

Приложение 30  
к приказу № 180  
от «23» июня 2025 года  
Министерства здравоохранения  
Республики Узбекистан

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И  
МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ПО НОЗОЛОГИИ «ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ»**

ТАШКЕНТ – 2025

«УТВЕРЖДАЮ»  
Директор ГУ «РСНПМЦТ и МР»  
Аляви Б.А.



2025 год

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО  
НОЗОЛОГИИ «ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**ОГЛАВЛЕНИЕ:**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА .....5**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА.....39**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

### Вводная часть.

Настоящий клинический протокол включает в себя рекомендации по диагностике и лечению пациентов с язвенным колитом, охватывает стратегические рекомендации в отношении режимов диагностики и лечения. При разработке данного клинического протокола за основу были взяты Клинические рекомендации Российской федерации, публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку (Cochrane Library) и базы данных PubMed (MEDLINE).

### Коды по МКБ-10:

МКБ-10	
K51.0	Язвенный (хронический) панколит Илеит вследствие ретроградного заброса содержимого (Backwash ileitis)
K51.2	Язвенный (хронический) проктит
K51.3	Язвенный (хронический) ректосигмоидит
K51.4	Воспалительные полипы
K51.5	Левосторонний колит
K51.8	Левосторонний гемиколит Другие язвенные колиты
K51.9	Язвенный колит неуточненный

### МКБ -11:

DD71 Язвенный колит	
DD71.0	тотальная форма язвенного колита
DD71.1	левосторонняя форма язвенного колита
DD71.2	язвенный ректосигмоидит

DD71.3	язвенный проктит
DD71.Y	другой уточненный язвенный колит
DD71.Z	Язвенный колит, неуточненный

Дата разработки и пересмотра протокола: Данный протокол был разработан в 2025 году, пересмотр протокола 2028 год;

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.Э., начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта: РСНПМЦТ и МР.

В разработке клинического протокола и стандарта внесли вклад:

По организации процесса члены рабочей группы по направлению терапия:

<b>Аляви Б.А.</b>	д.м.н., профессор, директор ГУ «РСНПМЦТ и МР»
<b>Исмаилова Ж.А.</b>	д.м.н., заместитель директора ГУ «РСНПМЦТ и МР»

Список авторов:

<b>Каримов М.М.</b>	д.м.н., профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии ГУ «РСНПМЦТ и МР»
<b>Дустмухамедова Э.Х.</b>	к.м.н., заведующая отдела гастроэнтерологии ГУ РСНПМЦТ и МР
<b>Дусанова Н.М.</b>	к.м.н., с.н.с. отдела гастроэнтерологии ГУ

Рецензенты:

<b>Абдуллаев А.Х.</b>	д.м.н., ГНС руководитель проекта ГУ «РСНПМЦТ и МР»
<b>Зуфаров П.С.</b>	д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии ТМА

Клинический протокол был утвержден на учёном совете протоколом собрания от 2025 года.

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

#### Список сокращений

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

5-АСК - аминосалициловая кислота\*\*

АЗА - азатиоприн\*\*

Анти-ФНО - ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)

БК - болезнь Крона

БОС - биологическая обратная связь

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

гамма-ГТ - гамма-глутамилтранспептидаза

ГИБП - генно-инженерный биологический лекарственный препарат

ГКС - глюкокортикостероиды

ДИ - доверительный интервал

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИАРА - илеоанальный резервуарный анастомоз

ИМТ - индекс массы тела

КТ - компьютерная томография

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МП - меркаптопурин\*\*

МРТ - магнитно-резонансная томография

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

РКИ - рандомизированное контролируемое испытание

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

ФНО-альфа - фактор некроза опухоли-альфа

ЯК - язвенный колит

**UC - ulcerative colitis - язвенный колит**

Пользователи протокола по данной нозологии:

1. Врачи-гастроэнтерологи
2. Врачи-колопроктологи
3. Врачи-хирурги
4. Врачи-терапевты
5. Врачи общей практики (семейные врачи)
6. Врачи-эндоскописты
7. Преподаватели медицинских ВУЗов и колледжей
8. Студенты, магистры, клинические ординаторы медицинских ВУЗов

Категория пациентов в данной нозологии: Больные с язвенным колитом.

Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств):

УД Д	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УД Д	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УУ Р	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования

	имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
<b>С</b>	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Основная часть.

### **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

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

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

**Этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе ЯК, не установлена. Заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, нарушения кишечной микрофлоры и влияние факторов окружающей среды. Описано около 100 генетических полиморфизмов, ассоциированных с ЯК. Генетическая детерминированность приводит к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, нарушению механизмов распознавания микроорганизмов, нарушению эпителиального барьера и, как результат, извращению адаптивного иммунитета. Ключевым дефектом, предрасполагающим к развитию ВЗК является нарушения распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к**

гиперактивации сигнальных провоспалительных путей. Также при ВЗК отмечается уменьшение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. На этом фоне развитие ВЗК происходит под действием пусковых факторов, к которым относят курение, нервный стресс, дефицит витамина D, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции, особенно, инфекция *Clostridioides difficile*.

Результатом взаимного влияния факторов риска является активация лимфоцитов - Т- хелперов 2 типа, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь, фактора некроза опухоли-альфа и молекул клеточной адгезии. Вследствие этих нарушений формируется воспалительная лимфоплазмочитарная инфильтрация и деструкция слизистой оболочки толстой кишки с характерными макроскопическими изменениями и развивается клиническая картина ЯК.

При ЯК поражается только толстая кишка (за исключением ретроградного илеита), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением острого тяжелого колита) и носит диффузный характер.

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек, распространенность достигает 505 на 100 000 человек [3]. Распространенность ЯК выше в северных широтах и в западных регионах. Заболеваемость и распространенность ЯК в Азии ниже, однако, в настоящее время увеличивается. Европеиды страдают заболеванием чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас. Пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй пик заболеваемости описан в возрасте 60 - 70 лет. Заболеваемость приблизительно одинакова у мужчин и женщин.

#### 1.4 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Надлежащая классификация ЯК по протяженности поражения, характеру течения, тяжести атаки и наличию осложнений определяет вид и форму введения лекарственных препаратов, а также периодичность скрининга на колоректальный рак [5].

Для описания протяженности поражения применяется Монреальская классификация (табл. 1), оценивающая протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки.

Таблица 1. Монреальская классификация ЯК по протяженности поражения [6].

Проктит	Поражение ограничено прямой кишкой
Левосторонний колит	Поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит)
Тотальный колит (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом)	Поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки

По характеру течения выделяют:

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

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

Таблица 2. Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove-Witts [7].

	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Частота дефекаций с кровью	< 4	>= 4, если:	>= 6, если:
Пульс	Нормальные значения	<= 90 уд/мин	> 90 уд/мин или
Температура		<= 37,5 °С	>37,5 °С или
Гемоглобин		>= 105 г/л	<105 г/л или

СОЭ		<= 30 мм/ч	> 30 мм/ч
Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки	Нет	Есть	Есть

В клинической практике нередко встречается так называемая "сверхтяжелая или крайне тяжелая атака" ЯК, характеризующаяся диареей более 10-15 раз в сутки, нарастающим падением гемоглобина, лихорадкой выше 38 °С, тяжелой гипопроотеинемией и электролитными сдвигами, высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) [8, 9]. Подходы к лечению такого колита отличаются от обычных. В англоязычной литературе такое состояние называется "острый тяжелый ЯК" (acute severe UC) [10].

Таблица 3. Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индекс Мейо).

Значение индекса (баллы)	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	На 1-2/день больше обычной	На 3-4/день больше обычной	на 5/день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Минимальная активность (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная активность (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная активность (3 балла по шкале Schroeder)

Общая оценка состояние врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние
Среднетяжелая и тяжелая атака констатируются при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше.				

Тяжесть атаки язвенного колита устанавливается по сумме баллов: 0-2 - ремиссия (при этом оценка параметров ректального кровотечения и эндоскопического состояния слизистой = 0 баллов); 3-5 - легкая атака ЯК; 6-9 - среднетяжелая атака ЯК; 10-12 - тяжелая атака ЯК.

Парциальный индекс (или неполная шкала Мейо) без данных эндоскопии: 0-1 балл - клиническая ремиссия (при этом параметр "ректальное кровотечение" = 0 баллов; 1-2 балла - легкая атака; 3-5 баллов - среднетяжелая атака;  $\geq 6$  баллов - тяжелая атака ЯК.

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

Таблица 4. Классификация ЯК в зависимости от эндоскопической активности (по Schroeder) [11].

0	1 (минимальная активность)	2 (умеренная активность)	3 (выраженная активность)
Норма или неактивное	Легкая гиперемия, смазанный	Выраженная гиперемия, отсутствие	Спонтанная эрицируемость,

заболевание	сосудистый рисунок.	сосудистого рисунка,	изъязвления.
	Легкая контактная ранимость.	умеренная контактная ранимость, эрозии).	

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

1. Гормональная резистентность:

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

- В случае среднетяжелой атаки - сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг массы тела преднизолона\*\*, в течение 2 недель.

2. Гормональная зависимость:

- Увеличение активности болезни, возникшее при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения;

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

При формулировании диагноза следует отразить характер течения заболевания, протяженность поражения, тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии, наличие гормональной зависимости или резистентности, а также

наличие внекишечных или кишечных осложнений ЯК. Ниже приведены примеры формулировок диагноза:

1. "Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, проктит, среднетяжелая атака".
2. "Язвенный колит, хроническое непрерывное течение, левостороннее поражение, среднетяжелая атака. Гормональная зависимость. Внекишечные проявления (периферическая артропатия)".
3. "Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, тотальное поражение, тяжелая атака. Гормональная резистентность. Токсический мегаколон".

### **1.5 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

**Клиническая картина ЯК включает четыре клинических синдрома:**

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

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

**Метаболические расстройства** являются следствием диареи, токсемии, избыточной потери белка с калом вследствие экссудации и нарушением

**всасывания воды и электролитов. Клинические симптомы типичны: потеря массы тела (иногда до степени истощения), обезвоживание, гипопротейнемия, гипоальбуминемия с развитием отечного синдрома, гипокалиемия и другие электролитные нарушения, гиповитаминоз**

**Внекишечные системные проявления (ВКП) встречаются в 20 - 25% случаев ЯК и обычно сопровождают тяжелые формы болезни [12] (табл. 5).**

Таблица 5. Основные внекишечные (системные) проявления язвенного колита.

Аутоиммунные, связанные активностью заболевания	Аутоиммунные, связанные активностью заболевания	не связанные с длительным воспалением и метаболическими нарушениями
Артропатии (артралгии, артриты)	Первичный склерозирующий холангит	Холелитиаз
Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия)	Анкилозирующий спондилит (сacroилеит)	Стеатоз печени, стеатогепатит
Поражение слизистых (афтозный стоматит)	Остеопороз, остеомалация	Тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии
Поражение глаз (увеит, иридоциклит, эписклерит)	Псориаз, псориатический артрит	Амилоидоз
Поражение печени аутоиммунный гепатит		

**Аутоиммунные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса (в англоязычной литературе их часто называют "сопутствующими аутоиммунными заболеваниями"), имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы основного заболевания (обострение или ремиссия) и часто определяют негативный прогноз болезни.**

**Кишечные осложнения ЯК включают кишечное кровотечение, токсическую дилатацию и перфорацию толстой кишки, а также колоректальный рак. Поскольку эти осложнения в большей степени требуют хирургического лечения, подробно они рассматриваются в Разделе 3.2 "Хирургическое лечение".**

## **2. ДИАГНОСТИКА**

**Критерии установления диагноза/состояния на основании патогномоничных данных:**

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

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

### **2.1 Жалобы и анамнез**

<b>4С</b>	<b>У всех пациентов при подозрении на ЯК рекомендуется сбор анамнеза и жалоб для верификации диагноза [13 - 16].</b>
-----------	--

<b>2А</b>	<b>В том числе при сборе анамнеза рекомендуется уточнить наличие факта курения для сужения круга диагностического поиска и верификации диагноза [17].</b>
-----------	---

**Обращается внимание на частоту и характер стула, длительность данных симптомов, наличие примеси крови, характер болей в животе; поездки в южные страны; принимаемые лекарства (в частности, антибиотики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВП)); курение; наличие воспалительных и злокачественных заболеваний кишечника у родственников [18, 19].**

## **2.2 Физикальное обследование**

<b>5С</b>	<b>У всех пациентов с подозрением на ЯК в обязательном порядке рекомендуется физикальное обследование с целью сужения круга диагностического поиска и верификации диагноза:</b>  <b>- осмотр перианальной области;</b>
-----------	--

	- пальцевое исследование прямой кишки (трансректальное пальцевое исследование) [20, 197].
--	---

При физикальном осмотре могут быть обнаружены различные проявления ЯК, включая лихорадку, периферические отеки, дефицит питания, наличие признаков перфорации или токсической дилатации толстой кишки, а также внекишечных проявлений.

### 2.3 Лабораторные диагностические исследования

4C	Рекомендуется всем пациентам при подозрении на ЯК развернутый общий (клинический) анализ крови для диагностики анемии, сопутствующей патологии, а также определения степени активности ЯК [21 - 26].
----	--

При общем (клиническом) анализе крови могут быть диагностированы анемии (железодефицитная, анемия хронического заболевания), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления или на фоне стероидной терапии), тромбоцитоз.

4C	Рекомендуется всем пациентам при подозрении на ЯК анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, общий билирубин, гамма-ГТ, ЛДГ, К+, Na+, Cl-, С-реактивный белок, щелочная фосфатаза, фибриноген) для диагностики сопутствующей патологии [23, 26 - 30].
----	---

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

4С	Рекомендуется пациентам с острым течением ЯК (первой атаке заболевания) проводить дифференциальную диагностику с острой кишечной инфекцией [188].
----	---

4С	Рекомендуется пациентам с обострением ЯК выполнить иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии ( <i>Clostridium difficile</i> ) исключения клостридиальной инфекции [31 - 34].
----	--

4С	Рекомендуется всем пациентам при подозрении на ЯК, среднетяжелой и тяжелой атаках ЯК, гормональной резистентности или резистентности к биологической терапии молекулярно-биологическое исследование биоптатов и пунктатов из очагов поражения (толстой кишки) органов и тканей на цитомегаловирус ( <i>Cytomegalovirus</i> ) [37, 38].
----	--

## 2.4 Инструментальные диагностические исследования

4C	Рекомендуется всем пациентам с легкой и умеренной активностью ЯК проведение колоноскопии для верификации диагноза. Пациентам с выраженной активностью ЯК рекомендуется проведение ректосигмоидоскопии [u1] [19, 39].
----	--

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

	Рекомендуется пациентам с тяжелой атакой ЯК обзорная рентгенография органов брюшной полости для исключения:
4C	- перфорации толстой кишки [40];
5C	- токсической дилатации толстой кишки [19].

<b>5C</b>	<b>Всем пациентам с подозрением на ЯК при первичной постановке диагноза, при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза, рекомендуется выполнение биопсии толстой кишки с целью верификации диагноза [42, 43].</b>
-----------	---

**При длительном анамнезе ЯК (более 7 - 10 лет) - хромоэндоскопия с прицельной биопсией или ступенчатая биопсия (из каждого отдела толстой кишки) для исключения дисплазии эпителия. Рекомендуемым стандартом биопсии при постановке диагноза является взятие биоптатов слизистой оболочки прямой кишки и не менее чем из 4 других участков толстой кишки, а также слизистой оболочки подвздошной кишки.**

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

<b>2A</b>	<b>Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ЯК при первичной постановке диагноза, при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза, при длительном анамнезе ЯК, при подозрении на осложнения ЯК, а также для исключения патологии других органов брюшной полости - ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза [44 - 45].</b>
-----------	---

	<b>Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ЯК при необходимости дифференциальной диагностики или при</b>
--	--

	невозможности проведения полноценной илеоколоноскопии одно из следующих визуализирующих методов исследования:
ЗВ	- магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости [47];
ЗВ	- компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с контрастированием кишечника (в случае недоступности экспертной оценки или невозможности выполнения МРТ) [48, 49].

2В	Рекомендуется пациентам с подозрением на ЯК при необходимости дифференциальной диагностики или при невозможности проведения полноценной колоноскопии, МРТ и КТ проведение ирригоскопии с двойным контрастированием для оценки протяженности поражения в толстой кишке, уточнения наличия образований, стриктур и др. [20, 50, 189].
----	---

Пациентам с подозрением на ЯК также возможно выполнение дополнительных исследований в зависимости от клинической ситуации.

## 2.5 Иная диагностика

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования выполняются преимущественно с целью проведения дифференциальной диагностики с рядом заболеваний. Это инфекционные, сосудистые, медикаментозные, токсические и радиационные поражения, а также дивертикулит и др. На следующем этапе дифференциальной диагностики проводится верификация клинических диагнозов ЯК и БК, относящихся к группе ВЗК. Таким образом, дифференциальный диагноз ЯК проводится с болезнью Крона толстой кишки, острыми кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз), паразитозами, антибиотико-ассоциированными поражениями кишечника (псевдомембранозный колит, вызываемый *C.Difficile*) [52], туберкулезом кишечника, системными васкулитами, раком толстой

кишки, дивертикулитом, микроскопическими колитами (коллагеновым и лимфоцитарным) [52], радиационным проктитом.

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

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

### **3. ЛЕЧЕНИЕ**

#### **3.1 Консервативное лечение**

##### **3.1.1 Принципы терапии**

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

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК [53, 54].

Целью терапии является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала

терапии) [55], профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса, и/или развитии опасных для жизни осложнений - своевременное назначение хирургического лечения. Поскольку полное излечение пациентов ЯК достигается только путем удаления толстой кишки (колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный пациент должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии.

Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии.

Ниже представлены рекомендации по выбору препаратов для индукции и поддержания ремиссии в зависимости от протяженности поражения и тяжести атаки [20].

### 3.1.2 Проктит. Легкая и среднетяжелая атака

5C	Данной группе пациентов рекомендовано местное лечение [198].
----	--

В данной ситуации целесообразно назначение суппозиторий с месалазином\*\* (1 г/сут, при необходимости дозу можно увеличить до 2 г/сутки) или ректальной пены месалазина (1 г 1 раз/сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 2 раз/сутки) [20, 56, 57, 199]. Оценка терапевтического ответа проводится через 2 недели [56] при положительном ответе на лечение в указанных дозах пролонгируется до 6 - 8 недель.

2C	Рекомендуется пациентам при неэффективности лечения ректальными формами месалазина** назначение ректальных форм ГКС [20, 58, 59].
----	---

**В данной ситуации целесообразно назначение будесонида в форме ректальной пены 2 мг в сутки, суппозитории с преднизолоном 10 мг (ex tempore) x 2 раза в сутки с оценкой ответа через 2 недели для достижения ремиссии [20, 58, 59].**

<b>2B</b>	<b>Рекомендуется пациентам при достижении ремиссии поддерживающая терапия - ректальное введение месалазина** в свечах 1 г x 3 раза в неделю в виде монотерапии для поддержания ремиссии [20, 64, 201].</b>
-----------	--

**Также может использоваться месалазин в виде ректальной пены в том же режиме дозирования. Лечение целесообразно продолжать не менее 2 лет [202].**

<b>2A</b>	<b>Рекомендуется пациентам при неэффективности местного лечения подключить пероральные формы месалазина** в терапевтической дозе согласно инструкции по применению препаратов для достижения ремиссии [60].</b>
-----------	---

<b>5C</b>	<b>Рекомендуется пациентам при отсутствии эффекта от пероральных форм месалазина назначение ГКС для достижения ремиссии [20, 59].</b>
-----------	---

**Доза преднизолона\*\* в данной клинической ситуации эквивалентной 0,5 - 0,75 мг/кг массы тела преднизолона в таблетках в сутки для достижения ремиссии.**

1A	Рекомендуется пациентам в случае рецидива, требующего повторного назначения ГКС, комбинация ГКС с азатиоприном** (АЗА) или меркаптопурином** (МП) для достижения ремиссии [20, 61].
----	---

АЗА\*\* назначается по 2,5 мг/кг, а #МП по 1,5 мг/кг [61, 203]. Местная терапия (ректальная пена будесонида 2 мг в сутки, суппозитории с преднизолоном 10 мг (ex tempore) x 1 - 2 раза в сутки) может быть продолжена.

1A	Рекомендуется пациентам при достижении ремиссии, индуцированной ГКС, поддерживающая терапия АЗА** 2 - 2,5 мг/кг (или #МП 1,5 мг/кг) не менее 2 лет для поддержания ремиссии [60, 61, 203].
----	--

4C	Рекомендуется пациентам, у которых обнаружено ДНК цитомегаловируса при молекулярно-биологическом исследовании биоптатов из толстой кишки терапия ганцикловиром** в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14-21 дня для элиминации возбудителя [20, 62].
----	---

### 3.1.3 Проктит. Тяжелое течение (развивается крайне редко)

5C	Рекомендуется пациентам при тяжелом язвенном проктите внутривенное ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону** 1-2 мг/кг массы тела в сутки в комбинации с местной терапией месалазином** (суппозитории, ректальная пена) или ГКС (ректальная пена будесонида 2 мг в сутки, суппозитории с преднизолоном 10 мг (ex tempore) 10 мг x 2 раза в сутки) для достижения ремиссии [20, 59].
----	--

1A	Рекомендуется пациентам в случае первой атаки поддерживающая терапия при достижении ремиссии проводится местными формами препаратов месалазина** в форме суппозиторий или месалазина в форме ректальной пены) 1 г х 3 раза в неделю в виде монотерапии или в комбинации с пероральным месалазином в дозе 2 - 2,4 г - не менее 2 лет для поддержания ремиссии [20, 57, 60, 63 - 66].
----	---

5C	Рекомендуется пациентам при рецидиве, требующем повторного назначения ГКС (системных или топических), одновременно с ГКС назначить АЗА** 2 - 2,5 мг/кг (или МП 1,5 мг/кг) и затем продолжение поддерживающей терапии иммунодепрессантами (АЗА или МП) не менее 2 лет для достижения ремиссии [61].
----	--

4C	Рекомендуется пациентам, у которых обнаружено ДНК цитомегаловируса при молекулярно-биологическом исследовании биоптатов из толстой кишки терапия ганцикловиром** в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14 - 21 дня для элиминации возбудителя [20, 62].
----	---

### 3.1.4 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Легкая атака

5C	Рекомендуется пациентам при первой атаке или рецидиве назначение месалазина** внутрь в максимальных терапевтических дозах в соответствии с инструкциями по применению в комбинации с месалазином** суспензия ректальная 4 г/сут для достижения ремиссии [20, 64, 67 - 68].
----	--

Терапевтический ответ оценивается через 2 недели. При положительном ответе терапия продолжается до 6 - 8 недель.

<b>2А</b>	<b>Рекомендуется пациентам при отсутствии эффекта от комбинированной терапии препаратами аminosалициловой кислоты** (5-АСК) (аминосалициловая кислота и аналогичные препараты) назначение ректальных форм ГКС [68, 69].</b>
-----------	---

**Целесообразно назначение ректальной пены будесонида 2 мг в сутки или суспензии гидрокортизон 125 - 250 мг 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения для достижения ремиссии [213 - 214].**

<b>1А</b>	<b>Рекомендуется пациентам при достижении ремиссии проводить поддерживающую терапию пероральным месалазином** 2 - 2,4 г/сут. для поддержания ремиссии [70].</b>
-----------	---

**Дополнительное введение месалазина\*\* ректально по 2 г х 2 раза в неделю ("терапия выходного дня") увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии [215].**

<b>3В</b>	<b>Рекомендуется пациентам при отсутствии ответа на терапию пероральными препаратами #АСК** (аминосалициловая кислота и аналогичные препараты) в сочетании с любым местным вариантом лечения назначение топических ГКС (будесонид**, таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой) или системных ГКС (см. раздел 3.1.4) для достижения терапевтического эффекта [71].</b>
-----------	--

<b>4C</b>	Рекомендуется пациентам, у которых обнаружено ДНК цитомегаловируса при молекулярно-биологическом исследовании биоптатов из толстой кишки терапия ганцикловиром** в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14 - 21 дня для элиминации возбудителя [20, 62].
-----------	---

### 3.1.5 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Среднетяжелая атака

<b>1A</b>	Рекомендуется пациентам при первой атаке или рецидиве назначение перорального месалазина** в максимальной терапевтической дозе в соответствии с инструкциями к препаратам в комбинации с месалазином** в клизмах 4 г/сут для достижения ремиссии [20, 65, 66, 72].
-----------	--

Терапевтический ответ оценивается через 2 недели. При улучшении клинической симптоматики и положительной лабораторной динамике терапия продолжается до 6 - 8 недель.

<b>1A</b>	Рекомендуется пациентам при достижении ремиссии поддерживающая терапия препаратами месалазина** 2,0 - 2,4 г/сут внутрь + месалазин** суспензия ректальная по 4 г х 2 раза в неделю для поддержания ремиссии [64, 66, 67, 73, 190].
-----------	--

Допустимо назначение сульфасалазина\*\* 2 г/сут вместо месалазина\*\* [210].

<b>2A</b>	Рекомендуется пациентам при неэффективности АСК** и отсутствии системных признаков воспаления назначение топических ГКС (будесонид**, таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной
-----------	---

	оболочкой) [191 - 193]
--	------------------------

**Топические ГКС назначают в дозе 9 мг/сут. После 10-недельного приема будесонида, снижение дозы проводится через день в течение 1 - 2 недель до полной отмены.**

<b>1А</b>	<b>Рекомендуется пациентам при неэффективности АСК** и при наличии системного воспаления рекомендуется назначение системных ГКС для достижения терапевтического эффекта [71, 74 - 76].</b>
-----------	--

**Системные ГКС назначают в дозе, эквивалентной преднизолону\*\* 1 мг/кг массы тела. Снижение дозы системных ГКС производится по 5 мг в 5 - 7 дней до полной отмены.**

<b>2А</b>	<b>Рекомендуется пациентам в случае непереносимости препаратов АСК** или при необходимости повторного назначения ГКС в течение года и менее комбинировать ГКС с АЗА** 2,0 - 2,5 мг/кг или МП** 1,5 мг/кг для достижения терапевтического эффекта [61, 77].</b>
-----------	--

<b>2А</b>	<b>Рекомендуется пациентам при достижении ремиссии продолжение поддерживающей терапии АЗА** 2,0 - 2,5 мг/кг/сут или #МП** 1,5 мг/кг не менее 2 лет для поддержания ремиссии [61, 77].</b>
-----------	---

2А	Рекомендуется пациентам при отсутствии эффекта от ГКС в течение 2 недель проведение биологической терапии для достижения ремиссии (инфликсимаб**, адалимумаб**, голимумаб**, ведолизумаб**, тофацитиниб** или устекинумаб**), начиная с индукционного курса, в дозах, соответствующих инструкции по применению [78 - 82].
----	---

Все указанные препараты могут применяться как в первой, так и во второй линии терапии [20].

2А	Рекомендуется пациентам, получающим инфликсимаб**, комбинировать его с АЗА** 2,0 - 2,5 мг/кг для повышения эффективности лечения [61, 83, 84].
----	--

Допустимо применение МП 1,5 мг/кг [211] вместо АЗА\*\* в связи с тем, что МП является метаболитом АЗА\*\*. Для других биологических лекарственных препаратов эффективность комбинации с иммунодепрессантами не доказана. Совместное применение АЗА\*\* и тофацитиниба противопоказано [85, 86].

2А	Рекомендуется пациентам при эффективности индукционного курса биологическими лекарственными препаратами проводить поддерживающую терапию ими же в соответствии с инструкцией по применению в течение, как минимум, 2 лет для поддержания ремиссии [87 - 91].
----	--

<b>5C</b>	<b>Рекомендуется пациентам при первичной неэффективности ингибитора фактора некроза опухоли альфа (анти-ФНО) смена терапии на ведолизумаб**, тофацитиниб** или устекинумаб** для достижения ремиссии [91, 92, 194].</b>
-----------	---

**Тофацитиниб\*\*, ведолизумаб\*\* и устекинумаб\*\* могут быть назначены в качестве 1-ой и последующих линий терапии в комбинации с ГКС или без них.**

<b>2A</b>	<b>Рекомендуется пациентам при потере ответа на терапию анти-ФНО (рецидив ЯК на фоне ранее достигнутой ремиссии) оптимизация терапии в виде увеличения дозы препарата (10 мг/кг инфликсимаба** каждые 8 недель, 100 мг голимумаба** каждые 4 недели, 80 мг адалимумаба каждые 2 недели) или сокращения интервалов между введениями (инфликсимаб** до 4 - 6 недель, адалимумаб** каждую неделю) или назначение препаратов другого механизма действия: ведолизумаба**, тофацитиниба** или устекинумаба** для достижения терапевтического эффекта [87 - 91, 194, 195].</b>
-----------	---

**Смена на другой анти-ФНО возможна, но ее эффективность ниже, чем при переходе на препараты других классов (ведолизумаб\*\*, тофацитиниб\*\* или устекинумаб\*\*).**

<b>4C</b>	<b>Рекомендуется пациентам при потере ответа на ведолизумаб** в стандартной дозе 300 мг каждые 8 недель оптимизация терапии в виде сокращения интервалов между введениями до 4 недель или смена на биологический лекарственный препарат другого класса [93].</b>
-----------	--

<b>4С</b>	<b>Рекомендуется пациентам при потере ответа на тофацитиниб** в стандартной дозе 10 мг в день оптимизация терапии до 20 мг в день [94].</b>
-----------	---

**Учитывая недавнее появление тофацитиниба\*\*, в том числе в Узбекистане, доказательная база о возможности перехода с тофацитиниба\*\* на биологические лекарственные препараты недостаточна. Смена препаратов возможна и остается на усмотрение лечащего врача.**

**Длительность биологической терапии определяется лечащим врачом. Также возможна смена на биологический лекарственный препарат другого класса для достижения ремиссии. В большинстве стран лечение проводят в течение многих лет. Ранняя отмена препаратов, как правило, приводит к рецидиву ЯК в короткие сроки. При невозможности пролонгированного использования биологических лекарственных препаратов, поддерживающая терапия проводится только иммунодепрессантами (АЗА\*\*, МП\*\*). В случае непереносимости аналогов пурина - монотерапия биологическими лекарственными препаратами.**

<b>5С</b>	<b>Рекомендуется пациентам при снижении дозы ГКС до эквивалентной 35-45 мг преднизолона**, назначить дополнительно месалазин** per os в максимальной терапевтической дозе в соответствии с инструкциями к препаратам) для поддержания терапевтического эффекта (в том случае, если пациент не получает иммунодепрессантов, в том числе биологической терапии) [67].</b>
-----------	---

Дальнейшее снижение ГКС следует проводить на фоне месалазина\*\* с последующим переходом на поддерживающую терапию месалазином\*\* per os 2,0 - 2,4 г в сутки.

2А	Рекомендуется пациентам при рецидиве, возникшем на фоне поддерживающей терапии аналогами пурина, назначение биологической терапии (инфликсимаб**, адалимумаб**, голимумаб**, ведолизумаб** или устекинумаб**), а также тофацитиниба** (с отменой аналогов пурина согласно инструкции по медицинскому применению) [87 - 91, 194].
----	--

Любой из указанных препаратов может назначаться в качестве первой линии терапии.

4С	Рекомендуется пациентам, у которых обнаружено ДНК цитомегаловируса терапия ганцикловиром** в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14 - 21 дня для элиминации возбудителя [20, 62].
----	---

### 3.1.6 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Тяжелая атака

1А	Рекомендуется пациентам в качестве первой линии терапии внутривенная терапия ГКС для достижения ремиссии [20, 96].
----	--

Применение ГКС целесообразно в дозе, эквивалентной преднизолону\*\* 2 мг/кг массы тела (при высокой массе тела возможно назначение 1,5 мг/кг) в течение 7 дней или применение гидрокортизона\*\* в эквивалентной дозе. Эквивалентность доз и длительности действия ГКС приведена в таблице 6. Ответ оценивается в интервале от 3 до 7 дней. Если в течение трех дней состояние стабильно, то терапию продолжают до 7 дней. Если состояние больного в течение трех дней ухудшается

ставится вопрос о "терапии спасения" или о колэктомии. Если через 7 дней отмечено клиническое улучшение, то терапию ГКС можно продолжить до стабильного улучшения и затем переходить на пероральный прием препаратов и медленно снижать дозу по 5 мг в 5 - 7 дней.

В случае отсутствия значимого клинического улучшения через 7 дней состояние расценивается как стероидорезистентность.

5C	Рекомендуется пациентам дополнительно назначить местную терапию клизмами с месалазином** 4 г в сутки или #гидрокортизон 125 - 250 мг х 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения для достижения ремиссии [68, 69, 213 - 214].
----	--

5C	Рекомендуется пациентам при наличии метаболических нарушений инфузионная терапия с целью регидратации, коррекции белково-электролитных нарушений [55].
----	--

Гипокалиемия и гипомагниемия повышают риск токсической дилатации ободочной кишки.

5C	Рекомендуется пациентам при уровне гемоглобина ниже 80 г/л для коррекции анемии в виде гемотрансфузии (эритромаасса), при уровне гемоглобина от 80 до 100 г/л - терапия препаратами железа парентерально (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс**, железа (III) гидроксид декстран, железа (III) гидроксид олигоизомальтозат**, железа карбоксимальтозат**) [97].
----	--

2С	Рекомендуется у пациентов с дефицитом массы тела (ИМТ менее 18) назначение дополнительного энтерального, в том числе зондового, питания для улучшения трофологического статуса [98].
----	--

**Полностью парентеральное питание и/или временное ограничение приема пищи внутри нецелесообразно.**

1А	<p>При развитии признаков системного воспаления у пациентов рекомендуется назначение антибиотиков с целью профилактики септических осложнений:</p> <p>- 1 линия - метронидазол** + фторхинолоны (ципрофлоксацин**, офлоксацин**) [100];</p> <p>- 2 линия - цефалоспорины [99, 101, 102].</p>
----	--

Таблица 6. Сравнительная характеристика ГКС

Препарат	Длительность действия (t1/2)	Эквивалентная доза (мг)
Гидрокортизон**	8 - 12 ч	20
Преднизон	12 - 36 ч	5
Преднизолон**	12 - 36 ч	5
Метилпреднизолон**	12 - 36 ч	4

<b>5C</b>	<b>Рекомендуется пациентам при клиническом ответе на ГКС через 7 дней перевод на пероральный прием преднизолона** с последующим снижением до полной отмены по 5 - 10 мг преднизолона** в 5 - 7 дней для поддержания ремиссии [55].</b>
-----------	--

Схема перехода с внутривенных ГКС на пероральные формы рассматривается индивидуально лечащим врачом в зависимости от скорости достижения эффекта и выраженности терапевтического ответа. При развитии стероидорезистентности, если нет непосредственной угрозы жизни или тяжелых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства, активизация консервативного лечения, которая проводится биологическими лекарственными препаратами или циклоспорином. "Терапия спасения" проводится двумя основными препаратами на фоне сохраняющегося лечения ГКС: инфликсимабом\*\* (в дозе 5 мг/кг в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6 неделе) или циклоспорином\*\* В/в (2 - 4 мг/кг в течение 7 дней [204 - 206] с мониторингом показателей функции почек и определением концентрации препарата в крови). Клинический результат такой терапии оценивается через 7 дней. Исследования показали, что эффективность обеих схем на 8 день лечения идентична, поэтому в настоящее время в зарубежной практике используется в основном инфликсимаб\*\*, как более безопасный и не требующий трудоемкого и дорогостоящего определения концентрации. При отсутствии эффекта через 7 - 8 дней рассматриваются варианты хирургического лечения. При невозможности назначения инфликсимаба\*\* допустимо назначение тофацитиниба\*\* с учетом скорости достижения эффекта в соответствии с инструкцией к применению.

3B	Рекомендуется пациентам при достижении ремиссии на инфликсимабе** продолжить поддерживающую противорецидивную терапию этим же препаратом по стандартной схеме в комбинации с АЗА** 2 мг/кг (или #МП 1,5 мг/кг) или без него [84, 108, 109].
----	---

2C	Рекомендуется пациентам при положительном ответе на в/в #циклоsporин** через 7 дней перейти на пероральный прием препарата в дозе 2 мг/кг веса с дополнительным назначением АЗА** 2 мг/кг (на фоне терапевтической дозы стероидов) с постепенной отменой стероидов в течение 12 недель до момента достижения терапевтической концентрации и начала действия АЗА** для увеличения продолжительности ремиссии у пациента. При достижении ремиссии можно отменять пероральный циклоsporин, оставив пациента на поддерживающей терапии АЗА** не менее 2 лет [61, 77, 110, 111, 205].
----	--

### 3.1.7 Сверхтяжелый язвенный колит любой протяженности

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

4C	Рекомендуется пациентам при сверхтяжелой атаке ЯК назначение в/в ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону** 2 мг/кг массы тела для достижения терапевтического эффекта [95].
----	--

Эффективность консервативной терапии при сверхтяжелой атаке ЯК не превышает 50%. При этом производят оценку клинической картины и лабораторных параметров каждые 24 часа, а при необходимости - чаще. При ухудшении клинической картины и лабораторных показателей единственным путем спасения жизни пациента при сверхтяжелой атаке ЯК является колэктомия.

При существенной положительной динамике со стороны клинической картины и лабораторных показателей с достаточной степенью осторожности можно продолжить в/в терапию ГКС до 14 дней. Если в течение 3 дней положительная динамика отсутствует, то это состояние расценивается как стероидорезистентность.

2А	<p>В случае стероидорезистентности и непосредственной угрозы жизни пациента или развития тяжелых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства, данной группе пациентов рекомендуется назначение терапии "второй линии" (в англоязычной литературе "терапии спасения"), которая включает следующие варианты лечения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- инфликсимаб** 5 мг/кг (введения в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6 неделе) [103, 104] или</li> <li>- циклоспорин** (лучше в/в) 2 - 4 мг/кг в течение 7 дней с мониторингом показателей функции почек [105, 106].</li> </ul>
----	---

Другие биологические лекарственные препараты и тофацитиниб\*\* в качестве "терапии спасения" не используются. Данной группе пациентов при отрицательной динамике или при отсутствии ответа на 7 день терапии инфликсимабом\*\* или циклоспорином\*\* показано хирургическое лечение [107].

3Б	<p>Рекомендуется пациентам при достижении ремиссии на инфликсимабе** продолжить поддерживающую противорецидивную терапию этим же препаратом по стандартной схеме в комбинации с АЗА** 2 мг/кг (или #МП 1,5</p>
----	--

	мг/кг) или без него [84, 108, 109].
--	-------------------------------------

2С	Рекомендуется пациентам при положительном ответе на в/в #циклоsporин** через 7 дней перейти на пероральный прием препарата в дозе 2 мг/кг веса с дополнительным назначением АЗА** 2 мг/кг (на фоне терапевтической дозы стероидов) с постепенной отменой стероидов в течение 12 недель до момента достижения терапевтической концентрации и начала действия АЗА** для увеличения продолжительности ремиссии у пациента. При достижении ремиссии можно отменять пероральный циклоспорин, оставив пациента на поддерживающей терапии АЗА** не менее 2 лет [61, 77, 110, 111, 205].
----	--

## 3.2 Хирургическое лечение

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

Показаниями к хирургическому лечению ЯК служат неэффективность консервативной терапии (гормональная резистентность, неэффективность биологической терапии) или невозможность ее продолжения (гормональная зависимость, непереносимость или противопоказания для проведения консервативной терапии), кишечные осложнения ЯК (токсическая дилатация, перфорация кишки, кишечное кровотечение), а также рак толстой кишки или высокий риск его возникновения.

О неэффективности консервативной терапии свидетельствуют (см. [раздел 1.5](#)):

- гормональная резистентность;

- гормональная зависимость.

Гормональную зависимость удается эффективно преодолеть при помощи иммунодепрессантов (биологические лекарственные препараты, АЗА\*\*, МП\*\*) в 40 - 55% случаев [67, 111], а при гормональной резистентности назначение циклоспорина\*\* или биологической терапии позволяет индуцировать ремиссию в 43 - 80% случаев [105]. Однако, у части пациентов с высоким риском осложнений и неэффективностью консервативной терапии при развитии гормональной резистентности или зависимости возможно проведение хирургического лечения без попытки применения биологической терапии, АЗА\*\*, МП\*\*.

### 3.2.2 Показания к хирургическому лечению ЯК: кишечные осложнения ЯК

4С	Рекомендуется пациентам с осложнением ЯК в виде кишечного кровотечения; перфорации толстой кишки при выявлении угрожающих симптомов (симптомы раздражения брюшины, свободный газ в брюшной полости и т.д.); токсической дилатации на фоне адекватной интенсивной терапии, экстренная операция в объеме субтотальной колэктомии или тотальной колэктомии (колпроктэктомии - при выраженной активности в прямой кишке) для увеличения продолжительности жизни пациента [113, 114, 125].
----	---

Токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон), представляет собой не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки 6 см и более с явлениями интоксикации. К факторам риска токсической дилатации относятся гипокалиемия, гипомagneмия, подготовка кишки к колоноскопии при помощи осмотических слабительных и прием антидиарейных препаратов. Косвенно о развитии токсической дилатации свидетельствует внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и нарастание

симптомов интоксикации (нарастание тахикардии, снижение АД). Перфорация толстой кишки является наиболее опасным осложнением ЯК с почти 50% смертностью.

### 3.2.3 Показания к хирургическому лечению ЯК: колоректальный рак

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

а) длительность анамнеза ЯК: риск колоректального рака составляет 2% при 10-летнем, 8% - при 20-летнем и 18% - при 30-летнем анамнезе [126];

б) начало заболевания в детском и подростковом возрасте, хотя этот фактор может лишь отражать длительность анамнеза и не являться независимым предиктором колоректального рака [127];

в) протяженность поражения: риск наиболее повышен у пациентов с тотальным ЯК, в то время как у пациентов с проктитом риск не отличается от среднего в популяции;

г) наличие первичного склерозирующего холангита [128];

д) семейный анамнез колоректального рака;

е) тяжелые обострения ЯК в анамнезе или непрерывное течение ЯК. Последствием высокой активности ЯК может являться воспалительный полипоз, также являющийся фактором риска развития колоректального рака [129].

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

Для скрининга неопластических изменений слизистой оболочки используются два подхода:

1. Хромозндоскопия с прицельной биопсией участков, подозрительных на неоплазию.

2. Биопсия слизистой оболочки по 4 фрагмента из каждые 10 см ободочной и прямой кишки (при эндоскопии в белом свете). Такой подход не исключает обязательной биопсии всех подозрительных образований.

Результаты скрининговой биопсии влияют на тактику дальнейшего лечения и наблюдения.

4C	Рекомендуется пациентам с ЯК при обнаружении дисплазии высокой степени при биопсии в неизменной слизистой оболочке (т.е. не в приподнятых образованиях), хирургическое лечение в объеме тотальной колэктомии [126, 207].
----	--

Возможно выполнение колпроктэктомии с формированием постоянной концевой илеостомы или тотальной колэктомии с формированием резервуара (колпроктэктомия с одномоментным формированием тонкокишечного резервуара под прикрытием петлевой илеостомы). Наличие дисплазии должно быть подтверждено вторым независимым патоморфологом. Объем хирургического лечения обсуждается совместно с пациентом, тем самым учитывается желание пациента в отношении сохранения анальной дефекации или формирования постоянной илеостомы.

4C	Рекомендуется пациентам с ЯК при обнаружении дисплазии легкой степени в неизменной слизистой оболочке (не в приподнятых образованиях) принимать решение индивидуально совместно с пациентом: необходимо обсудить два варианта - тотальная колэктомия (колпроктэктомия) с формированием постоянной концевой илеостомы и формированием резервуара (колпроктэктомия с одномоментным формированием тонкокишечного резервуара под прикрытием петлевой илеостомы) для улучшения качества жизни пациента, но
----	---

	приемлемым может быть продолжение регулярного эндоскопического скрининга с сокращением интервала между исследованиями 6 - 12 месяцев [126, 208, 209].
--	---

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

4C	Рекомендуется пациентам с ремиссией ЯК, при подтверждении наличия аденоматозного полипа (эндоскопически и по результатам патоморфологического исследования), выполнение стандартной полипэктомии для улучшения качества жизни пациента [128].
----	---

4C	Не рекомендуется колэктомия пациентам с ЯК при наличии полипа с дисплазией в участке толстой кишки, пораженной ЯК, если гистологическое строение полипа соответствует аденоме и признаки дисплазии отсутствуют в окружающей неизменной слизистой оболочке или где-либо в кишке, а также в краях удаленного полипа [128].
----	--

### 3.2.4 Виды хирургических вмешательств.

У большинства пациентов ЯК современная консервативная терапия позволяет контролировать течение воспалительного процесса, однако у 10 - 30% пациентов в связи с неэффективностью медикаментозного лечения приходится прибегать к хирургическому вмешательству, направленному на удаление толстой кишки [114]. До начала 1980-х годов стандартом хирургического лечения являлась колпроктэктомия с

концевой илеостомией, несмотря на эпизодическое формирование илеоректального анастомоза. За последние 20 лет новым золотым стандартом стала восстановительно-пластическая операция - тотальная колэктомия с формированием резервуара (колпроктэктомия с илеоанальным резервуарным анастомозом (ИАРА)) [130, 131] (Табл. 8). При успешном выполнении данная операция обеспечивает возможность контролируемой дефекации через задний проход с удовлетворительным качеством жизни [132]: средняя частота дефекации после формирования ИАРА составляет от 4 до 8 раз в сутки [133 - 135], а суточный объем полуоформленного/жидкого стула составляет около 700 мл в сутки (в сравнении с 200 мл/сутки у здорового человека).

Таблица 8. Методы хирургического лечения ЯК

С формированием постоянной илеостомы	С восстановлением дефекации через задний проход		
1. Колэктомия с резекцией прямой кишки формированием постоянной концевой илеостомы	С формированием ИАРА, в 2 этапа:	С формированием ИАРА, в 3 этапа:	*Субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илеоректального анастомоза (в исключительных случаях)
	- Колэктомия с резекцией прямой кишки, формирование	1. Субтотальная резекция ободочной кишки (субтотальная	

	ИАРА, петлевая илеостомия; - Закрытие петлевой илеостомы	колэктомия), концевая илеостомия; 2. Проктэктомия, формирование ИАРА, петлевая илеостомия; 3. Закрытие петлевой илеостомы	
--	--	--	--

### 3.2.5 Выбор вида хирургического лечения

Проведение реконструктивно-пластической операции с формированием ИАРА, несмотря на очевидную привлекательность для пациента, возможно не во всех случаях, поскольку ряд факторов ухудшают функциональный исход операции и увеличивают риск осложнений, приводя к необходимости удаления резервуара у 3,5 - 10% пациентов [136 - 138].

У пациентов с ЯК, несмотря на более высокую частоту сопутствующих заболеваний после 65 лет, само хирургическое вмешательство с формированием тонкокишечного резервуара у лиц старших возрастных групп безопасно и эффективно [139].

Функция анального держания, играющая ключевую роль для нормального функционирования ИАРА, очевидно, ухудшается в старших возрастных группах [140]. Кроме того, у пациентов старше 60 лет чаще развиваются осложнения, в частности резервуарит и стриктуры анастомоза [141, 142]. В то же время, какой-либо определенный возрастной порог для отказа от формирования ИАРА не определен.

Формирование тонкокишечного резервуара (ИАРА) на 30 - 70% [143 - 147] повышает риск бесплодия у женщин детородного возраста с ЯК.

Риск бесплодия связан со спаечным процессом, вовлекающим маточные трубы. Планируемая беременность и молодой возраст женщины не являются противопоказаниями к формированию ИАРА, однако, пациентка должна быть предупреждена о потенциальном риске бесплодия. В отдельных случаях возможно рассмотреть вопрос о формировании илеоректального анастомоза в качестве промежуточного этапа хирургического лечения (см. ниже).

У всех пациенток с ЯК, при возникновении показаний к операции, использование лапароскопических технологий снижает риск развития бесплодия на 90% [143 - 147].

У приблизительно 10% пациентов с колитом даже при изучении операционного материала, полученного при колэктомии, не удается провести дифференциальный диагноз между БК и ЯК, в связи с чем им выставляется диагноз неуточненного язвенного колита. Решение о формировании ИАРА в таких случаях принимается индивидуально, при этом пациент должен быть предупрежден о рисках неэффективности реконструктивно-пластической операции и иных осложнениях, связанных с БК.

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

4С	<b>Рекомендуется пациентам с тяжелой атакой ЯК, не ответивших на консервативное лечение; а также пациентам с ЯК, у которых к моменту выставления показаний к операции, была проведена гормональная терапия преднизолоном** в дозе не менее 20 мг в сутки в течение более чем 6 недель - трехэтапное хирургическое лечение (с колэктомией на первом этапе, формированием тонкокишечного резервуара и петлевой илеостомы - на втором, и закрытие петлевой илеостомы - на третьем этапе) для</b>
----	---

**увеличения продолжительности жизни пациентов [149 - 151].**

Колэктомия с концевой илеостомией купирует интоксикацию, обусловленную колитом, что позволяет улучшить общее состояние пациента, восстановить метаболизм, а изучение операционного препарата также позволяет уточнить диагноз и исключить БК. Колэктомия является относительно безопасным вмешательством даже у пациентов в критическом состоянии [149 - 151], при этом, при достаточной квалификации хирурга безопасным является также выполнение минимально инвазивных или лапароскопических операций [152, 153].

Илеоректальный анастомоз [154 - 156]: формирование илеоректального анастомоза не приводит к излечению пациента и не исключает возможность рецидива воспаления в прямой кишке и развития рака. Данная операция при ЯК может выполняться только в исключительных случаях у женщин, планирующих беременность. Обязательным условием является наличие ремиссии в прямой кишке и согласие пациентки на регулярное обследование прямой кишки с биопсией слизистой оболочки [148, 157].

### 3.2.6 Особенности хирургического вмешательства при формировании тонкокишечного резервуара (ИАРА)

Пациентам с ЯК, которым выполнена колэктомия, реконструктивно-пластические операции с формированием тонкокишечного резервуара (ИАРА) выполняются в специализированных стационарах, поскольку частота осложнений и функциональный исход таких операций существенно зависит

от квалификации хирурга (в частности, от числа проведенных аналогичных вмешательств) [148].

Длина сохраняемой прямой и/или сигмовидной кишки.

Пациентам с ЯК при выполнении колэктомии по срочным показаниям при язвенном колите, которым в дальнейшем планируется формирование тонкокишечного резервуара (ИАРА), целесообразно сохранить всю прямую кишку и нижние брыжеечные сосуды для улучшения качества жизни пациентов. Прямую кишку целесообразно пересекать на уровне мыса крестца (т.е. на уровне "ректосигмоидного перехода") или дополнительно сохранять дистальный отдел сигмовидной кишки (решение принимается оперирующим хирургом). При сохранении дистального отдела сигмовидной кишки она выводится на переднюю брюшную стенку в виде концевой сигмостомы. Последний вариант является наиболее безопасным, поскольку при этом в брюшной полости не остается культи кишки. При пересечении прямой кишки на уровне мыса в течение нескольких дней рекомендуется дренирование культи через задний проход для профилактики несостоятельности швов в связи с накоплением в культе слизи. В случае сохранения отключенной прямой или прямой и сигмовидной кишки, возможно развитие вторичных воспалительных изменений слизистой оболочки по типу колита отключенной кишки. Контролируемые испытания лекарственных средств у пациентов после колэктомии не проводились. Эмпирическое лечение заключается в применении местного месалазина [158], преднизолона, промывании отключенной прямой кишки растворами антисептиков.

Наложение анастомоза при формировании ИАРА.

Пациентам с ЯК, которым планируется хирургическое лечение с формированием тонкокишечного резервуара (ИАРА), сохранять слизистую

оболочку между зубчатой линией и анастомозом не более 2 см длиной и проводить под прикрытием петлевой илеостомы для улучшения качества жизни пациентов. Сохранение протяженного участка прямой кишки (более 2 см над зубчатой линией) при использовании сшивающего аппарата для формирования ИАРА может быть причиной хронического воспаления в ней с дисфункцией резервуара, а также способствует сохранению риска дисплазии и (очень редко) рака [154]. При невозможности сформировать анастомоз при помощи сшивающего аппарата следует выполнить брюшно-анальную резекцию прямой кишки и наложить ручной илеоанальный анастомоз.

У пациентов ЯК, перенесших хирургическое лечение с формированием тонкокишечного резервуара (ИАРА), несмотря на то, что при использовании сшивающего аппарата сохраняется небольшой фрагмент слизистой оболочки, риск рака невысок и соответствует таковому при формировании ручного анастомоза [154].

Морфологические изменения эпителиальной выстилки резервуара обычно развиваются через 12 - 18 месяцев после закрытия илеостомы и характеризуются уплощением и сокращением числа ворсинок, приводящими к их атрофии ("толстокишечная метаплазия") [159, 160], что потенциально связано с риском развития злокачественной трансформации слизистой оболочки резервуара. Кроме того, при наложении аппаратного ИАРА сохраняется небольшой участок слизистой оболочки прямой кишки ("манжетка"). Риск развития рака резервуара повышен у пациентов, оперированных по поводу рака или дисплазии на фоне ЯК (и при обнаружении дисплазии в операционном материале), а также у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Научное обоснование частоты контрольных обследований пациентов с ИАРА не выполнялось, однако, у пациентов с наличием вышеуказанных факторов риска

целесообразно проведение контрольных эндоскопических исследований (резервуароскопии) с биопсией слизистой оболочки не реже одного раза в 2 года.

### 3.2.7 Медикаментозная терапия в период хирургического лечения.

Влияние лекарственной терапии на риск хирургических вмешательств.

4С	<b>Рекомендуется с осторожностью проводить медикаментозную терапию (гормональную, иммунодепрессивную, терапию с использованием моноклональных антител) в период хирургического лечения для профилактики послеоперационных осложнений [161 - 166].</b>
----	---

Прием преднизолона\*\* в дозе более 20 мг в течение более чем 6 недель увеличивает частоту хирургических осложнений [161, 162].

Предоперационный прием АЗА и МП не ухудшает исход хирургического лечения [163], в то время как введение инфликсимаба\*\* и циклоспорина\*\* незадолго до операции может увеличивать частоту послеоперационных осложнений [164, 165], хотя данные по инфликсимабу\*\* остаются противоречивыми [166].

Резкое прекращение терапии ГКС может вызвать синдром отмены (острую недостаточность коры надпочечников, т.н. Аддисонический криз), что обуславливает необходимость временного продолжения гормональной терапии после операции до полной отмены.

На настоящий момент отсутствует надежная научная база для обоснования какой-либо схемы прекращения гормональной терапии после колэктомии по поводу ЯК. Доза ГКС для дальнейшего перорального приема в период отмены гормональной терапии определяется длительностью предшествовавшей терапии и величиной использованных доз. Согласно

рекомендациям Европейского общества по изучению ЯК и БК (ЕССО) [20], в случае, если гормональная терапия перед операцией проводилась не более месяца, сразу после операции возможно прекращение приема ГКС.

Если перед операцией пациент более месяца получал ГКС, после хирургического вмешательства целесообразно перейти с вышеописанной высокой парентеральной дозы ГКС на пероральный прием ГКС внутрь в дозе не ниже верхней границы суточной стрессовой продукции кортизола, то есть не ниже 20 мг преднизолона\*\*.

### 3.2.8 Резервуарит и другие осложнения хирургического лечения при формировании тонкокишечного резервуара

Резервуарит представляет собой неспецифическое воспаление тонкокишечного резервуара и наиболее частое осложнение ИАРА. Частота его возникновения колеблется в широком диапазоне от 15 до 50% в течение 10 лет после формирования ИАРА в крупных специализированных центрах [167 - 169]. Такие различия могут быть обусловлены существенно большим риском резервуарита при ЯК, превышающим частоту этого осложнения при формировании ИАРА по поводу других заболеваний (в частности, семейного аденоматоза толстой кишки) [170, 171].

Осложнения резервуарита включают абсцессы, свищи, стеноз резервуаро-анального анастомоза и аденокарциному резервуара. Последнее осложнение встречается исключительно редко и почти всегда - при выявленной дисплазии или раке в операционном препарате, полученном при выполнении колэктомии.

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

коллагенозный, цитомегаловирусный и Clostridioides difficile-ассоциированный резервуарит. Следует учитывать возможность развития неспецифического илеита, вызываемого приемом НПВП и синдрома избыточного бактериального роста.

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

<b>5C</b>	<b>Рекомендуется пациентам с резервуаритом первая линия терапии, включающая 14-дневный курс перорального метронидазола** (15 - 20 мг/кг/сутки) или ципрофлоксацина** (1000 мг/сут) для достижения терапевтического эффекта [172].</b>
-----------	---

Нежелательные явления значительно чаще отмечаются при приеме метронидазола. В случаях антибиотико-резистентного резервуарита возможно назначение перорального будесонида (9 мг) в течение 8 недель.

<b>5C</b>	<b>Рекомендуется пациентам с резервуаритом при отсутствии эффекта или при развитии зависимости от приема указанных препаратов назначение резервных препаратов - #рифаксимина (2000 мг/сут) и тинидазола (1000 - 1500 мг/сут), в том числе в комбинации с ципрофлоксацином** (1000 мг/сут), ректальных ГКС, ректальных препаратов месалазина**, АЗА** для достижения терапевтического эффекта [172].</b>
-----------	---

Воспаление слизистой оболочки сохраненного участка прямой кишки и синдром раздраженного резервуара.

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

1A	Рекомендуется пациентам с проктитом после формирования тонкокишечного резервуара, лечение проводить свечами месалазина** 500 мг 2 раза в сутки и/или ректальными ГКС для достижения терапевтического эффекта [58].
----	--

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ  
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

ТАШКЕНТ – 2025

## РЕАБИЛИТАЦИЯ

Специфические меры реабилитации пациентов с ЯК отсутствуют. Меры медицинской реабилитации направлены на профилактику колоректального рака.

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

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

1-й этап - ранняя реабилитация, осуществляется непосредственно после хирургического лечения со 2-х по 14-е сутки. Основной задачей 1 этапа реабилитации является восстановление нормального функционирования желудочно-кишечного тракта после хирургического вмешательства. Именно на этом этапе чаще всего выявляются и должны быть скорректированы нарушения мочеиспускания. Важная роль отводится также контролю гомеостаза, мероприятиям, направленным на заживление

послеоперационных ран, купированию послеоперационного болевого синдрома, активизации пациента. В данный период проводится контроль общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы крови, общего анализа мочи.

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

3-й этап реабилитации осуществляется в поздний реабилитационный период у пациентов как с постоянной илеостомой, так и перед реконструктивно-восстановительной операцией. Основной задачей на данном этапе является компенсация функции желудочно-кишечного тракта, мероприятия, направленные на выявление и коррекцию функции запирающего аппарата прямой кишки.

#### Недостаточность анального сфинктера

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

Пациентам с ЯК с недостаточностью анального сфинктера перед реконструктивно-восстановительным лечением целесообразно выполнение исследования функций сфинктерного (запирающего) аппарата прямой кишки (сфинктерометрия, профилометрия, исследование проводимости по срамному нерву) с последующей консультацией врача функциональной диагностики для планирования оперативного вмешательства [180].

Пациентам с ЯК при выявлении недостаточности анального сфинктера 2 - 3 степени, целесообразно провести 10-дневный цикл электростимуляции с использованием биологической обратной связи (БОС-терапия и тиббиальная нейромодуляция) в условиях дневного или круглосуточного стационара для проведения реабилитационного лечения, улучшения качества жизни пациентов [180, 181].

В реабилитации пациентов с недостаточностью анального сфинктера по данным литературы, широкое применение нашел метод лечения биологической обратной связью (БОС), направленный на улучшение сократительной способности мышц наружного сфинктера и тазового дна за счет увеличения как силы, так и длительности произвольного сжатия [180, 181]. Данный неинвазивный метод вовлекает в процесс реабилитации собственные ресурсы организма с выработкой правильных навыков на уровне создания новых условно-рефлекторных связей. Так же эффективным является метод тиббиальной нейромодуляции. Нейромодуляция - это процесс, при котором электрический ток по одним нервным путям модулирует существовавшую ранее активность в других нервных путях или центрах. Чрескожная электростимуляция заднего большеберцового нерва применяется при функциональных заболеваниях органов малого таза, так как в составе заднего большеберцового нерва проходят волокна из II и III крестцовых сегментов спинного мозга, играющие значительную роль в иннервации прямой кишки, мочевого пузыря и их сфинктеров. Доказано, что мышечные структуры отключенного запирающего аппарата могут реагировать на терапию биологической обратной связью и проведение тиббиальной нейромодуляции, увеличивая как тонус, так и силу волевых сокращений [180, 181]. Стимуляцию тиббиального нерва проводят с помощью накожного стимулирующего электрода, что позволяет пациенту после курса

предварительного обучения продолжить курс лечения самостоятельно в домашних условиях. В таком случае курс лечения с ежедневными сеансами стимуляции может продлеваться до 1 - 3 месяцев. Контроль эффективности БОС-терапии производится перед началом и по окончании каждого курса процедур путем комплексного физиологического исследования функции запирающего аппарата прямой кишки (сфинктерометрия + физиологическое исследование резервуарной функции низведенной кишки). При улучшении показателей тонуса и сократительной способности анальных сфинктеров, можно ставить вопрос о выполнении реконструктивно-восстановительной операции, направленной на возобновление естественного пассажа по желудочно-кишечному тракту.

## ПРОФИЛАКТИКА

Язвенный колит характеризуется хроническим рецидивирующим течением. Диспансерное наблюдение при ЯК проводится пожизненно. Целью диспансерного наблюдения является, в первую очередь, профилактика колоректального рака. У большинства пациентов в стадии клинической ремиссии колоноскопия должна выполняться не реже, чем каждые 3 года. У части пациентов периодичность диспансерного наблюдения с проведением колоноскопии может быть иной. К особенностям наблюдения за пациентами, получающими иммунодепрессанты (АЗА\*\*, МП\*\*, МТ\*\* и/или биологические лекарственные препараты), относится профилактика оппортунистических инфекций. К факторам риска развития оппортунистических инфекций относят: прием преднизолона\*\* 20 мг в сутки и более в течение 2 недель, прием иммунодепрессантов (АЗА\*\*, МП\*\*, МТ\*\* и биологические лекарственные препараты), возраст старше 50 лет,

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

Пациентам следует разъяснить необходимость постоянного приема лекарственных препаратов, поскольку соблюдение предписаний по терапии существенно (в 2 - 2,5 раза) снижает частоту обострений, а сама терапия является методом химиопрофилактики колоректального рака.

5С	<p>Рекомендуется всем пациентам обязательная вакцинопрофилактика в соответствии с Европейским консенсусом по профилактике, диагностике и лечению оппортунистических инфекций при ВЗК для профилактики инфекций. Необходимым минимумом вакцинопрофилактики является [187]:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Вакцина для профилактики вирусного гепатита В</li><li>- Вакцина для профилактики пневмококковых инфекций</li><li>- Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]</li><li>- Для женщин до 26 лет, при отсутствии вируса на момент скрининга рекомендуется вакцинация от вируса папилломы человека.</li></ul>
----	--

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

<b>5С</b>	<b>Рекомендуется пациентам перед проведением биологической терапии (ГИБП + малые молекулы (тофацитиниб**)) и далее каждые 6 месяцев консультация врача-фтизиатра и скрининг на туберкулез (квантифероновый тест, а при невозможности, проведение внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном - проба Манту, диаскин-тест) для диагностики туберкулеза [182].</b>
-----------	--

Недопустимы перерывы в лечении без медицинских показаний.

<b>4С</b>	<b>Рекомендуется всем пациентам каждые 6 месяцев выполнять исследование уровня кальпротектина в калеи/или ректороманоскопию с целью оценки эффективности проводимой терапии [39, 41, 42].</b>
-----------	---

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

Организация оказания медицинской помощи

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

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

1) наличии осложнений язвенного колита, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;

2) наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, биологическая терапия, гормональная и цитостатическая терапия и т.д.) язвенного колита.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме является:

1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях стационара;

2) наличие показаний к специализированному лечению язвенного колита (хирургическое вмешательство, гормональная и цитостатическая терапия, биологическая и таргетная терапия.), требующему наблюдения в условиях стационара.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации является:

1) завершение курса лечения, или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, в условиях стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи в условиях стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей лечение язвенного колита при условии отсутствия осложнений

основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

3) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи. Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ

Риск тяжелого обострения ЯК в течение жизни составляет 15%, при этом вероятность тяжелой атаки выше у пациентов с тотальным поражением толстой кишки. При проведении адекватной противорецидивной терапии в течение 5 лет обострений удастся избежать у половины пациентов, а в течение 10 лет - у 20% пациентов. В течение первого года после постановки диагноза вероятность колэктомии составляет 4 - 9% (при тяжелой атаке - около 50%), в дальнейшем с каждым годом заболевания риск колэктомии увеличивается на 1%. Факторами риска агрессивного течения ЯК являются прогрессирование поражения от дистального (проктита) к тотальному, первичный склерозирующий холангит, а также детский и подростковый возраст на момент начала заболевания. Планирование беременности необходимо осуществлять в период ремиссии ВЗК, что позволяет улучшать исходы беременности. Применение беременными большинства препаратов для лечения ВЗК сопряжено с низким риском неблагоприятного воздействия на плод, за исключением метотрексата и препаратов 5-АСК, содержащих

дибутилфталат. Отмена анти-ФНО или переход на монотерапию возможны лишь у ограниченного числа пациенток с низким риском реактивации ВЗК. Лечение генно-инженерными биологическими лекарственными препаратами, не противопоказанными при беременности (см. инструкцию по применению), может быть продолжено, если польза для матери превышает потенциальные риски для плода.

Уменьшение рисков, связанных с назначением ГКО, достигается строгим соблюдением принципов гормональной терапии. ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии.

При назначении гормональной терапии необходимо учитывать следующее:

- постепенное снижение дозы стероидов до полной отмены - строго обязательно;
- суммарная продолжительность гормональной терапии не должна превышать 12 недель;
- обязательным является сопутствующий прием препаратов кальция, витамина D;
- в период лечения необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови.

Пациентам, которым в результате хирургического лечения была сформирована кишечная стома, может потребоваться консультация и наблюдение специалистом по реабилитации стомированных пациентов.

Приложение 4.

## КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

N	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено пальцевое исследование прямой кишки (трансректальное пальцевое исследование)	Да/Нет
2.	Выполнена колоноскопия	Да/Нет
3.	Выполнена биопсия слизистой оболочки кишки в зоне поражения	Да/Нет
4.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости	Да/Нет
5.	Выполнено МРТ и/или КТ органов брюшной полости	Да/Нет
6.	Проведена терапия лекарственными препаратами: группы производных 5-аминосалициловой кислоты и/или системными глюкокортикостероидами и/или иммунодепрессантами и/или хирургическое вмешательство (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
7.	Достигнуто уменьшение частоты дефекаций, исчезновение примеси крови в кале при консервативном лечении	Да/Нет

*Список литературы:*

1. Seah D, De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Feb; 43(4): 482 - 513. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.13491>
2. Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Sep 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27580687/>
3. Chen JH, Andrews JM, Kariyawasam V, Moran N. IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: acute severe ulcerative colitis - evidence-based consensus statements. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jul; 44(2): 127 - 44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27226344/>
4. Colombel JF, I, Ullman T, Rutgeerts P et al. Agreement Between Rectosigmoidoscopy and Colonoscopy Analyses of Disease Activity and Healing in Patients With Ulcerative Colitis. *Agreement Between Rectosigmoidoscopy and Colonoscopy Analyses of Disease Activity and Healing in Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology.* 2016 Feb; 150(2): 389 - 95.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.016. <https://e.dxy.cn/IBD/sites/ibd/files/0127053852200.pdf>
5. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 18; (5): CD000478. doi: 10.1002/14651858.CD000478.pub4. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000478.pub4/references>
6. Lichtenstein GR. Budesonide Multi-matrix for the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci.* 2016 Feb; 61(2): 358 - 70.
7. D'Haens G. Systematic review: second-generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44: 1018 - 1029.
8. Sandborn W SB, D'Haens GR, et al. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from two phase 3 randomized controlled trials. *Gastroenterology.* 2016: S157. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012381.pub2/references>
9. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Ainsworth MA. Optimizing Treatment with TNF Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease by Monitoring Drug Levels and Antidrug Antibodies. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Aug; 22(8): 1999 - 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27135483/>
10. Tschudin-Sutter S, Braissant O, Erb S, et al. Growth Patterns of *Clostridium difficile* - Correlations with Strains, Binary Toxin and Disease Severity: A Prospective Cohort Study. *PLoS One.* 2016; 9(11): e0161711. [https://www.researchgate.net/publication/307885863\\_Growth\\_Patterns\\_of\\_Clostridium\\_difficile\\_-\\_Correlations\\_with\\_Strains\\_Binary\\_Toxin\\_and\\_Disease\\_Severity\\_A\\_Prospective\\_Cohort\\_Study](https://www.researchgate.net/publication/307885863_Growth_Patterns_of_Clostridium_difficile_-_Correlations_with_Strains_Binary_Toxin_and_Disease_Severity_A_Prospective_Cohort_Study)
11. Халиф И.Л., Нанаева Б.А., Головенко А.О., Головенко О.В. Отдаленные результаты консервативного лечения больных с тяжелым обострением язвенного колита. *Терапевтический архив.* 2015; 87(2): 34 - 38 <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2015/2/260040->

[36602015027](#)

12. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan 28; 11(7): 769 - 84. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009. <https://europepmc.org/article/med/28513805>
13. Feng JR, Qiu X, Wang F, Chen PF, et al. Diagnostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2017; 2017: 3526460. doi: 10.1155/2017/3526460. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356520314968>
14. Levin A, Yaari S, Stoff R, Caplan O, Wolf DG, Israeli E. Diagnosis of Cytomegalovirus Infection during Exacerbation of Ulcerative Colitis. *Digestion*. 2017; 96(3): 142 - 148. doi: 10.1159/000479865. Epub 2017 Aug 26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28848127/>
15. Sandborn WJ, C Su, Sands BE, et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1723 - 36. <https://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/189961/1/687445.pdf>
16. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А. и соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018; 46(5): 445 - 463. <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialno-demograficheskaya-harakteristika-osobennosti-techeniya-i-varianty-lecheniya-vospalitelnyh-zabolevaniy-kishechnika-v>
17. Pouillon L, Laurent V, Pouillon M, Bossuyt P et al. Diffusion-weighted MRI in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun; 3(6): 433 - 443. doi: 10.1016/S2468-1253(18) 30054-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29739674/>
18. Jia Y, Li C, Yang X, Dong Z, et al. CT Enterography score: a potential predictor for severity assessment of active ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2018 Nov 9; 18(1): 173. doi: 10.1186/s12876-018-0890-z. <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-018-0890-z>
19. Pokrotnieks J, Sitkin S. A proposed treatment algorithm for mild to moderate ulcerative colitis-with an emphasis on budesonide foam and mucosal healing. *J Gastroenterol*. 2018 Jun; 53(6): 799 - 800. doi: 10.1007/s00535-018-1458-y. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29616331/>
20. Ahmed I, Kassem W, Salam Y, Furnari M, Mehta T. Outcome of Cytomegalovirus Colitis in Inflammatory Bowel Disease with Different Regimes of Ganciclovir. *Middle East J DigDis*. 2018 Oct; 10(4): 220 - 229. doi: 10.15171/mejdd.2018.114. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31049169/>
21. Nguyen NH, Fumery M, Dulai PS, Prokop LJ, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analyses. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Nov; 3(11): 742-753. doi:10.1016/S2468-1253(18) 30231-0. <https://www.medirequests.com/pdfs/PEN%20Nguyen%20NH%20et%20al%202018.pdf>
22. Danese S, D'Amico F, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning Tofacitinib in

- the Treatment Algorithm of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Apr 25. <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/16/5/835/6429427>
23. Schmidt E, Kochhar G, Hartke J, et al. Predictors and Management of Loss of Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 18 [Epub ahead of print]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788240/>
24. Sands BE et al. DOP026 Efficacy and safety of dose escalation to tofacitinib 10 mg BID for patients with ulcerative colitis following loss of response on tofacitinib 5 mg BID maintenance therapy: results from OCTAVE open. *Journal of Crohn's and Colitis.* vol. 12, Issue supplement\_1, 16 January 2018, Pages S049, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.063>  
[https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-abstract/12/supplement\\_1/S049/4807910?redirectedFrom=fulltext#google\\_vignette](https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-abstract/12/supplement_1/S049/4807910?redirectedFrom=fulltext#google_vignette)
25. Сухина М.А., Образцов И.В., Михалевская В.И., Ачкасов С.И., Сафин А.Л., Шельгин Ю.А. Алгоритм лабораторной диагностики *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ).* 2018; (2): 45 - 53.  
[file:///C:/Users/Win10Pro/Downloads/265-67-1-PB%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/Win10Pro/Downloads/265-67-1-PB%20(3).pdf)
26. Perler B, Ungaro R, Baird G, Malette M. et al. Presenting symptoms in inflammatory bowel disease: descriptive analysis of a community-based inception cohort. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19:47.  
<https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-019-0963-7>
27. Irwin JR, Ferguson E, Simms LA, Hanigan K, et al. Detectable Laboratory Abnormality Is Present up to 12 Months Prior to Diagnosis in Patients with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* 2019 Feb; 64(2): 503 - 517.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478769/>
28. Lin WC, Chang CW, Chen MJ, Hsu TC, Wang HY. Effectiveness of sigmoidoscopy for assessing ulcerative colitis disease activity and therapeutic response. *Medicine (Baltimore).* 2019 May; 98(21): e15748. doi: 10.1097/MD.00000000000015748.  
<https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/7AObOeal/>
29. Zhang Y, Chen D, Wang F, Li X, Xue X, et al. Comparison of the efficiency of different enemas on patients with distal ulcerative colitis. *Cell Prolif.* 2019 Mar; 52(2): e12559. doi: 10.1111/cpr.12559. Epub 2019 Jan 18.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659678/>
30. Chiu CY, Sarwal A, Feinstein A, Hennessey K. Effective Dosage of Oral Vancomycin in Treatment for Initial Episode of *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel).* 2019 Oct 1; 8(4). pii: E173. doi: 10.3390/antibiotics8040173.  
<https://www.researchgate.net/publication/336206062>