

Большинство послеоперационных осложнений связаны с сформированным ИАРА и чаще всего развиваются воспалительные осложнения этого резервуара (**паучит**).

Невоспалительные причины дисфункции резервуара включают:

1. Резервуарно-анальная стриктура;
2. Свищи (пауч-вагинальные), проблемы связанные с объемом резервуара
3. Тазовый сепсис, воспаление «манжетки».
4. Недостаточностью анального сфинктера.

Медикаментозная терапия в период хирургического лечения [80,81,90-92]

- Прием преднизолона в дозе, превышающей 20 мг в течение более 6 недель, увеличивает риск хирургических осложнений, в связи с чем, гормоны должны быть отменены до хирургического вмешательства. **Если возможности**

отменить гормональную терапия не представляется возможным, операцию по формированию ИАРА стоит отложить. Не следует резко прекращать прием гормональной терапии, так как это может вызвать синдром отмены (Аддисонический криз). Схема отмены гормональной терапии зависит от принимаемой дозы и длительности лечения. Пациентам, которые принимают гормоны более 6 месяцев, рекомендуемая схема снижения дозы 1 мг в неделю в течение нескольких месяцев.

- Предоперационный прием тиопуринов или циклоспорина не повышает риск послеоперационных осложнений (EL 3)

5.5 Дальнейшее ведение

Колоректальная дисплазия и рак. В общей популяции пациенты с ВЗК имеют в 2-3 раза больше риск развития колоректального рака [94-97]. Длительное хроническое воспаление может вызывать злокачественную трансформацию слизистой оболочки кишечника. Такие поражения включают рак, ассоциированное с дисплазией поражение или массу (DALM - dysplasia-associated lesion or mass), дисплазию высокой степени или мультифокальную дисплазию низкой степени. Факторы риска развития колоректального рака у пациентов с ЯК включают степень активности и продолжительность заболевания, семейный анамнез колоректального рака и сопутствующий первичный склерозирующий холангит [98-99].

Периодичность и интервалы проведения скрининг колоноскопии при ВЗК представлены в таблице 26.

Таблица 26. Стратификация риска КРР у пациентов с ВЗК и периодичность скрининг-колоноскопии

Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Тотальный колит без активного эндоскопического/ гистологического воспаления или левосторонний колит или Крон-колит <50%	Тотальный колит с минимальной эндоскопической/ гистологической активностью или воспалительные полипы или семейный анамнез КРР у пациента >50 лет	Тотальный колит с высокой активностью или стриктуры в течение 5 л или дисплазия в анамнезе или наличие ПСХ или семейный анамнез КРР у пациента <50 лет
5 лет	3 года	1 год

Рекомендации по выявлению дисплазии у пациентов с ВЗК включают в себя колоноскопию высокого разрешения с нецелевой (случайной) 4-квadrантной биопсией (рекомендуется интервал 10 см), в общей сложности ≥ 32 биопсий или хромоэндоскопии с целевыми биопсиями [94,95,98].

Пациенты с дисплазией.

1. Диспластические полипы, расположенные на диспластически неизменной слизистой удаляются эндоскопически. Контрольную видеокOLONOSKOPIЮ при полипах размером ≥ 10 мм рекомендуется проводить в течение 1-6 месяцев, а также через 12 месяцев после резекции, и описание должны быть документированы.

2. При полипах размером < 10 мм колоноскопия может проводиться с интервалом в один год. Если последующее контрольное обследование показывает, что резекция полипа была неполной и дисплазия или рак гистологически подтверждены, необходима решение вопроса о хирургическом лечении.

3. Неполипоидная дисплазия может быть технически более сложной для удаления, особенно при наличии фиброза от предшествующего или продолжающегося воспаления, такие пациенты должны проходить лечение у имеющего опыт эндоскописта. Контрольная видеокOLONOSKOPIЯ через 1-6, 12 месяцев после проведения эндоскопической слизистой резекции, которая документируется, контроль проводится ежегодно.

4. Невидимая дисплазия - это дисплазия, обнаруженная при случайной (то есть нецелевой) биопсии слизистой оболочки толстой кишки без видимого поражения. Пациенты, у которых обнаружена невидимая дисплазия, должны быть направлены в центр ВЗК, который предлагает хромоэндоскопию высокого разрешения. Обсуждение рисков и преимуществ стратегий дальнейшего ведения следует обсудить с пациентом. Лечение невидимой дисплазии низкой степени остается спорным, однако диагноз невидимой дисплазии должен быть подтвержден вторым опытным патоморфологом и повторной хромоэндоскопией высокой четкости. Частота прогрессирования от низкой до дисплазии высокой степени и рака составляет от 0% до более чем 50%. Исследования, проведенные в эпоху хромоэндоскопии, демонстрируют, что большинство пациентов с низкой степенью дисплазией не прогрессирует до более высокой степени дисплазии в течение 3-4 лет наблюдения.

5. Мультифокальная дисплазия слабой степени, которая обнаружена при случайной биопсии во время колоноскопии нуждается в наблюдении и подтверждении вторым патоморфологом, повторная колоноскопия с хромоэндоскопией проводится опытным эндоскопистом. Хромоэндоскопия у пациентов с невидимой дисплазией может выявить видимое поражение, которое может быть удалено эндоскопически [19,23,24].

Пациенты с невидимой дисплазией высокой степени должны наблюдаться у эндоскописта, имеющего опыт наблюдения ВЗК с помощью хромоэндоскопии высокой четкости. Высокая степень дисплазии без ассоциированного эндоскопически видимого поражения является показанием к операции [26].



Рисунок 11. Алгоритм при дисплазии и колоректальном раке, ассоциированном с колитом [100]

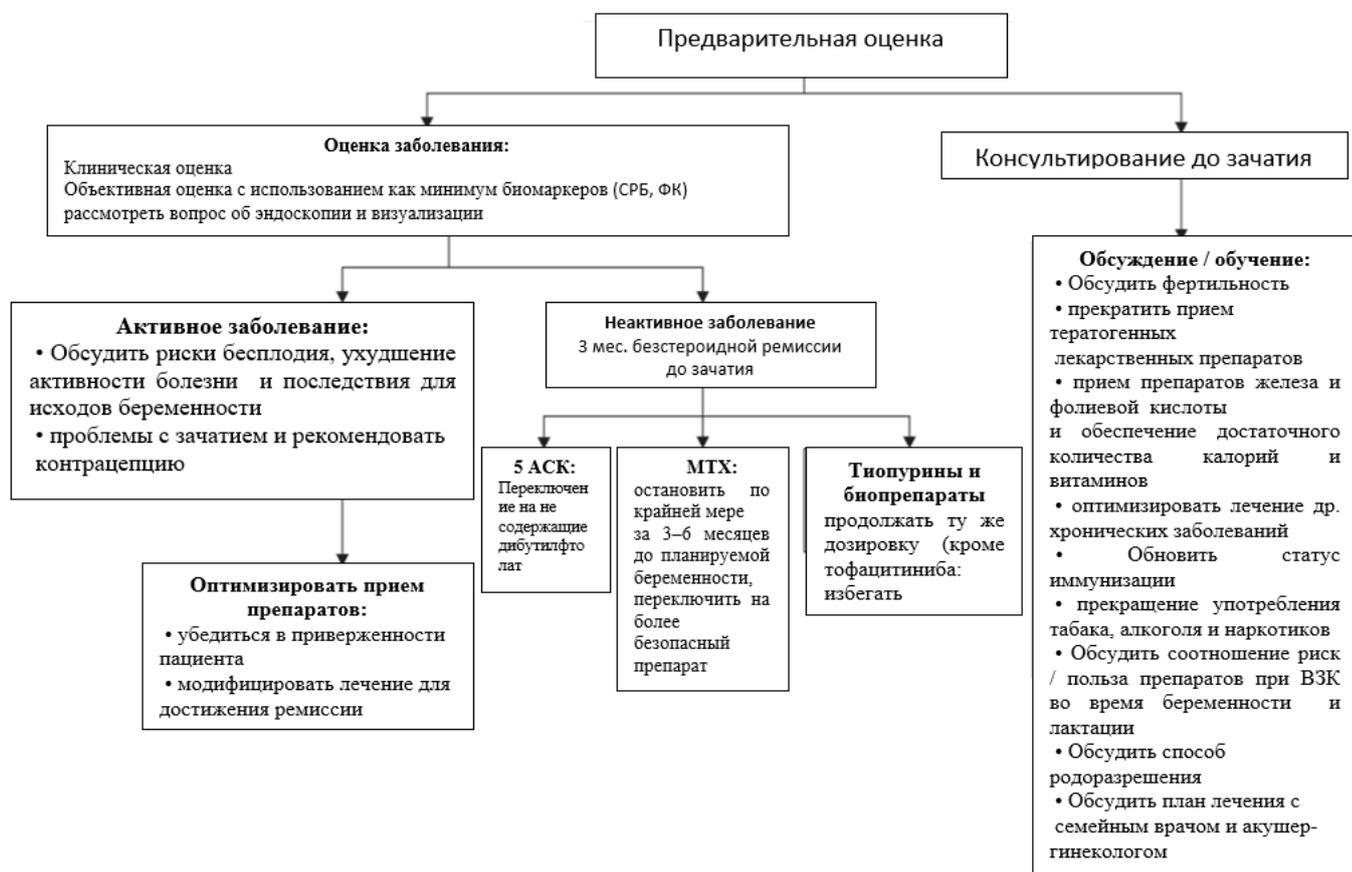
БЕРЕМЕННОСТЬ И ВЗК [109-111]. Развитие язвенного колита и болезни Крона приходится на детородный возраст пациентов, страдающих этими заболеваниями. Наиболее важными аспектами в тактике планирования и ведения беременности на фоне ВЗК являются:

- снижение фертильности у пациенток с ВЗК отмечается лишь в 7–12% случаев и может быть связано с нарушением менструальной функции на фоне высокой активности заболевания, а также в результате развития спаечного процесса в малом тазу после хирургических вмешательств при болезни Крона;
- влияние ВЗК на течение беременности определяется активностью на момент зачатия и в период беременности; среди осложнений беременности отмечаются: невынашивание (преждевременные роды, самопроизвольные выкидыши) и гипотрофия плода;
- частота развития обострения ВЗК на фоне беременности до 30% чаще, в сравнении с небеременными женщинами, обострения чаще развиваются в I триместре беременности, после аборт и после родов;
- выбор способа родоразрешения у женщин с ВЗК определяется акушерскими показаниями. Исключение составляют пациентки с перианальными формами БК, при наличии кишечной стомы и пауч-анастомоза, в этих случаях целесообразным является проведение кесарева сечения.

Предгравидарная подготовка. Пациенты с ВЗК в детородном возрасте всегда должны быть опрошены о планировании беременности на ближайшее будущее.

Важно! Планировать беременность необходимо не ранее, чем через 3 мес стойкой клинической и эндоскопической ремиссии. За 3 мес до зачатия провести все необходимые анализы и диагностические мероприятия (см Тактика предгравидарной подготовки, рисунок 13).

Пересмотреть терапию при активности ВЗК с целью достижения ремиссии, до наступления зачатия. Это также хороший момент, чтобы провести скрининг на анемию и дефицит витаминов, обновление календаря вакцинаций, прекращения курения. На этом необходимо пересмотреть фармакотерапию, отменить препараты, обладающие тератогенным эффектом (метотрексат отменить за 3-6 мес, асакол должен быть заменен другим составом 5АСК) [109] см рисунок 14, таблица 28.



*5-АСК – препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин)

MTX – метотрексат

Рисунок 12. Тактика предгравидарной подготовки

Диагностика ВЗК во время беременности. Возможности проведения диагностических мероприятий во время беременности ограничены. У беременной женщины уровень гемоглобина и альбумина уменьшается, СОЭ возрастает. Это нормальные физиологические изменения. В качестве маркера активности воспалительного процесса может использоваться определение уровня С-реактивного белка (не информативен в 25% случаев), фекальный кальпротектин.

Методы лучевой диагностики во время беременности - МРТ без контрастирования и УЗИ. Ультразвуковое исследование брюшной полости и кишечника является неинвазивным, безопасным для матери и плода и служит источником ценной информации об активности заболевания, протяженности поражений и развитии осложнений. КТ, рентген проводятся только в urgentных

случаях. Большинство пациентов проходит обследование с помощью сигмоидоскопии или колоноскопии, случаев преждевременных родов, спровоцированных проведением эндоскопического обследования, зафиксировано не было. Во II и III триместрах проведение сигмоидоскопии затруднено вследствие смещения толстой кишки беременной маткой и должно проводиться с крайней осторожностью, так как может стать причиной возникновения схваток.

Лечение ВЗК в период беременности. Большинство лекарственных средств проникает через плацентарный барьер и может оказывать воздействие на развивающийся плод. В целом, медикаментозная терапия представляет меньший риск развития неблагоприятных эффектов, чем активное заболевание (схема 14). С целью снижения трансмиссии моноклональных антител плоду, снижению концентрации препарата в крови новорожденного, а также риска его инфицирования, рекомендуется при условии ремиссии ВЗК у матери, на 22-24 неделях беременности отменить биологическую терапию. Однако, при сохранении активности заболевания, данный вид терапии продолжается до родов; вакцинация ребенка живыми вакцинами (БЦЖ, полиомиелит) не ранее, чем через 7 мес.

В таблице 27 представлена классификация препаратов по их безопасности при беременности [109-111].

Таблица 27. Безопасность препаратов, используемых для лечения ВЗК при беременности

Безопасны/категория безопасности FDA	Возможно, безопасны	Противопоказаны
Месалазин* Микофенолат мофетил Кортикостероиды Полное парентеральное питание Лоперамид Биологические агенты: Инфликсимаб Адалimumаб Ведолизумаб	Азатиоприн/меркаптопурин Ципрофлоксацин** Метронидазол** Циклоспорин Биологические агенты: Устекинумаб Тофацитиниб	Метотрексат Талидомид

* противопоказаны препараты, содержащие дибутилфтолат

** избегать назначения в 1 триместре

NB! Препараты азатиоприн, 6-меркаптопурин применять после регистрации на территории РК

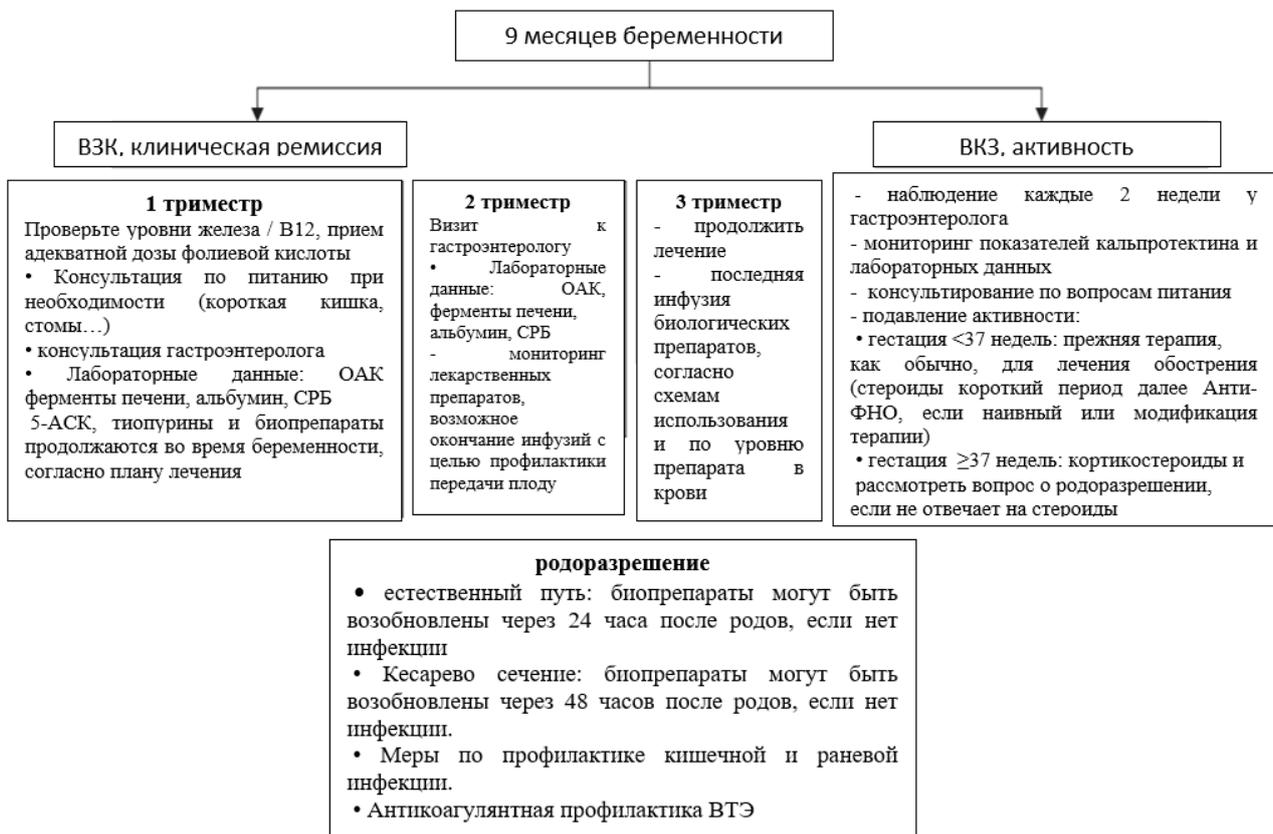


Рисунок 13. Менеджмент ВЗК на фоне беременности и родов

Грудное вскармливание: практически все препараты, применяемые для лечения воспалительных заболеваний кишечника, секретируются в молоко. Крупное регистровое исследование PIANO STUDY показало, что биологические препараты (анти-ФНО, в частности) являясь крупными молекулами, присутствуют в молоке в минимальных концентрациях, что обеспечивает их безопасность [109]. В таблице 28 представлены препараты, по отношению безопасности для ребенка.

Таблица 28. Безопасность препаратов, используемых при ВЗК, во время лактации

Безопасные	Вероятно, безопасные	Неизвестная безопасность	Противопоказанные
5-АСК Топические 5-АСК Сульфасалазин Кортикостероиды	инфликсимаб адалimumаб ведолизумаб азатиоприн б-меркаптопурин	метронидазол ципрофлоксацин будесонид	метотрексат талидомид циклоспорин устекинумаб

5.6 Индикаторы эффективности [112]:

- тестирование на Clostridium difficile при обострении;
- тестирование на цитомегаловирусную инфекцию при рефрактерном колите;
- при дисплазии низкой степени мониторинг /колэктомия;
- количество дней госпитализации;

- частота обострений;
- нарушенный нутритивный статус;
- ночные дефекации.

Индикаторы эффективности хирургического лечения [97]:

- 90-дневная летальность;
- повторная операция в течение 30 дней;
- синдром короткой кишки;
- кожно-кишечные свищи и др. критерии Консенсуса Delphi.

Оппортунистические инфекции [101-108]:

Определение и факторы риска. В соответствии с определением CDC (Center for Disease Control), оппортунистические инфекции (ОИ) - это прогрессирующие инфекции, вызванные микроорганизмами, которые обладают ограниченной патогенной способностью при нормальных условиях.

Пациенты в состоянии иммуносупрессии:

- лейкопения, лимфома, генерализация онкопатологии, пациенты, получающие стероиды (2 мг/кг веса или >20 мг/день преднизолона) в течение 2 недель;
- ВИЧ инфекция;
- почечная недостаточность.

Пациенты с ЯК имеют риск развития в случае лечения ИС, особенно комбинированной, развития мальабсорбции. Возраст также является фактором риска О.

Наиболее часто встречающиеся ОИ и тактика их ведения представлены в Таблице 29.

Таблица 29. Оппортунистические инфекции и тактика их ведения

Инфекция	Диагностика	Тактика ведения
ВИЧ (HIV)	Серологический скрининг	Серопозитивность не противопоказание к ИС
ВГС (HCV)	- HCV-Ab - При (+) HCV-Ab рекомендуется ПЦР (HCV-РНК)	ИС не ухудшает течения моноинфекции ВГС
ВГВ (HBV-инфекция)	- HBsAg, anti-HBAb, anti-HBcAb - При (+) HBsAg рекомендуется ПЦР (HBV-ДНК) - anti-HBAb - HBsAg-позитивность - реактивация оккультного ВГВ редко при ЯК на ИС [E L2]	- вакцинация [E L5] - до, во время и последние 12 мес после ИС-терапии антивирусные агенты (нуклеозиды/аналоги нуклеотидов) - контроль виремии (HBV-ДНК) каждые 2-3 мес [E L5]
Микобактерии туберкулеза:	- реактивация латентного туберкулеза на anti-TNF терапию [EL2]: - анамнез, рентген (КТ) грудной клетки, кожные (АТР) или IGRA-тесты	- в момент уточнения диагноза - перед anti-ФНО-α терапией, - в процессе лечения – через 6 мес. - при появлении жалоб, характерных для ТБ – внеочередное обследование - anti-TNF терапия не ранее, чем

	- специфическое лечение латентного туберкулеза (ЛТИ)	через 1 мес. после начала профилактического лечения ЛТИ
<i>C. difficile</i> :	ЯК - независимый фактор риска <i>C. difficile</i> [EL3]: определение токсинов А и В	- остановить прием др.антибиотиков - лечение минимальной и умеренной <i>C. difficile</i> инфекции: метронидазол и пероральный ванкомицин - в тяжелых случаях - ванкомицин
Цитомегаловирус	- В случае острого стероидорезистентного колита следует определить CMV IgM, нарастание титра IgG, или IgG-авидность. - В случае серопозитивности рекомендуется ПЦР биопсийного материала [EL3].	ганцикловир 5.0–7.5 мг/кг/12 часов в течение 2-3 недель: парентерально, на 3-5 день перевод на пероральный прием
Вирус простого герпеса (ВПГ)	- в случае рецидивирования орофациальной или генитальной инфекции - при подозрении на ВПГ-ассоциированный колит при рефрактерном течении ЯК: ИГХ или ПЦР биопсийного материала	- пероральная противовирусная терапия - остановить ИС терапию, системная противовирусная терапия
Эпштейн-Барр вирус (ЭБВ)	- скрининг на ЭБВ рекомендуется провести перед инициацией ИС терапии [EL5]: IgM and IgG на ЭБВ капсидный антиген (VCA) - тяжелая ЭБВ инфекция на фоне ИС терапии	- у серонегативных ЭБВ пациентов anti-TNF монотерапия предпочтительнее комбинации с ИС - противовирусная терапия, остановить ИС терапию [EL5]
- SARS-Cov-2	- Алгоритм ведения представлен на схеме, рисунок 12 [105-108]	

Минимальные показания к вакцинопрофилактике [103]:

- рекомбинантная вакцина против HBV;
- поливалентная инактивированная пневмококковая вакцина;
- трехвалентная инактивированная вакцина против вируса гриппа.

Для женщин до 26 лет, при отсутствии вируса на момент скрининга рекомендуется вакцинация от вируса папилломы человека.

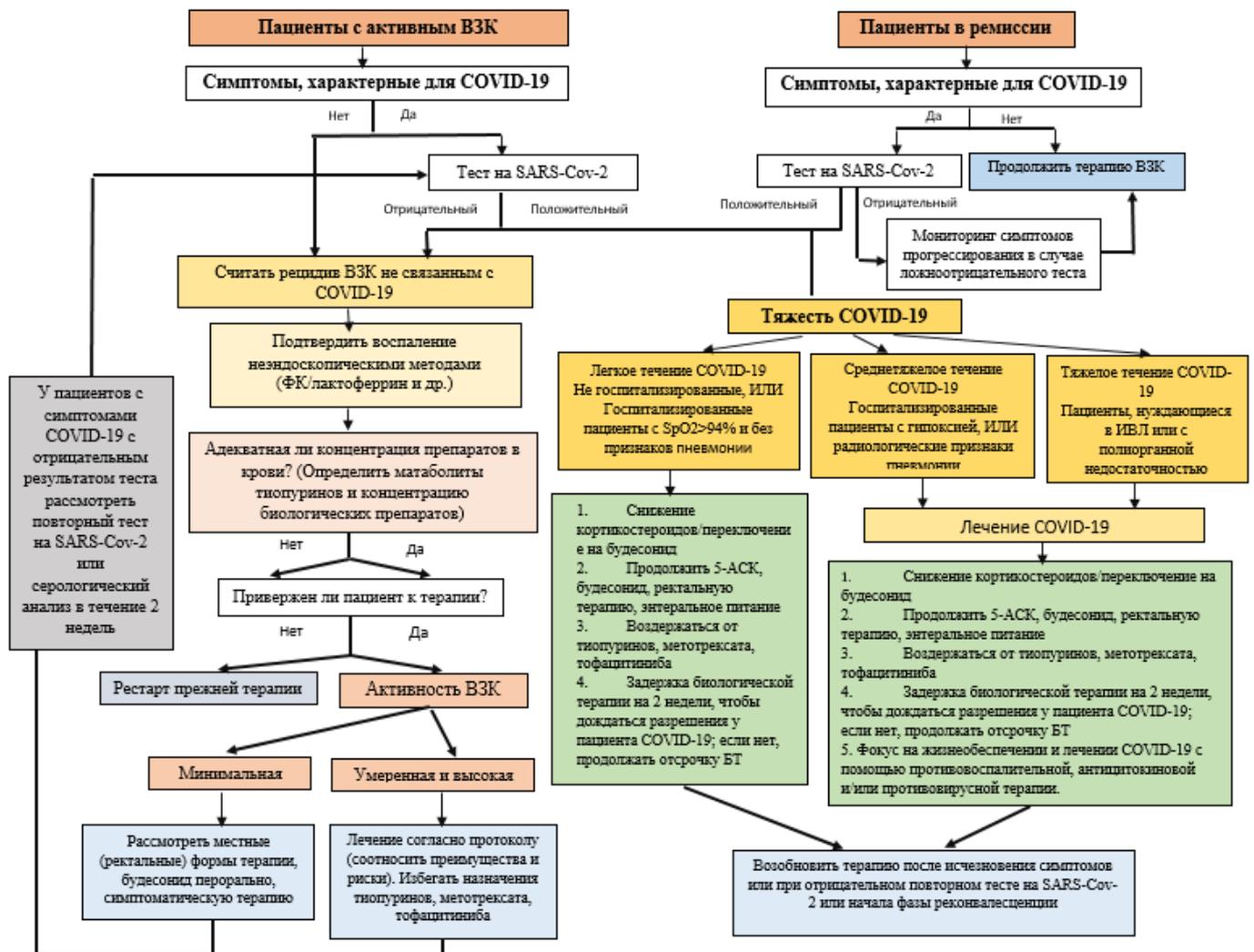


Рисунок 14. Менеджмент пациентов с ВЗК во время пандемии COVID-19 (адаптировано с D.T.Rubin et al., 2020 [105])

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Кайбуллаева Джамия Ахтановна – кандидат медицинских наук, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», доцент кафедры гастроэнтерологии.
- 2) Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», заведующий кафедрой гастроэнтерологии.
- 3) Раисова Айгуль Муратовна – кандидат медицинских наук, АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» МЗ РК, заведующая 1 терапевтическим отделением.
- 4) Ракишева Анар Садуакасовна - доктор медицинских наук, профессор, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» профессор кафедры фтизиопульмонологии.

- 5) Адрисова Капура Салимовна - кандидат медицинских наук, НАО «Медицинский университет Астана», врач эндоскопист.
- 6) Бекишева Айгуль Нурпапаевна – кандидат медицинских наук, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» врач патоморфолог.
- 7) Махнева Анна Фридриховна, кандидат медицинских наук, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» врач патоморфолог.
- 8) Мейрамова Анжелика Константиновна – Корпоративный фонд «University Medical Center» «Национальный научный центр материнства и детства», врач лучевой диагностики.
- 9) Наурызбаева Асылтай Наурызбаевна - ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская больница № 1» Управление общественного здравоохранения города Нур-Султан, Центр колопроктологии и ВЗК, врач хирург-колопроктолог высшей категории, врач – гастроэнтеролог.
- 10) Хамзина Сауле Сансызбаевна - ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская больница № 1» Управление общественного здравоохранения города Нур-Султан, Центр колопроктологии и ВЗК, врач хирург онколог-колопроктолог первой категории, врач – гастроэнтеролог.
- 11) Амиржанов Ербол Маратович - Общественный фонд «Фонд помощи и поддержки лиц с воспалительными заболеваниями кишечника».

6.2 Рецензенты:

- 1) Абдулганиева Диана Ильдаровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, проректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Казань.
- 2) Дорофеев Андрей Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2 Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, Украина, г. Донецк.
- 3) Рон Юлия - PhD, старший врач-гастроэнтеролог, ведущий специалист по ВЗК, Сораский Медицинский центр (Ихилон), заведующая мультидисциплинарными поликлиниками при Ихилон: ВЗК при беременности, ВЗК в подростковом возрасте и Центром инфузионной терапии биологическими препаратами. Преподаватель кафедры гастроэнтерологии Университета Тель-Авив. Израиль.
- 4) Лейдерман Илья Наумович – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Институт медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова», Российская Федерация, г. Санкт-Петербург.
- 5) Агибаев Казбек Есенович - ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская больница № 1» Управление общественного здравоохранения города Нур-Султан, руководитель Центра колопроктологии и ВЗК.

б) Абдрашев Ерлан Байтуреевич - АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», заведующий отделением клинической физиологии и эндоскопии.

6.3 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.4 Список использованной литературы:

- 1) M Harbord., R Eliakim., D Bettenworth.et all. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management// Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 1–24
- 2) C Mowat., A Cole., A I.Windsor, on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults// Gut 2011; 60:571e607. doi:10.1136/gut.2010.224154.
- 3) L Peyrin-Biroulet, Y Bouhnik, X Roblin, GBonnaud et al. French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis//Digestive and Liver Disease (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.03.029>
- 4) B Bressler, J.K Barshall et all. Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus//Gastroenterology 2015;148:1035–1058
- 5) A.Sturm, C. Maaser et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects//Journal of Crohn's and Colitis, 2018, 273–290
- 6) A.Ford, P.Moayyedi, S.B Hanauer. Ulcerative colitis // BMJ 2013;346:f432 doi: 10.1136/bmj.f432.
- 7) J.K. Yamamoto-Furusho. Revista de Gastroenterología de México. 2017;82(1):46---84
- 8) F.Magro, P.Gionchetti, R.Eliakim 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. Journal of Crohn's and Colitis, Volume 11, Issue 6, June 2017, Pages 649–670
- 9) R.Pollok, S.Saxena, C.Alexakis. Managing IBD in general practice: sharing care www.guidelinesinpractice.co.uk, 2014
- 10) G.Pizarro, R. Quera, C. Figueroa. Prognostic factors of ulcerative colitis at the moment of diagnosis. Rev. méd. Chile, 2017; vol.145 no.10 <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872017001001319>
- 11) G.E.Tontini, M.Vecchi, L.Pastorelli et al. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. World J Gastroenterol, 2015; 21(1):21-46. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.21

- 12) S.R. Vavricka, A.Schoepfer, M.Scharl et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21(8): 1982–1992
- 13) S.da Costa Ferreira, B.B.Martins de Oliveira et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Clinical aspects and pathogenesis. *Journal of Gastroenterology and Digestive Diseases* (2018) Volume 3, Issue 1
- 14) L.Guillo, F.D’Amico, M.Serrero et al. Assessment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases: A systematic review and a proposed guide for clinical trials. *United European Gastroenterology Journal* 2020, Vol. 8(9) 1013–1030
- 15) J.Turvill, S.O’Connell, A.Brooks et al. Evaluation of a faecal calprotectin pathway for use in primary care. *Primary Health Care Research & Development* 2016; 17: 428–436
- 16) M.Mahler, D.P.Bogdanos, P.Pavlidis et al. PR3-ANCA: a promising biomarker for ulcerative colitis with extensive disease. *Clin Chim Acta*, 2013;424:267-73
- 17) Y.Pang, H.Ruan, D.Wu et al. Assessment of clinical activity and severity using serum ANCA and ASCA antibodies in patients with ulcerative colitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2020; volume 16, Article number: 37
- 18) S. Hill, R.P.H Logan et al. Faecal Calprotectin in Primary Care as a Decision Diagnostic for Inflammatory Bowel Disease and Irritable Bowel Syndrome. NHS, 2018
- 19) V.Annesea, M.Daperno, M.D Rutter. et all. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease// *Journal of Crohn's and Colitis* (2013) 7, 982–1018
- 20) K Ikeya., H. Hanai, K.Sugimoto et all.The ulcerative colitis endoscopic index of severity more accurately reflects clinical outcomes and long-term prognosis than the Mayo endoscopic score// *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016, 286–295.
- 21) L. Negreanu. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2019; vol. 12. S. Bharadwaj. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018; 6(2): 75–82
- 22) J.Min Lee and KM.Lee. Endoscopic Diagnosis and Differentiation of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Endosc.* 2016 Jul; 49(4): 370–375
- 23) J.D. Jacobs and S.Lee. Endoscopy for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *IntechOpen. Endoscopy*, 2018; DOI: 10.5772/intechopen.79657
- 24) K. Chathadi. Role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal endiscopy*, 2015; Volume 81, No. 5. www.giejournal.org
- 25) J.K. Yamamoto-Furushoa, F. Bosques-Padilla J. de-Paula et al. Diagnosis and treatment of IBD disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn’s and Colitis Organisation *Revista de Gastroenterología de México*. 2017;82(1):46-84
- 26) S.M. Devlin, Y.Melmed, P. M.Irving et al. Recommendations for Quality Colonoscopy Reporting for Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a RAND Appropriateness Panel. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2016; Vol.22, Iss.6, P.1418–1424,<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000764>

- 27) <https://radiopaedia.org/articles/ulcerative-colitis>: 6829, P.Deepak and D.H.Bruining. Radiographical evaluation of ulcerative colitis *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014 Aug; 2(3): 169–177
- 28) A.Sonnenberg. Sedation in Colonoscopy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016 May; 12(5): 327–329.
- 29) Приказ Министра Здравоохранения РК от 16.10.2017 № 763 «Об утверждении Стандарта организации оказания анестезиологической и реаниматологической помощи в РК»
- 30) R. T.Finn III, A.Boyd, Li Lin and Z.F. Gellad. Bolus Administration of Fentanyl and Midazolam for Colonoscopy Increases Endoscopy Unit Efficiency and Safety Compared With Titrated Sedation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017;15:1419–1426
- 31) M Ellrichmann 1, P Wietzke-Braun, S Dhar, S Nikolaus et al. Endoscopic ultrasound of the colon for the differentiation of Crohn's disease and ulcerative colitis in comparison with healthy controls. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(8):823-33. doi: 10.1111/apt.12671
- 32) T.Kucharzik IBD blue book. IBD differential diagnosis. e-learning.ecco-ibd.eu, 2018
- 33) <https://www.grepmed.com/images/4430/ulcerative-comparison-disease-colitis-crohns-table-ibd>
- 34) Choi Ch. H., Moon W., Kim Y. et al. Second Korean guidelines for the management of ulcerative colitis // *Intest Res* 2017;15(1):7-37
- 35) Forbes A., Escher J et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease// *Clinical Nutrition* 36 (2017) 321e347.
- 36) J.K Triantafillidis, A.E Papalois. The role of total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease: current aspects. *Scand J Gastroenterol*. 2014 Jan;49(1):3-14. doi: 10.3109/00365521.2013.860557
- 37) Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита, 2016
- 38) E.P.Halmos. When the low FODMAP diet does not work. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2017; 32 (Suppl. 1): 69–72
- 39) S.C. Bischoff, J.Escher, X.Hebuterne et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*, 2020/ - 39, 632-653
- 40) E.A.Burri, M.H.Maillard, A.M.Schoepfer. Treatment Algorithm for Mild and Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: An Update *Digestion* 2020;101(suppl 1):2–15. <https://doi.org/10.1159/000504092>
- 41) Łodyga M., Eder P., Bartnik W. et al. New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease// *Prz Gastroenterol* 2015; 10 (2): 57–60
- 42) Harzallah I, Rigai J. Golimumab pharmacokinetics in ulcerative colitis: a literature review // *Ther Adv Gastroenterol* 2017, Vol. 10(1) 89–100

- 43) W.Ko.Cynthia, S.Singh, J.D. Feuerstein AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. Clinical practice guidelines, 2019; Vol.156, Issue 3, P748-764
- 44) M. C. Damião et al. Oficial Publication of the Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Disease. International Journal of inflammatory bowel diseases. 2019;5(1):17-20
- 45) J.D.Feuerstein, K.L.Isaacs, Y.Schneider et al. AGA Guidelines on Management of Moderate to Severe UC. Gastroenterology 2020;158:1450–1461
- 46) K.Papamichael, A.S.Cheifetz, G.Y. Melmed et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019;17:1655–1668
- 47) M.T.Abreu. DDS Perspective: My Take on Therapeutic Drug Monitoring in IBD . Digestive Diseases and Sciences (2019) 64:3377–3381
- 48) U.Kopylov, S.Ben-Horinb, E. Seidmana. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. Annals of Gastroenterology (2014) 27, 304-312
- 49) Heidi Y. Su, Mark G. Ward, Miles P. Sparrow. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: too little too early? comments on the American Gastroenterology Association Guideline. Transl Gastroenterol Hepatol 2017;2:113,
- 50) S.Katz et al. Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: A Practical Guide. PRACTICAL GASTROENTEROLOGY • SEPTEMBER 2017; 68-74
- 51) H.Mahagna and S.Ben-Horin. Biologics' switching: new insights toward establishing practice norms. United European Gastroenterol J. 2019 Jul; 7(6): 733–734
- 52) C.Chen, A.G. Hartzema, H. Xiao et al. Real-world Pattern of Biologic Use in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Treatment Persistence, Switching, and Importance of Concurrent Immunosuppressive Therapy. Inflammatory Bowel Diseases, 2019. DOI: 10.1093/ibd/izz001
- 53) N. Mitrev, N. Vande Casteele, C. H. Seow et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2017;1–17
- 54) www.fda.gov
- 55) www.ema.europa.eu. EMEA-000576-PIP03-12-M02
- 56) V.B.C. Biemans, J.A.M.Sleutjes, A.C.de Vries. Aliment Pharmacol Ther. 2020 May; 51(9): 880–888
- 57) E.A.Burri, M.H.Maillard, A.M.Schoepfer. Treatment Algorithm for Mild and Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: An Update Digestion 2020;101(suppl 1):2–15. <https://doi.org/10.1159/000504092>
- 58) F.Magro, M.M.Estevinho. Is tofacitinib a game-changing drug for ulcerative colitis? United European Gastroenterology Journal, 2020; <https://doi.org/10.1177/2050640620935732>
- 59) SC.Davies, IM Hussein, TM Nguyen et al. Oral Janus kinase inhibitors (tofacitinib) for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of

- Systematic Reviews 2020, Issue 1. Art. No.: CD012381. DOI: 10.1002/14651858.CD012381.pub2
- 60) «Стандарт организации оказания гастроэнтерологической и гепатологической помощи в Республике Казахстан» (Приказ Министра здравоохранения РК № ҚР ДСМ-63 от 4 мая 2019 года
- 61) S.Li, M.Ney, T.Eslamparast et al. Систематический обзор отбора и оценки питания при воспалительных заболеваниях кишечника. World J.of gastroent. 2019; 25(28): 3823-3837
- 62) R.Pablo, M.A.Izaga, L.A.Alday. Assessment of nutritional status on hospital admission: nutritional scores. European Journal of Clinical Nutrition (2003) 57, 824–831, A.Forbes, J Escher et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease// Clinical Nutrition 36 (2017) 321e347
- 63) AJLucendo, LC De Rezende. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2009 May 7; 15(17): 2081-2088
- 64) G.Alex, J.M Andrews. Australian Guidelines for General Practitioners and Physicians in IBD, 2017; Gastroenterological Society of Australia Fourth Edition, 42p
- 65) F.M. Ruemmele. Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease. Ann Nutr Metab 2016;68(suppl 1):33–41
- 66) J. E. Witvliet-van Nierop, C. M. Lochtenberg-Potjes, N. J. Wierdsma et al. Assessment of Nutritional Status, Digestion and Absorption, and Quality of Life in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer. Hindawi Gastroenterology Research and Practice Volume 2017, Article ID 6193765, 7 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/6193765>
- 67) K.Knight-Sepulveda, S.Kais, R.Santaolalla, M.T. Abreu. Diet and Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology & Hepatology, 2015; Volume 11, Issue 8, 511-520
- 68) E.Reber, F.Gomes, M.F.Vasiloglo, P.Schuetz and Z.Stanga. Nutritional Risk Screening and Assessment. J. Clin. Med. 2019, 8, 1065
- 69) F.Scaldaferrri, M.Pizzoferrato, L.R.Lopetuso et al. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. Gastroenterol Res Pract. 2017; 2017: 8646495
- 70) G.Rogler, S.Vavricka. Anemia in Inflammatory Bowel Disease: An Under-Estimated Problem? Front Med. 2014; 1: 58 doi: 10.3389/fmed.2014.00058
- 71) Dignass A., Gasche C., Bettenworth D. et al. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases// Journal of Crohn's and Colitis, 2015, 211–222,
- 72) Mücke V., Mücke M., Raine T. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease// Annals of Gastroenterology (2017) 30, 15-22
- 73) J.D.Feuerstein, K.L.Isaacs, Y.Schneider et al. AGA Guidelines on Management of Moderate to Severe UC. Gastroenterology 2020;158:1450–1461,

- 74) EA Maser, D Deconda, S Lichtiger, T Ullman, DH Present, A Kornbluth. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1112–6.
- 75) Leblanc S, Allez M, Seksik P, et al.; GETAID. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:771–7.
- 76) Holubar SD, Larson DW, Dozois EJ, Pattana-Arun J, Pemberton JH, Cima RR. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? *Dis Colon Rectum*. 2009 Feb;52(2):187-92
- 77) Hoie O, Wolters FL, Riis L, et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007; 132:507e15.
- 78) Marceau C., Alves A., Ouaissi M., Bouhnik Y., Valleur P., Panis Y. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery* 2007; 141:640.
- 79) T.Øresland, W.A. Bemelman, G.M. Sampietro et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, 4–25 doi:10.1016/j.crohns.2014.08.012
- 80) F.Kühn, E.Klar. Surgical Principles in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Viszeralmedizin* 2015;31:246-250 <https://doi.org/10.1159/000438894>
- 81) S. Danese, C.Fiocchi. Ulcerative Colitis . *N Engl J Med* 2011; 365:1713-1725
- 82) P. P Tekkis, V.W. Fazio, I. C Lavery, et al. Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. *Ann Surg* 2005; 241:262-8.
- 83) KL Jackson, L Stocchi, L Duraes, et al. Long-Term Outcomes in Indeterminate Colitis Patients Undergoing Ileal Pouch-Anal Anastomosis: Function, Quality of Life, and Complications. *J Gastrointest Surg*. 2017 Jan;21(1):56-61
- 84) PE Mortier, L Gambiez, M Karoui et al. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:594–7.
- 85) SA Bartels, A D'Hoore, MA Cuesta, et al. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012; 256:1045–8.
- 86) L Beyer-Berjot, L Maggiori, D Birnbaum, et al. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouchanal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013; 258:275–82.
- 87) ZA Murrell, GY Melmed, A Ippoliti, et al. A prospective evaluation of the long-term outcome of ileal pouch-anal anastomosis in patients with inflammatory bowel disease-unclassified and indeterminate colitis. *Dis Colon Rectum*. 2009 May;52(5):872-8
- 88) KL Jackson, L Stocchi, L Duraes, et al. Long-Term Outcomes in Indeterminate Colitis Patients Undergoing Ileal Pouch-Anal Anastomosis: Function, Quality of Life, and Complications. *J Gastrointest Surg*. 2017 Jan;21(1):56-61

- 89) Holubar SD, Larson DW, Dozois EJ, et al. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? *Dis Colon Rectum* 2009; 52:187
- 90) Indar AA, Young-Fadok TM, Heppell J, et al. Effect of perioperative immunosuppressive medication on early outcome in Crohn's disease patients. *World J Surg* 2009;33:1049–52.
- 91) Ferrante M., D'Hoore A., Vermeire S., et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1062-70.
- 92) J. P.Lake, E.Firoozmand, J. C Kang. et al. Effect of high-dose steroids on anastomotic complications after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *J Gastrointest Surg* 2004; 8:547-51.
- 93) McLaughlin S.D., Clark S. K., Thomas-Gibson S., Tekkis P., Ciclitira P. J., Nicholls R. J. Guide to endoscopy of the ileoanal pouch following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis; indications, technique, and management of common findings. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1256-63.
- 94) Yu Zhen. Early detection of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018 May; 6(2): 83–92.
- 95) Beyaert R, Beaugerie L, Gert Van Assche. Cancer risk in immune-mediated inflammatory diseases (IMID). *Molecular Cancer* 2013, 12:98
- 96) Bączyk G, Formanowicz D, Gmerek Ł, et al Health-related quality of life assessment among patients with inflammatory bowel diseases after surgery – review // *Gastroenterology Rev* 2017; 12 (1): 6–16
- 97) P.S.Morar, J.Hollingshead, W.Bemelman et al. Establishing Key Performance Indicators [KPIs] and Their Importance for the Surgical Management of Inflammatory Bowel Disease—Results From a Pan-European, Delphi Consensus Study. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(11): 1362–1368.]:
- 98) AI Robles, G Traverso, M Zhang. Colitis-Associated and Sporadic Colon Cancers: Different Diseases, Different Mutations? AGA Institute, 2016. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.062>
- 99) M.J.Waldner, M.F.Neurath. Mechanisms of Immune Signaling in Colitis-Associated Cancer. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2014.11.006>
- 100) Yu Zhen. Early detection of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018 May; 6(2): 83–92.
- 101) Rahier J.F., Magro F., Abreu C. et all. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease// *Journal of Crohn's and Colitis* (2014) 8, 443–468
- 102) Э.А. Берикова, А.С.Ракишева, Д.А.Кайбуллаева. методические рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у пациентов, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты. Алматы, 2020, 27с.

- 103) Chaudrey K, Salvaggio M, Ahmed A. Updates in vaccination: recommendations for adult inflammatory bowel disease patients// *World J Gastroenterol* 2015 March 21; 21(11): 3184-3196
- 104) J.Kirchgesner, M.Lemaitre, F.Carrat et.al. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2018;155:337–346
- 105) D.T.Rubin, JD Feuerstein, AY.Wang , RD. Cohen. Management the patients with IBD during the COVID-19 pandemic. *Gastroenterology*, 2020 VOLUME 159, ISSUE 1, P350-357,
- 106) P.An, M.Ji, H.Re et al. Prevention of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease in Wuhan, China. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2020, DOI:[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30121-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30121-7)
- 107) DT. Rubin, MT. Abreu, V Rai et al. Management of Patients with Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis During the COVID-19 Pandemic: Results of an International Meeting. *Journal Pre-proof. Gastroenterology*.DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.002>
- 108) D.T.Rubin, JD Feuerstein, AY.Wang , RD. Cohen. Management the patients with IBD during the COVID-19 pandemic. *Gastroenterology*, 2020 VOLUME 159, ISSUE 1, P350-357,
- 109) U.Mahadevan, C.F.Martin, R.Sandler. PIANO: A 1000 Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women With IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy. *J.Gastroentology*, 2012, 142 (5), S149
- 110) C.J.van der Woude, S.Ardizzone, M.B. Bengtson The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease// *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, 107–124
- 111) M Pinder, K Lummis, CP Selinger. Managing inflammatory bowel disease in pregnancy: current perspectives. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2016;9:325-335.
- 112) SK.Berry, GY.Melmed. Quality indicators in inflammatory bowel disease. *Intestinal Research* 2018;16(1):43-47.

**Нежелательные явления и мониторинг безопасности лекарственных препаратов,
применяемых в терапии язвенного колита**

МНН	Побочные явления	Мониторинг
Месалазин	Интерстициальная нефротоксичность (в течение 1 года)	Креатинин крови каждые 3-6 мес
Сульфасалазин	НЯ связаны с сульфапиридиновой группой: тошнота, диспепсия, головная боль, панкреатит, гепатит, миелосупрессия, гемолитическая анемия, интерстициальный нефрит	обязательно назначение фолата 2мг/день
Стероиды	Ранние эффекты вследствие использования надфизиологических доз (косметические эффекты (угри, лунообразное лицо, отек, стрии), нарушение сна и перемена настроения, диспепсия или непереносимость глюкозы Эффекты, связанные с длительным применением (обычно > 12 недель): задняя субкапсулярная катаракта, остеопороз, остеонекроз головки бедренной кости, миопатия и восприимчивость к инфекции	1. Избегать назначения более 3 мес 2. для молодых мужчины и женщин менопаузального возраста ежедневный прием кальция 1000 мг; мужчины и женщины старше 50 лет - 1500 мг кальция. 3. Колекальциферол в дозе 400–800 МЕ/сут
Азатиоприн, меркаптопурин	Идиосинкразия: лихорадка, тошнота, диарея, сыпь, абдоминальная боль, панкреатит, аллергические реакции чаще всего в течение первых 2-3 недель терапии миелосупрессия: лейкопения и/или тромбоцитопения у пациентов <35 лет, принимающие тиопурины ≥2 лет, высокий риск Т-клеточной гепатолиенальной лимфомы, меланомный и немеланомный рак кожи	1. Амилаза/липаза, ФПП каждые 1–2 недели (первые 2 мес.), затем каждые 3 месяца; титрование дозы с 50 мг и повышение на 25 мг каждые 2-4 недели крови 2. Контроль ОАК 3. Защита от УФ-излучения и регулярные дерматологические осмотры
Анти-ФНО: инфликсимаб,	1. Увеличение риска инфекций 2. У пациентов старше 65 лет повышается риск тяжелых инфекций и лимфопролиферативных заболеваний (в	1. скрининг на инфекции перед началом терапии: - туберкулез: анамнез, рентген (КТ) грудной клетки, кожные (АТР) или IGRA-тесты; специфическое лечение

<p>Адалimumаб, Голimumаб</p>	<p>комбинации с анти-ФНО) 3. Риск малигнизации 4. Иммуногенность: формирование антител и волчаночно-подобного синдрома</p>	<p>латентного туберкулеза (ЛТИ) * - гепатит В, ВИЧ - пациентам, получавшим живые вакцины, назначение биологической терапии, не ранее, чем через 3 мес 2. в период ремиссии предпочтение монотерапии биологических препаратов (без комбинации с тиопуринами) 3. для мужчин: ПСА, для женщин: ПАП тест, осмотр маммолога и гинеколога, тест на ВПЧ. 4. профилактика образования антител к препарату (комбинация с иммуносупрессантами)</p>
<p>Ведолизумаб</p>	<p>Риск серьезных или оппортунистических инфекций, в целом, невысокий (у пациентов, получающих наркотические анальгетики или ГКС) Иммуногенность: формирование антител к препарату Редко: прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), оппортунистическая инфекция, вызываемая вирусом Джона Каннингема (JC)</p>	<p>С осторожностью при хронических инфекциях или анамнезе рецидивирующих тяжелых инфекций - скрининг на инфекции перед началом терапии: - туберкулез: анамнез, рентген (КТ) грудной клетки, кожные (АТР) или IGRA-тесты; специфическое лечение латентного туберкулеза (ЛТИ)*,** - гепатит В, ВИЧ - вакцинация неживыми вакцинами в соответствии с действующими директивами по иммунизации. Вакцину от гриппа - в соответствии с установленной клинической практикой. Введение других живых вакцин допускается только в случае, если польза применения значительно превосходит риск Применение в условиях медицинских учреждений с наличием необходимого оборудования в случае возникновения острой реакции гиперчувствительности, включая анафилактический шок. 3. мониторинг на случай возникновения новых или ухудшения имеющихся неврологических признаков и симптомов и рассматривать возможность направления</p>

		пациента к специалисту-неврологу в случае их возникновения**
Ингибиторы интерлейкина: Устекинумаб	<p>1. Риск инфекций сопоставим с плацебо**</p> <p>2. Частота развития злокачественных опухолей у пациентов, получавших Устекинумаб, была такой же, как среди населения в целом (стандартизированное отношение частоты = 0.87; 95% ДИ: 0.66, 1.14 с учетом возраста, пола и расы)**</p>	<p>1. - До начала лечения обследование на наличие туберкулеза*. Не назначается пациентам с активной стадией туберкулеза. Лечение латентной туберкулезной инфекции должно проводиться до применения препарата Устекинумаб**</p> <p>- необходимо обращаться за медицинской помощью при появлении признаков или симптомов, наводящих на мысль о развитии инфекции**</p> <p>- не рекомендуется вводить живые вакцины (такие как Bacillus Calmette-Guerin (BCG)), совместно с препаратом Устекинумаб. Перед введением живой вакцины, лечение препаратом Устекинумаб следует приостановить как минимум на 15 недель после введения последней дозы; лечение можно возобновить не ранее чем через 2 недели после вакцинации. Пациенты, получающие препарат Устекинумаб, могут проходить вакцинацию неактивными или неживыми вакцинами</p> <p>2. с осторожностью при анамнезе злокачественных опухолей, или при рассмотрении вопроса о продолжении лечения после развития такой опухоли. Все пациенты, в частности, старше 60 лет, длительно принимающие иммуносупрессанты или получавшие фотохимиотерапию, должны быть проверены на предмет выявления немеланомного рака кожи**</p> <p>Совместное применение Устекинумаба с иммунодепрессантами или кортикостероидами не влияет на безопасность и эффективность препарата</p>
Тофацитиниб	1. Инфекции: назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей,	Скрининг ввиду противопоказаний: наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции

	<p>опоясывающий герпес</p> <p>2. Другое: Лимфопения, дислипидемия, повышение АД, головная боль, бессонница, боли мышцах и костях, артралгии</p>	<p>СКФ менее 40 мл/мин</p> <p>Противопоказано одновременное применение живых вакцин;</p> <p>Не показано одновременное применение с биологическими препаратами (ингибиторы ФНО), иммунодепрессанты (азатиоприн, циклоспорин и такролимус, метотрексат) во избежание усиления иммуносупрессии и риска развития инфекций;</p> <p>Противопоказание - тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные; беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к тофацитинибу.</p> <p>С осторожностью применять при повышенном риске перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе); у пациентов пожилого возраста в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний**.</p> <p>Перед началом терапии тофацитинибом у пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, при отсутствии подтверждения адекватного курса противотуберкулезной терапии, а также у пациентов с отрицательным результатом исследования на латентный туберкулез, но наличием факторов риска туберкулезной инфекции, следует провести соответствующую противотуберкулезную терапию**</p> <p>В период лечения рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи**.</p>
--	---	---

* подробный скрининг в разделе "Оппортунистические инфекции"

** из инструкций по медицинскому применению соответствующих ЛС