Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии
и иммунологии имени ак. Чернoруцкого с клиникой

Воспалительные заболевания кишечника

Учебно-методическое пособие
к практическим занятиям и самостоятельной подготовке
по внутренним болезням

для студентов IV – VI курсов лечебного,
педиатрического факультетов и факультета иностранных учащихся

Санкт-Петербург

РИЦ ПСПбГМУ

2025

УДК
ББК
В 77

Авторы:

д.м.н. профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ *В.И. Немцов*

д.м.н. профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ *С.Н. Мехтиев*

д.м.н. доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ *Т.М. Лалаева*

к.м.н. доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ *О.А. Мехтиева*

к.м.н. доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ *Т.Е. Елизарова*

к.м.н. доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ *О.С. Андреева*

к.м.н. ассистент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ *О.И.Сазонец*

Под редакцией: д.м.н. профессора, зав. кафедрой госпитальной терапии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова В.И. Трофимова

Рецензент: заведующая кафедрой семейной медицины ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, д.м.н. профессор, Н.Л. Шапорова

Утверждено на заседании ЦМК ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Протокол № 136 от 26.04.2024 года.

Воспалительные заболевания кишечника: учебно-методическое пособие / В.И.Немцов [и др.]; под ред. В.И.Трофимова. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2024. - с.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов IV-VI курсов лечебного, педиатрического факультетов и факультета иностранных учащихся, клинических ординаторов. Оно посвящено вопросам этиологии, патогенеза, классификации, клинической картине, диагностике, дифференциальной диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника.

ISBN
@ РИЦ ПСПбГМУ, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....4

Введение.....5

Задания для самоподготовки.....7

Материал для самоподготовки.....8

1. Эпидемиология ВЗК.....8

2. Этиология и патогенез ВЗК……....9

3. Язвенный колит (ЯК)……13

4. Болезнь Крона (БК)……..……26

5. Особенности терапии биологическими препаратами при ВЗК.....44

6. Дифференциальная диагностика ВЗК.....48

Тестовый контроль исходного уровня знаний студентов…….....49

Ситуационные задачи…….……...52

Рекомендуемая литература……57

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЗА- азатиоприн

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БАВ – биологические активные вещества

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ГКС - глюкокортикостероиды

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ - интерлейкин

КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

КТ – компьютерная томография

6-МП – 6-меркаптопурин

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография

СРБ – С-реактивный белок

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТИС – таргетная иммуносупрессивная терапия

ТНФ (TNF) – туморнекротизирующий фактор

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФКС - фиброколоноскопия

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЯК – язвенный колит

ASCA – антитела к Saccharomyces cerevisiae

TLR – Toll-like receptor

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) объединяются в общую группу хронических воспалительных нарушений неизвестной этиологии, вовлекающих весь желудочно-кишечный тракт. Группа подразделяется на язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). B. Crohn и соавт. (1932) сделали оригинальное описание БК, что локализовало болезнь в терминальной части подвздошной кишки (терминальный илеит). Однако впоследствии оказалось, что аналогичные изменения могут наблюдаться в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке, а также по ходу всей тонкой и толстой кишок. В недавнее время была доказана возможность поражения толстой кишки, причем тотальное поражение кишечника может иметь место у 45 % больных, а изолированный гранулематозный колит - в 30 % случаев. Общепринятое название «болезнь Крона» - более широкое, поскольку объединяет клинические и морфологические признаки заболевания.

ЯК — это некротизирующее воспаление слизистой оболочки толстой кишки неизвестной этиологии, наиболее часто поражающее левую половину, дистальные отделы толстой кишки (прямую и сигмовидную кишки). В последнее время растет число больных с тотальным поражением толстой кишки.

БК — это хроническое гранулематозное воспаление стенки кишки с тенденцией к формированию свищей и стриктур.

В последнее время обсуждается вопрос целесообразности выделения третьей нозологической формы – недифференцированного колита, который иногда рассматривается как самостоятельная (новая) форма заболевания кишечника, а иногда трактуется как фаза трансформации ЯК в БК (пример весьма агрессивного патоморфоза ЯК).

В последние годы отмечается также и два других направления патоморфоза ВЗК, заключающиеся в частности в том, что количество заболевающих в детском возрасте растет, а также эти заболевания чаще стали первично выявляться у пожилых больных.

Продолжительность изучения темы: 4 часа.

Цель занятия: изучить этиологию, патогенез, особенности клинического течения, а также основные принципы диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника – ЯК и БК.

Студент должен знать:

- анатомические и физиологические особенности строения пищеварительного тракта;
- классификацию воспалительных заболеваний кишечника;
- определение понятий: «язвенный колит» и «болезнь Крона»;
- возможные причины развития ВЗК;
- патогенез ЯК;
- патогенез БК;
- клиническую картину ЯК;

- клиническую картину БК;
- основные методы диагностики и дифференциальной диагностики ВЗК;
- методы лечения ВЗК.

Студент должен уметь:

- целенаправленно проводить опрос пациента (с сбором жалоб и анамнеза заболевания и жизни) с патологией кишечника;
- выполнять объективное обследование (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация) больного с патологией кишечника;
- объяснять определенные особенности различных диагностических методов при диагностике ВЗК;
- самостоятельно формировать представление о больном;
- правильно оценивать результаты лабораторных и инструментальных данных;
- оценивая данные жалоб, анамнеза, объективного, лабораторного и инструментального исследований, формулировать развернутый диагноз и назначать необходимую терапию.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

1. Дать краткую характеристику анатомии, физиологии пищеварительного тракта.
2. Перечислить нозологические формы, включенные в понятие «Воспалительные заболевания кишечника».
3. Дать определение понятиям: «язвенный колит» и «болезнь Крона».

4.В чем отличие клинической картины ЯК и БК?

5.Основные методы диагностики ВЗК.

6. Чем обусловлена актуальность своевременной диагностики ВЗК?

7.Этиология ВЗК.

8.Назовите факторы, способствующие возникновению ВЗК.

9.Патогенез ВЗК.

10. Какова роль кишечного дисбиоза в патогенезе ВЗК?

11. В чем отличие клинической картины ЯК и БК?

12. Назовите осложнения ЯК.

13. Назовите осложнения БК.

14. Назовите необходимые лабораторные и инструментальные методы исследования, применяемые для диагностики ВЗК.

15. Назовите основные методы лечения ВЗК.

16. Назовите основные группы лекарственных препаратов, применяемых для лечения ВЗК.

17. Что такое «стероидозависимость» и «стероидорезистентность» по отношению к больным ЯК и БК?

18. Какие показания к назначению биологической терапии ВЗК?

Решите контрольные тесты и ситуационные задачи (см. приложение).

МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

1. Эпидемиология ВЗК

Частота распространения ЯК и БК отличается незначительно, но все же ЯК в популяции встречается чаще. При анализе соответствующих данных по странам Европы и США в конце XX века ЯК имеет распространенность 6—8 случаев на 100 тыс. населения, а БК — при сочетанных поражениях тонкой и толстой кишок — соответственно, 2 случая на 100 тыс. жителей. В последние десятилетия наблюдается четкое и стойкое возрастание частоты встречаемости ЯК и БК в большинстве развитых стран Запада: первичная заболеваемость 3,9-7,0 на 100.000 населения в год (БК) и 8,7-11,8 на 100.000 населения в год (ЯК), а встречаемость (то есть численность больных) – 26-199 на 100.000 населения (БК) и 37-246 на 100.000 населения (ЯК). При этом поражаются все возрастные категории, но чаще страдают пациенты обоих полов в возрасте от 15 до 35 лет. В последние годы растет заболеваемость ЯК и БК у детей.

2. Этиология и патогенез ВЗК

Этиология ВЗК неизвестна, но в последнее время большое внимание уделяется роли генетических факторов. Имеет место полигенный характер наследования – речь идет о генах хромосом 3, 7, 12 и 16. Определенную роль могут играть гены HLA B40, DR3, DR5, DQ2, DR1*3, CV4. Выявлен также полиморфизм Ala893 гена множественной лекарственной резистентности

(MDR1) и мутация IBD5 и CARD15 (NOD2) на 16-ой хромосоме. Белок NOD2 принимает участие в формировании эпителиального защитного барьера, и мутация соответствующего гена приводит к снижению синтеза дефенсинов. Два основных дефенсина (HD 5, HD 6) выделяются клетками Панета (секреторными эпителиальными клетками на дне кишечных крипт). Нарушение синтеза дефенсинов может привести к нарушению барьерной функции кишечника и к пенетрации интестинальных бактерий из состава даже не измененной микробиоты в клетки слизистой оболочки, что вызывает ответную воспалительную реакцию. Мутации гена CARD15 (NOD2) чаще встречаются у больных БК и ассоциируются с развитием терминального илеита, в итоге осложняющегося стенозированием. Имеются определенные данные о преимущественной роли гена HLA B40 у лиц, заболевших в пожилом возрасте, в отличие от генов HLA DR5 и CV4, значимых у заболевших в молодом возрасте. Имеются данные о том, что продукты вышеназванных генов принимают участие в регуляции адаптивного иммунитета, а также в процессах синтеза биологически активных веществ. Выявлены семейные случаи заболевания ВЗК- родственники I линии родства имеют риск развития ЯК в 8-10 раз выше, а БК - в 10-35 раз выше, чем в общей популяции. Определенную роль могут играть также хронический стресс, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), особенности диеты (использование консервантов, рафинированных продуктов, дефицит балластных веществ), загрязнение окружающей среды. Выявлена зависимость от курения (положи-

тельная связь при БК, отрицательная – у больных ЯК). Обсуждается связь с различными инфекционными агентами. Особое внимание привлекают вирусы группы герпеса (ЯК) и вирус кори (БК), а также бактериальные агенты – хламидии, листерии, псевдомонас, паратуберкулезные микобактерии (БК) и некоторые штаммы кишечной палочки (ЯК). В последнее время установлена важная роль индигенной микрофлоры в развитии ВЗК – возникновение дисбиоза кишечника. При этом формируется менее богатый состав комменсалов и происходит увеличение мукозо-ассоциированной флоры – уменьшается количество представителей филы Bacteroidetes и филы Firmicutes, которые обладают антивоспалительной активностью, и увеличивается количество представителей филы Enterobacteriaceae (в частности – E. coli – причем ее инвазивных штаммов). Среди возможных причин дисбиоза у больных ЯК и БК могут быть названы: колонизация кишечника условно патогенной микрофлорой, срыв иммунологической толерантности к собственной микрофлоре, что может быть связано с дефектом функционирования ряда биологически активных веществ (БАВ), в частности, интерлейкин (Ил-8), а также комбинация этих причин. Возникновение дисбиоза кишечника приводит к активизации клеток воспаления (кишечных макрофагов, лейкоцитов), выделению свободных радикалов, и следовательно, - к окислительному стрессу. Активируются также иммунокомпетентные клетки и в итоге выделяются различные провоспалительные цитокины (TNFa, NFkB, интерлейкины (ИЛ-9, ИЛ-6, ИЛ-1b, ИЛ-17), лейкотриены, молекулы адгезии и другие БАВ).

У больных ЯК чаще происходит активизация Th2 лимфоцитов и NKT (натуральных киллеров) и повышается выделение ИЛ-4 и ИЛ-13 при недостаточности супрессорной функции регуляторных Т-клеток и их цитокинов (TGFb и ИЛ-10), а у больных БК чаще активируются Th1 и Th17 лимфоциты с повышенным выделением ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-23 и гамма-интерферона. Кишечная микрофлора регулирует не только пути дифференцировки Т-лимфоцитов, но также баланс между про- и анти- воспалительными цитокинами.

Увеличение синтеза провоспалительных цитокинов коррелирует со снижением синтеза сахаролитической микрофлорой кишечника короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), в частности – бутирата (масляной кислоты). Все КЖК играют большую роль в обеспечении нормальной функции не только кишечника, но и всего организма. В частности, бутират является энергетическим субстратом для колоноцитов и субстратом для синтеза липидов клеточных мембран кишечного эпителия, способствует формированию защитного барьера и регулирует проницаемость слизистой оболочки толстой кишки, тормозит окислительный стресс, оказывает противовоспалительное действие и осуществляет превенцию колоректального канцерогенеза.

Таким образом, сочетание дисбиоза кишечника и повышения эпителиальной проницаемости приводит к нарушению распознавания патоген-ассоциированных молекулярных структур так называемых Toll-like рецепторов (TLR). На эти рецепторы адсорбируются бактерии. В норме эпителий

слизистой оболочки толстой кишки находится в тесной и постоянной взаимосвязи с мириадами микробов и продуктами их метаболизма, фактически, образуя единый морфологический и функциональный орган. При аномалии TLR и дефиците дефенсинов активируются Th2 (ЯК) или Th1 и Th17 (БК) и происходит деструкция слизистой оболочки кишечника из-за действия основных провоспалительных цитокинов (TNFa, NFkB, ИЛ-9, ИЛ-6, ИЛ-1b, ИЛ-17).

3. ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

Определение

ЯК – это заболевание толстой кишки неизвестной этиологии, которое характеризуется диффузным характером воспаления слизистой оболочки с постепенным распространением процесса вверх начиная с проктосигмоидного отдела кишечника. Классический возраст начала ЯК – 20-45, лет однако в последнее время участились случаи заболеваемости в пожилом возрасте, и сейчас выделяют два возрастных пика заболеваемости – 15-30 и 50-70 лет.

Классификация ЯК

ЯК классифицируют:

1) по протяженности:

- дистальное поражение (проктит);
- левосторонний колит (включая проктосигмоидит);
- тотальный колит.

2) по характеру течения:

- острый (с фульминантным началом; с постепенным началом);

- рецидивирующая форма (частые или редкие рецидивы);

- непрерывное течение (ремиссии нет на протяжении 6 месяцев).

3) по степени активности;

4) по тяжести течения (табл. 1).

Таблица 1

Степени тяжести течения обострений ЯК

Признак	Легкое течение	Средняя степень тяжести	Тяжелое течение
Частота и характер стула	≤ 4 раз в сутки, либо оформленный либо кашицеобразный, с примесью слизи и крови.	≤8 раз в сутки, значительная примесь гноя, крови, слизи, боли в животе	>10 раз в сутки, может выделяться алая кровь без кала, слизь и гной в большом количестве
Кровотечение	Слабое	Профузное	Непрерывное
Лихорадка	Отсутствует	Фебрильная, до 38^0C	Высокая лихорадка, до 39^0C, общая интоксикация
Потеря массы тела	Нет	До 10 кг за последние 1-2 месяца	>10 кг за месяц
Гемоглобин	>100 г/л	≤ 100 г/л	≤ 80 г/л
СОЭ	< 30 мм/ч	≥30 мм/ч	≥50 мм/ч
Альбумин	Норма	30-40 г/л	>30 г/л
Эндоскопическая картина	Отек, гиперемия слизистой, контактная кровоточивость, ослабление сосудистого рисунка	Поверхностные язвы, псевдополипоз, контактная и спонтанная кровоточивость	Гной, спонтанные кровотечения, множественные изъязвления

Клинические проявления ЯК

Клиническая симптоматика ЯК складывается из совокупности кишеч-

ных и внекишечных симптомов.

Кишечные симптомы:

- понос (в тяжелых случаях – до 30 раз в сутки), содержащий макроскопически видимые примеси крови и слизи (более 90% больных);
- боли в животе (47% больных);
- тенезмы;
- боли при пальпации кишечника, особенно в левом нижнем отделе брюшной полости.

Внекишечные симптомы – около 50% больных (реже, чем при БК):

1). Аутоиммунные, связанные с активностью ЯК:

- артрит (артралгия);
- узловатая эритема;
- гангренозная пиодермия;
- поражение глаз (иридоциклит, увеит, эписклерит);
- афтозный стоматит;
- тубулопатии (канальцевая протеинурия - альфа-1 микроглобулин, N-ацетил-бета-D-глюкозоаминидаза).

2). Аутоиммунные, не связанные с активностью ЯК:

- первичный склерозирующий холангит;
- ревматоидный артрит (серонегативный);
- анкилозирующий спондилоартрит;
- сакроилеит;

- псориаз.

3). Внекишечные проявления, связанные с воспалением, метаболическими нарушениями и лекарственным воздействием, в частности, интоксикационный синдром (лихорадка).

Осложнения ЯК

К осложнениям ЯК относятся:

- перфорация кишки и перитонит;
- токсический мегаколон;
- кровотечение из толстой кишки ;
- рак толстой кишки (риск возрастает в 6-15 раз, особенно после 10-ти летней продолжительности болезни).

Диагностика ЯК

Учитывается клиническая картина с сочетанием кишечных и внекишечных симптомов болезни. Проводится инструментальное обследование больных.

Типичная рентгенологическая картина

- слизистая оболочка покрыта грануляциями («спикулы»);
- изъязвления («пуговичне язвы»);
- псевдополипы;
- потеря гаустрации (феномен «садового шланга»).

Обязательным является тотальная фиброколоноскопия (ФКС) с биопсией в каждом пораженном участке толстого кишечника.

Типичная эндоскопическая картина

- покраснения и зернистость слизистой оболочки;
- утрата сосудистого рисунка;
- ранимость слизистой оболочки при контакте, петехии, кровоточивость;
- плоские, сливные изъязвления слизистой оболочки;
- псевдополипы воспалительного происхождения;
- непрерывное распространение процесса от прямой кишки проксимально.

Типичная гистологическая картина

- непрерывная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, ограниченное слизистой оболочкой кишки;
- абсцессы крипт;
- уменьшение числа бокаловидных клеток.

Лабораторная диагностика имеет вспомогательное значение.

Часто наблюдается ускорение СОЭ и повышение уровня СРБ, тромбоцитоз, гипоальбуминемия, железодефицитная анемия. Важное диагностическое значение имеют фекальные маркеры воспаления, прежде всего - кальпротектин (более 200 мкг/г, иногда значительно больше – типично для активного колита). *Кальпротектин* — основной цитолитический белок нейтрофилов, названный так из-за наличия химической связи с кальцием, которая придает ему устойчивость. Уровень кальпротектина коррелирует с выражен-

ностью воспаления и может служить показателем, определяющим динамику воспалительных изменений в кишке в процессе лечения, что имеет принципиальное значение для выработки схемы терапии и её длительности, поскольку клиническая ремиссия по времени наступает значительно раньше эндоскопической ремиссии и тем более гистологической ремиссии, к которой нужно стремиться. Также полезно провести иммунологический скрининг на ВЗК с определением АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) – чаще встречаются при ЯК, а также ASCA – (антигликановые антитела, антитела к наружным мембранным протеинам и др.) – антитела к полисахаридам Saccharomyces cerevisiae (встречаются в 40-60% при БК, в 4-9% при ЯК). ASCA являются одними из показателей иммунной реакции организма против кишечной микрофлоры. Эти исследования иногда помогают дифференцировать ЯК и БК, но специфичность этих методов не столь высокая, и значение имеет лишь положительный результат.

Лечение ЯК

Как и при всех кишечных заболеваниях, диета служит обязательным условием успешного лечения ЯК. При остром течении и тяжелом обострении в первые 2—4 дня рекомендуется ограничиться чаем с сухарями. Одновременно необходимо проводить инфузии растворов электролитов, глюкозы и белковых и аминокислотных гидролизатов. При менее тяжелых обострениях с самого начала могут рекомендоваться варианты диеты № 4 с категорическим

запрещением использования цельного молока, усугубляющего клинические симптомы обострения.

В лечении ЯК используют следующие группы патогенетически действующих препаратов:

* производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК);

* топические стероиды (будесонид) - местное применение у больных с дистальным ЯК;

* системные стероиды (преднизолон или метилпреднизолон);

* иммунодепрессанты (азатиоприн или метотрексат);

* биологические методы лечения (инфликсимаб).

Помимо этих групп лекарственных средств широко используются следующие препараты, применение которых имеет отчасти патогенетическое, отчасти симптоматическое значение:

* пребиотики;

* пробиотики;

* метабиотики;

* не всасывающиеся антибиотики (рифаксимин);

*селективные спазмолитики (миотропного действия, холинолитического действия, а также влияющие на опиоидные рецепторы).

Схемы лечения ЯК зависят от локализации, распространенности процесса и тяжести его течения.

Лечение ЯК - проктита

У больных с проктитом используется месалазин в свечах 1,0-2,0 г/сутки или в виде клизм – суспензия 30-60 мл (2,0-4,0 г) 2 раза в день , или пена (аэрозоль) по 1 г (2-3 г). При этом клинический эффект ожидается через 2 недели; если этот эффект достигается – проводимая терапия сохраняется на 6-8 недель с последующим переходом на поддерживающую терапию - свечи месалазина 1,0-2,0 г 3 раза в неделю.

При отсутствии эффекта через 2 недели – назначаются свечи с преднизолоном 5-10 мг 1-2 раза в сутки, а при отсутствии эффекта – необходимо добавление таблеток месалазина – 3,0 г/сутки на такой же срок с последующей поддерживающей терапией – свечи месалазина 1,0-2,0 г 3 раза в неделю.

К особенностям действия месалазина относится достижение им подвздошной кишки в неизмененном виде благодаря специальной оболочке, растворяющейся при pH > 6 (салофальк) или pH > 7 (месакол). Кроме этого, препарат оказывает выраженное противовоспалительное действие за счет ингибирования липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, торможения синтеза и освобождения простагландинов и лейкотриенов, ингибирования провоспалительных цитокинов, а также за счет антиоксидантного действия. Препарат обладает антибактериальным действием, ингибируя бактериальный рост, подавляя активность генов, ответственных за метаболизм, рост и ответ различных кишечных бактерий. Предпочтительнее использовать современную форму выпуска салофалька (месалази-

на) - гранулированный салофальк (500 и 1000 мг), имеющий следующие достоинства:

* замедленное высвобождение препарата;

* равномерное высвобождение на всем протяжении кишки, начиная с терминального отдела подвздошной кишки (в отличие от обычного месалазина, действие которого ослабляется в дистальных отделах толстого кишечника, поэтому использование гранулированного салофалька, а также препарата мезовант, сделанного по сходной методике, позволяет отказаться от ректального введения препаратов 5-АСК);

* более низкий уровень препарата в плазме крови.

Если при этой терапии проктита не наступает ремиссия, назначаются системные стероиды 0,75 мг/кг в сочетании с азатиоприном (АЗА) 2,0 мг/кг или 6-меркаптопурином (6-МП) 1,5 мг/кг, или метотрексатом 25-30 мг/неделю, через 3 мес – 7,5 мг/неделю. Это лечение может сочетаться с использованием свечей с преднизолоном 5-10 мг 1-2 раза в сутки или с клизмами с будесонидом 1-2 раза в сутки (2 мг/100 мл). При достижении ремиссии – АЗА или 6-МП в той же дозе не менее 2 лет. При таком тяжелом течении проктита месалазин как поддерживающую монотерапию использовать нельзя.

Лечение левостороннего ЯК

У больных с левосторонним колитом при обострении легкой степени – месалазин 3,0 г/сутки в сочетании с месалазином в свечах 2-4 г/сутки или

гранулированный салофальк 3,0 г/сутки. Продолжительность курса - до 8 недель. При неэффективности этого варианта лечения (определяется через 2 недели от начала терапии) следует добавить глюкокортикостероиды ректально (например, суспензию гидрокортизона 125 мг 2 раза в сутки) или клизмы с будесонидом (минимальная эффективная доза - 2 мг/100 мл). В случае эффективности такого лечении последующая поддерживающая терапия – месалазин (таблетки, ректально) 1,5-2,0 г/сутки не менее 2 лет.

При обострении средней степени тяжести – таблетки месалазина 4-5 г/сутки в сочетании с ректальным месалазином 2-4 г/сутки или 4-5 г/сутки гранулированного салофалька. Поддерживающая терапия – 1,5-2,0 г/сутки месалазина в сочетании с месалазином в клизмах 2,0 г 2 раза в неделю или гранулированный салофальк 1,5 г/сутки не менее 2 лет.

Это лечение при обострении средней тяжести сочетается с терапией антибиотиками местного действия – рифаксимин (альфа-нормикс) – 1200-1600 мг/сутки курсами по 5-7 дней, а также с пре- и пробиотиками (энтерол) и метабиотиками (закофальк - сочетание метабиотика бутирата /масляная кислота в форме бутирата кальция/ и пребиотика инулина) по 1 табл. 3 раза в сутки не менее месяца. Закофальк снабжает энергией колоноциты, способствует синтезу липидов мембран колоноцитов, оказывает противовоспалительное, антиоксидантное и цитопротективное действие, стимулирует продукцию муцина и регулирует процессы проницаемости слизистой оболочки кишечника, рост и пролиферацию колоноцитов, оказывает антиоксидантное действие.

При отсутствии эффекта от лечения месалазином в сочетании с будесонофальком переходят на прием системных ГКС 1 мг/кг в сочетании с АЗА в дозе 2,0 мг/кг или 6-МП в дозе 1,5 мг/кг. Поддерживающая терапия – АЗА или 6-МП в той же дозе. При отсутствии эффекта (через 8-12 недель) – инфликсимаб 5 мг/кг в 0, 2 и 6 недели в сочетании с АЗА.

Поддерживающая терапия – инфликсимаб каждые 8 недель не менее 12 месяцев в сочетании со стандартной терапией АЗА. В любом случае – дополнительно ректально применяется месалазин (2-4 г) или ГКС.

Лечение тотального ЯК

Тяжелое течение ЯК — салофальк 4,0 г/сут или увеличение дозы месалазина до 4,8 г/сут на 8—12 нед. и (или) использование системных стероидов (преднизолон от 60 мг/сут). В последнее время появились рекомендации возобновить подсчёт дозы ГКС на кг/массы тела (1-1,5 мг/кг/сутки). Это сочетается с ректальным введением месалазина (2-4 г/сутки) или ГКС – микроклизмы с гидрокортизоном (125 мг), или микроклизмы с будесонидом (минимальная эффективная доза - 2 мг/100 мл).В случае успешной терапии и отсутствии системных внекишечных проявлений ЯК можно постепенно отменить системные стероиды и перейти к поддерживающей терапии препаратами 5-АСК. При положительном результате лечения через 7 дней переходят на прием преднизолона per os в дозе 1,0 мг/кг/сутки с постепенным снижением дозы на 5-10 мг/неделю. При снижении дозы преднизолона до 30-40 мг/сутки добавляют месалазин 3 г/сутки per os. Необходима инфузионная те-

рапия с целью коррекции белково-электролитных нарушений и дезинтоксикации. Назначается при наличии лихорадки или подозрения на кишечную инфекцию курс системных антибактериальных препаратов (фторхинолоны в/в в сочетании с метронидазолом 1,5 г/сутки 10-14 дней, или цефалоспорины в/в 7-10 дней). Поддерживающая терапия – месалазин 1,5-2,0 г/сутки не менее 2 лет. При отсутствии эффекта от применения системных стероидов через 7 дней иногда применяют циклоспорин А в/в или внутрь 2 или 4 мг/кг с мониторированием концентрации в крови через 1 неделю. применяют инфликсимаб в 0-2-6 недели в дозе 5 мг/кг При положительном ответе на циклоспорин А – через 7 дней перейти на АЗА + ГКС с последующей постепенной отменой ГКС. Поддерживающая терапия АЗА длится не менее 2 лет. Биологическая терапия - инфликсимаб в 0-2-6 недели в дозе 5 мг/кг. При положительном ответе на инфликсимаб, последний вводится каждые 8 недель не менее 12 месяцев (можно много дольше) в сочетании с АЗА в стандартной дозе. Другие биологические препараты (адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол – все эти препараты так же, как и инфликсимаб являются ингибиторами ТНФ-альфа) не требуют сочетания с цитостатиком. Применяется также ведолизумаб (моноклональные антитела к интегрину). Все эти препараты вводятся внутривенно. Для лечения ЯК может использоваться таблетированный биологический препарат тофацетиниб – селективный ингибитор семейства янус-киназ (10 мг 2 раза в сутки) или иммунодепрессант озанимод,

вероятно тормозящий миграцию лимфоцитов (1 таблетка/сутки, содержащая 0,92 мг действующего вещества).

Принципы терапии ЯК препаратами 5-АСК в период ремиссии

Ремиссия может быть клинической – в благоприятных случаях наступает сравнительно быстро; эндоскопической – значительно медленнее, и гистологической – не ранее трех месяцев активного лечения препаратами в терапевтических дозах (без снижения дозы). Поэтому начальные дозы препаратов должны использоваться не менее 3 месяцев. Поддерживающая доза месалазинав 3,0-1,5 г/сутки (минимальная доза – только при полной эндоскопической ремиссии) или сочетание таблеток месалазина 2,0 г/сутки с ректальным введением - 500 мг на ночь, или 4 г ректально 2-3 раза в неделю при дистальном колите. При этом должна соблюдаться диета, обогащенная балластными веществами, витаминами, микро- и макроэлементами. Курсами применяются пре- и пробиотики, и при необходимости - средства против поноса (мукофальк, смекта).

Стероидорезистентность и стероидозависимость у больных ЯК

Стероидорезистентность – сохранение активности заболевания при приеме преднизолона 0,75-1 мг/кг/сутки в течение 4 недель при среднетяжелой атаке или при в/в введении ГКС 1,5-2 мг/кг/сутки в течение 7 дней при тяжелой атаке.

Стеоидозависимосимость – невозможность уменьшить дозу стероидов ниже 10 мг/сутки преднизолона после 3-х месячного лечения, или рецидив болезни в течение 3 месяцев после окончания курса стероидов.

4. БОЛЕЗНЬ КРОНА

Международный консенсус 2004 года дает следующее определение БК: хроническое заболевание, возникающее в результате взаимодействия факторов: генетических и внешней среды.

В Рекомендациях по диагностике и лечению БК, разработанных группой российских экспертов под эгидой Ассоциации колопроктологов России, дается следующее определение БК (2023г.): «хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений». Заболевание возникает в любой возрастной группе, но чаще во второе и третье десятилетие жизни.

Классификация БК

1). Классификация БК в зависимости от числа обострений в год:

- нечастые обострения - 1 раз;
- частые обострения - > 2 раз;
- непрерывное течение.

2). Классификация в зависимости от протяженности поражения:

- локализованная форма (протяженность поражения < 30 см) – термин обычно используется при изолированном поражении илеоцекальной

зоны и правого отдела толстой кишки или изолированного поражения небольшого участка толстой кишки;

- экстенсивная (иначе – распространенная) форма – при суммарной протяженности всех пораженных участков > 100 см.

3). Классификация в зависимости от локализации:

- илеоколит;
- энтерит;
- колит;
- поражение аноректальной области;
- поражение верхних отделов ЖКТ.

4). Классификация в зависимости от характера течения:

- острое (до 6 месяцев от дебюта заболевания);
- хроническое рецидивирующее (редко рецидивирующее – обострения 1 раз в год или реже; часто рецидивирующее – 2 и более обострений в год ;
- хроническое непрерывное течение – отсутствие ремиссии на протяжении 6 месяцев на фоне адекватной терапии.

5). Классификация в зависимости от тяжести течения.

Тяжесть течения определяется выраженностью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений болезни и наличием или отсутствием рефрактерности к лечению.

Выделяют три степени тяжести (степени активности) БК – легкая, умеренная и тяжелая (рекомендуется балльная оценка – *индекс активности БК по Бесту*. Индекс был разработан в 1976 году (C.H. Best и соавт.) и состоит из восьми критериев, каждый из которых суммируется после корректировки с помощью весового коэффициента. В индексе используются только клинические критерии (не эндоскопичесние).

Критерии CDAI (Clinical Disease Activity Index) следующие:

Клиническая или лабораторная переменная	**Весовой коэффициент**
Количество жидкого или мягкого стула каждый день в течение семи дней.	x 2
Боль в животе (от 0 до 3 по степени тяжести) каждый день в течение семи дней.	x 5
Общее самочувствие, субъективно оценивается от 0 (хорошо) до 4 (ужасно) каждый день в течение семи дней.	x 7
Наличие осложнений.	x 20
Прием ломотила или опиатов от диареи.	x 30
Наличие опухолевидного образования в брюшной полости (0 - нет, 2 - сомнительно, 5 - определенно).	x 10
Гематокрит <0.47 у мужчин и <0.42 у женщин.	x 6
Отклонение веса от стандарта в процентах.	x 1

По 1 баллу добавляется за каждое осложнение:

- наличие болей в суставах (артралгия) или явного артрита;
- воспаления радужки или увеита;
- наличие узловатой эритемы, гангренозной пиодермии или афтозных язв;
- анальные трещины, фистулы или абсцессы;
- фистулы другой локализации;
- лихорадка в течение предыдущей недели.

Интерпретация

0 - 149 баллов - бессимптомная ремиссия

150 - 220 баллов - БК легкой или умеренной активности

221 - 450 баллов - БК умеренной или сильной активности

451 - 1100 баллов - сильная активность или скоротечная форма болезни

Учитывается также уровень СРБ (количественная оценка) (консенсус ECCO). Индекс Беста подсчитывается с учетом клинических симптомов болезни, наличия осложнений и внекишечных проявлений болезни, необходимости применения антидиарейных препаратов, а также массы тела больного и показателя гематокрита. Обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России разработаны более простые критерии оценки степени тяжести течения БК (табл. 2).

Таблица 2

Тяжесть течения БК по критериям Общества по изучению ВЗК

Критерии	Степени тяжести		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Средняя частота стула в сутки за последние 3 дня	Меньше 4	4-6	Больше 7
Боль в животе	Отсутствуют или незначительные	Умеренная	Сильная
Лихорадка	Отсутствует	Меньше 38	Больше 38
Тахикардия	Отсутствует	Меньше 90 уд/мин	Больше 90 уд/мин
Снижение массы тела	Отсутствует	Менее 5%	5% и более
Гемоглобин, г/л	Больше 100	90-100	Меньше 90
СОЭ, мм/час	Норма	Меньше 30	Больше 30
Лейкоцитоз	Отсутствует	Умеренный	Высокий с изменением формулы
СРБ, г/л	Норма	Меньше 10	Больше 10
Гипопротеинемия	Отсутствует	Незначительная	Выраженная
Внекишечные проявления (любые)	Нет	Есть	Есть
Кишечные осложнения	Нет	Есть	Есть

Часто используется МОНРЕАЛЬСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БК (2005):

- По возрасту начала болезни:

- A1 - до 16 лет; A2 - 17-40 лет (самый частый вариант); A3 - после 40 лет.

- По локализации:

- L1 - илеит; L2 - ободочная кишка; L3 - илеоколит; L4 - верхние отделы ЖКТ; и сочетание локализаций (L1+ L4; L2+ L4; L3+ L4).

- По характеру течения:

- B1 - нестриктурирующее, непенетрирующее; B2 - стриктурирующее; B3 - пенетрирующее (свищи, воспалительные инфильтраты, абсцессы); Bp - перианальные поражения и сочетания особенностей течения и локализаций (B1p; B2p; B3p).

По частоте локализации поражения отдельных участков пищеварительной трубки имеются следующие данные:

- тонкая и толстая кишка - 45%;

- только тонкая или толстая кишка - 25%;

- прямая кишка в сочетании с другими отделами ЖКТ - 10-15%;

- пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка - 3-5%;

- аноректальная область (в сочетании с другими локализациями) - 40%.

Для оценки клинической картины и прогноза результатов лечения важно определить наличие или отсутствие стероидозависимости или стероидорезистентности пациента.

Стероидорезистентность и стероидозависимость у больных БК

Стероидорезистентность – в случае тяжелой атаки - сохранение активности заболевания, несмотря на в/в введение глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе 2 мг/кг/сутки в течение более 7 дней; в случае среднетяжелого обострения сохранение активности заболевания при приеме таблеток преднизолона 0,75 мг/кг/сутки в течение 4 недель

Стероидозависимосимость – невозможность уменьшить дозу стероидов ниже 10-15 мг/сутки преднизолона после 3-х месячного лечения, или рецидив болезни в течение 3 месяцев после окончания курса ГКС.

Клинические проявления БК

Для БК характерно сочетание кишечных и внекишечных симптомов. ***Кишечные симптомы:***

- боли в животе, особенно после еды (75-80% больных);
- поносы (50% больных, стул 3-6 раз в сутки, в том числе ночью);
- кровь в кале (менее 25% больных);
- лихорадка – разной степени выраженности – почти у всех больных;
- симптомы нарушения всасывания пищи (синдром мальабсорбции);
- похудание - у большинства больных;
- повреждения анальной области (свищи, трещины, перириктальные абсцессы) – около 50% больных.

Внекишечные симптомы, исходя из рекомендаций группы экспертов (2013 год), делятся на:

1).Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания:

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

2). Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания:

- ревматоидный артрит;
- анкилозирующий сподилит, сакроилеит;
- первичный склерозирующий холангит;
- остеопороз, остеомаляция;
- псориаз.

3). Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями:

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

Осложнения БК

- стенозы кишки с развитием кишечной непроходимости (острой или хронической) - 5-10%;
- свищи (наружные – кишечно-кожные; внутренние – межкишечные, кишечно-пузырные, ректо-вагинальные);

- перфорация кишки, перитонит;
- инфильтраты (абсцессы) брюшной полости;
- токсикосептические осложнения;
- анальные трещины;
- парапроктит;
- рак кишечника;
- редкие осложнения – кишечное кровотечение, токсический мегаколон.

Диагностика БК

Рекомендуется использовать критерии достоверного диагноза БК по J. Lennard-Jones (1989):

1. Поражение пищеварительной трубки от полости рта до ануса (хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ и щек, пилородуоденальное поражение, поражение тонкой и толстой кишок, перианальное поражение).
2. Прерывистый характер поражения.
3. Трансмуральный характер поражения (язвы, трещины, абсцессы, свищи).
4. Фиброзные изменения (стриктуры).
5. Лимфоидная ткань (гистология): афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления.
6. Муцин (гистология): нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления.
7. Наличие саркоидной гранулемы (гистология).

Диагноз считается достоверным при наличии 3 любых признаков или при обнаружении саркоидной гранулемы в сочетании с еще одним любым признаком.

Рентгенологическая картина

- сегментарное, прерывистое распространение процесса;
- изъязвления;
- рельеф «булыжной мостовой»;
- сужение просвета кишки, стеноз;
- отсутствие растяжения кишки;
- фистулы;
- асимметричное сморщивание брыжейки.

Эндоскопическая картина

- сегментарное, прерывистое поражение кишки;
- афтозные или язвенные поражения на фоне нормальной или воспаленной слизистой;
- фиссуральные язвы;
- рельеф «булыжной мостовой» (сочетание глубоких продольно ориентированных язв с островками отечной и гиперемированной слизистой оболочки);
- сужение просвета кишки, стенозы.

Гистологическая картина

- прерывистое распространение;

- лимфоцитарная трансмуральная инфильтрация;
- очаговая лимфоидная гиперплазия;
- фиброзирование всех слоев стенки кишки;
- трещины;
- утолщение подслизистой оболочки;
- гиперплазия подслизистых нервных волокон и ганглионит;
- бокаловидные клетки в толстой кишке сохранены (в отличие от ЯК);
- относительная сохранность эпителия;
- эпителиоидные (саркоидные) гранулемы в подслизистом слое (обнаруживаются в 10% случаев, но только они патогномоничны для БК), чаще встречаются микрогранулемы из 7-9 клеток;
- абсцессы крипт формируются редко.

Для диагностики и дифференциальной диагностики также используются другие инструментальные методы: УЗИ (может быть найдено анэхогенное утолщение кишечной стенки), МРТ (применяется для диагностики абсцессов, внутренних свищей, перианальных осложнений); КТ- и МРТ-энтерография.

Существуют дополнительные методы исследования - фистулография (при наличии свищей), а также капсульная эндоскопия и баллонная энтероскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки). Может использоваться ПЭТ – с ее помощью регистрируют воспаленные участки кишки, различают воспалительные и фиброзные стриктуры.

Данные по дифференциальной диагностике ЯК и БК суммированы в таблицах 3-4.

Таблица 3

Дифференциально-диагностические признаки при ЯК и БК

Признаки	**ЯК**	**БК**
Кровь в стуле	Часто	Редко
Боли в животе	Редко	Часто
Вовлечение прямой кишки	Всегда	Редко
Перианальные поражения	Редко	Всегда
Свищи	Редко	Часто
Токсическая дилатация	Редко	Редко
Рецидив после хирургического вмешательства	Нет	Часто
Эндоскопические данные		
Афты	Нет	Часто
Линейные язвы	Нет	Часто
Распространенные	Часто	Редко
Вовлечение терминального отдела подвздошной кишки	Нет	Часто
Эпителиально-клеточные гранулемы	Нет	Представлены

Таблица 4

Дифференциально-диагностические признаки при БК и ЯК

БК	**ЯК**
• Сегментарное воспаление с преимущественным поражением дистального отдела подвздошной кишки.	• Непрерывное сплошное воспаление слизистой оболочки толстой кишки, почти всегда начинающееся в прямой кишке.
• Может быть поражен (прерывисто- очагами) весь желудочно-кишечный тракт (от полости рта до прямой кишки).	• Примерно в 50% случаев распространяется проксимально. • Терминальный отдел подвздошной кишки вовлекается вторично и редко. • Периодические обострения чередуются с бессимптомными периодами.

• Гистология – *трасмуральное* воспаление с наличием гранулем, ассиметричное, прерывистое.		• Гистология - поверхностное воспаление, сплошное, с криптами и абсцессами.	
Основные симптомы при первом проявлении			
Кишечные	Некишечные	Кишечные	Некишечные (не всегда)
Боли в животе 77%	Снижение массы тела 54%	Кишечные кровотечения 80%	Лихорадка
Диарея 73%	Лихорадка 35%	Диарея 52%	Анемия
Кровотечения 22%	Анемия 27%	Абдоминальная боль 47%	Артралгии
Анальные трещины 16%	Артралгии 38%	Анальные трещины (редко)	Снижение массы тела
	Поражение глаз 10%	Анальные свищи (не бывают)	Глазные симптомы
	Узловатая эритема 8%		Узловатая эритема

Лечение БК (в соответствии с рекомендациями 2023 года)

Лечение БК илеоцекальной локализации

(терминальный илеит, илеоколит), легкой атаки

Применяется топический кортикостероид будесонид – начальная доза 9 мг/сутки – по 3 мг 3 раза или однократно всю дозу) 6-8 недель с последующим медленным снижением дозы. Доза буденофалька при неэффективности начальной дозы 9 мг/сутки может последовательно увеличиваться до 12-15-18 мг/сутки. К особенностям действия буденофалька относится высвобождение активной субстанции препарата только в терминальном отделе подвздошной кишки (pH > 6,4). Сродство к соответствующим рецепторам этого препарата во много раз выше, чем у системных глюкокортикоидов, а системные побочные эффекты возникают в 2,4 раза реже, чем при приеме систем-

ных стероидов. При индукции ремиссии при помощи будесонида терапия проводится по следующей схеме: прием 9 мг/сут в течение 8 недель, затем снижение по 3 мг в неделю. Поддерживающая терапия может проводиться месалазином 4 г/сут. При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится так же, как при среднетяжелой атаке БК.

Лечение БК илеоцекальной локализации

(терминальный илеит, илеоколит), среднетяжелой атаки

Проводится терапия глюкокортикостероидами (ГКС) в сочетании с иммуносупрессорами: для индукции ремиссии применяются будесонид (9 мг/сут) или пероральные ГКС – с учетом выраженности системных проявлений БК. Наличие внекишечных проявлений и/или инфильтрата брюшной полости диктует выбор системных ГКС. Применяется преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг. Одновременно назначаются иммуносупрессоры: АЗА 2 мг/кг, или 6-МП 1,5 мг/кг, а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед п/к или в/м). Эффект от терапии ГКС оценивается в течение 1-3 недель. Терапию полной дозой ГКС не следует проводить более 1-3 недель. При достижении клинической ремиссии на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами проводится снижение дозы ГКС до полной отмены: преднизолон – снижение по 5-10 мг в неделю, метилпреднизолон – по 4-8 мг в неделю, будесонид – прием 9 мг/сут в течение 8 недель, затем снижение по 3 мг в неделю. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель. Поддерживающая терапия иммуносупрессорами про-

водится не менее 4 лет. При отсутствии эффекта от кортикостероидов или обострении БК после отмены или снижения дозы стероидов (гормонозависимая форма) или неэффективности терапии иммуносупрессорами (рецидив через 3-6 месяцев после отмены кортикостероидов) показана биологическая терапия (инфликсимаб, адалимумаб) или хирургическое лечение. Поддерживающая терапия после достижения ремиссии при помощи биологической терапии проводится инфликсимабом/адалимумабом в комбинации с иммуносупрессорами.

Лечение БК толстой кишки, легкой атаки

Применяется перорально сульфасалазин в дозе 4 г или перорально месалазин 4 г/сутки. Оценка терапевтического эффекта выполняется через 2-4 недели. При достижении клинической ремиссии поддерживающая терапия проводится также сульфасалазином или месалазином 4 г (не менее 4 лет). При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится как при среднетяжелой атаке БК.

Лечение БК толстой кишки, среднетяжелой атаки

Необходимо назначение системных ГКС в сочетании с иммуносупрессорами: преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг. Одновременно назначаются иммуносупрессоры: АЗА (2 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед п/к или в/м). Эффект от терапии ГКС оценивается в течение 1-3 недель. Терапию полной дозой ГКС не следует проводить более 1-3 недель. При достижении клинической ремис-

сии на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами проводится снижение дозы ГКС до полной отмены: преднизолон – снижение по 5-10 мг в неделю, метилпреднизолон – по 4-8 мг в неделю. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель. Поддерживающая терапия иммуносупрессорами проводится не менее 4 лет.При отсутствии эффекта от кортикостероидов или обострении БК после отмены/ снижения дозы стероидов (гормонозависимая форма) или неэффективности терапии иммуносупрессорами (рецидив через 3-6 месяцев после отмены кортикостероидов) показана биологическая терапия (инфликсимаб, адалимумаб) или хирургическое лечение.

Поддерживающая терапия после достижения ремиссии при помощи биологической терапии проводится инфликсимабом/адалимумабом в комбинации с иммуносупрессорами.

Лечение тяжелой атаки БК (любой локализации)

Тяжелая атака БК требует проведения интенсивной противовоспалительной терапии системными ГКС: внутривенное введение ГКС – преднизолон 2 мг/кг/сут (например, по 25 мг 4 раза в сутки) в течение 7-10 дней с последующим переходом на пероральный прием ГКС (преднизолон 1 мг/кг массы тела или метилпреднизолон 0,8 мг/кг). В первые 5-7 дней целесообразно комбинировать пероральные ГКС с дополнительным в/в введением преднизолона по 50 мг/сут. ГКС следует сочетать с иммуносупрессорами: АЗА (2-2,5 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – мето-

трексат (25 мг/нед п/к или в/м). Назначается антибактериальная терапия: либо метронидазол 1,5 г/сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10-14 дней (1 линия), либо цефалоспорины в/в 7-10 дней (2 линия).

С помощью инфузионной терапии осуществляют коррекцию белково-электролитных нарушений и проводят дезинтоксикацию. Необходима коррекция анемии (гемотрансфузии при анемии ниже 80 г/л, далее – терапия препаратами железа, предпочтительно - парентерально). Пациентам с выраженными проявлениями синдрома мальабсорбции и трофологической недостаточностью необходимо энтеральное питание. При достижении клинической ремиссии дальнейшее лечение (поддерживающая терапия иммуносупрессорами/биологическая терапия, снижение дозы пероральных ГКС) проводится так же, как и при среднетяжелой атаке. При отсутствии эффекта от 7-10-дневной терапии в/в ГКС показано проведение биологической терапии (адалимумаб/инфликсимаб) или хирургическое лечение.

Лечение БК с перианальными поражениями

Перианальные проявления развиваются у 26-54% больных, страдающих БК, и чаще встречаются при поражении толстой кишки. Наиболее точными методами диагностики являются МРТ малого таза, местный осмотр под обезболиванием и, в условиях специализированного центра, УЗИ ректальным датчиком. Фистулография обладает меньшей точностью при диагностике перианальных свищей, чем МРТ. Целью обследования при перианальных проявлениях БК является, в первую очередь, исключение острого гнойного про-

цесса в параректальной области, требующего срочного хирургического лечения. Перианальные проявления при БК исключают возможность применения салицилатов для поддержания ремиссии и требуют назначения иммуносупрессоров (АЗА, 6-МП, метотрексат) и/или биологических препаратов (инфликсимаб, адалимумаб) в стандартных дозах. Перианальные проявления БК также требуют назначения метронидазола 0,75 г/сут и/или ципрофлоксацин 1 г/сут. Антибиотики назначаются длительно (до 6 мес. или до появления побочных эффектов). Местное применение стероидных препаратов и аминосалицилатов при параректальных свищах неэффективно. Эффективно подключение к терапии препаратов метронидазола в виде свечей и мазей. Индивидуализировано решается вопрос о хирургическом лечении перианальных осложнений.

Лечение БК тонкой кишки (кроме терминального илеита)

При легкой атаке показано назначение месалазина 4 г/сут, его прием в этой же дозе продолжается и в качестве поддерживающей терапии не менее 2 лет. Следует отдавать предпочтение препаратам с оболочкой, обеспечивающей создание достаточной концентрации месалазина в зоне поражения (оболочка из этилцеллюлозы). Среднетяжелая атака требует проведения системной гормональной терапии в сочетании с иммуносупрессорами: назначаются преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг в комбинации с иммуносупрессорами: АЗА (2-2,5 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед п/к или в/м). При наличии инфильтрата

брюшной полости назначаются антибиотики: метронидазол в/в + фторхинолоны (преимущественно) парентерально 10–14 дней. При необходимости назначают нутритивную поддержку (энтеральное питание). При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится иммуносупрессорами в течение не менее 4 лет. Неэффективность терапии ГКС или развитие гормональной зависимости является показанием к назначению биологической терапии: инфликсимаба/адалимумаба.

Показания к хирургическому лечению БК

Показаниями к оперативному вмешательству при БК служат острые и хронические осложнения, а также неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития. К острым осложнениям БК относят кишечное кровотечение (потеря более 100 мл крови в сутки), перфорацию кишки и токсическую дилатацию ободочной кишки. Токсическая дилатация ободочной кишки является редким осложнением при БК и представляет собой не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки до 6,0 см и более с явлениями интоксикации. К факторам риска токсической дилатации относятся нарушения электролитного обмена (гипокалиемия, гипомагниемия), подготовка кишки к колоноскопии при помощи осмотических слабительных и прием антидиарейных препаратов. О развитии токсической дилатации свидетельствует внезапное сокращение частоту стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома в сочетании с нарастанием симптомов интоксикации. Операцией

выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с одноствольной илеостомией. К хроническим осложнениям относят стриктуры, инфильтрат брюшной полости, внутренние или наружные кишечные свищи и наличие неоплазии. Решение вопроса о хирургическом лечении хронических осложнений БК проводится совместно терапевтом-гастроэнтерологом и хирургом, и должно быть индивидуализированным. Может применяться резекция пораженного участка кишки (илеоцекальной зоны или участка толстой кишки), субтотальная резекция ободочной кишки, колпроктэктомия и ряд других оперативных вмешательств. При выявлении непротяженной стриктуры толстой кишки возможно выполнение эндоскопической дилатации, однако, данная манипуляция связана с более высоким риском рецидива заболевания по сравнению с резекцией пораженного участка кишечника. Выполнение стриктуропластики при стриктурах толстой кишки не рекомендуется.

5. Особенности терапии биологическими препаратами при ВЗК

При среднетяжелых и тяжелых активных формах ВЗК, в случае отсутствия эффекта от ГКС или развития стероидозависимости и стероидорезистентности, а также при неэффективности или непереносимости иммуносупрессивной терапии (АЗА, 6-МП) рекомендуется генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) или таргетная иммуносупрессивная терапия (ТИС). Данный вид лечения проводится с целью достижения ремиссии, в виде индукционного курса и поддерживающей терапии.

Препараты, применяемые при ГИБТ:

-Ингибиторы ФНО-альфа: инфликсимаб (ремикейд), адалимумаб (хумира), цертолизумаб пэгол (симзия), голимумаб (симпони);

-Моноклональные антитела к интегрину альфа-4-бета-7 (белку клеточной мембраны, ответственному за миграцию лейкоцитов в слизистую оболочку кишечника): ведолизумаб

-Блокаторы ИЛ 12/23: устекинумаб (стелара)

-ТИС: ингибиторы янус-киназы (JAK), участвующей в передаче сигналов цитокинов (тофацитиниб, упадацитиниб); модуляторы рецепторов сфингозин-1-фосфата, снижающие миграцию лимфоцитов в кишечник (озанимод).

Инфликсимаб – химерные человеческие (75%)-мышиные (25%) моноклональные антитела (Ig G), направленные к TNFa. Мышиный фрагмент обеспечивает сродство к цитокину и его нейтрализацию, а человеческий фрагмент необходим для снижения иммуногенности молекулы. За счет мышиного компонента возможно развитие аллергических реакций, в том числе замедленного типа (по типу сывороточной болезни) через 2-3 года при повторном введении препарата. Терапия инфликсимабом проводится в стартовой дозе 5 мг/кг и включает индукционный курс из трех инфузий по схеме «0-2-6», т.е. с вторым введением препарата через 2 недели и третьим введением - через 6 недель после первой инфузии. Инфузии в рамках дальнейшей поддерживающей терапии проводятся каждые 8 недель. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг и сокращение срока

введения до 6 недель для достижения эффекта. Биологическую (антицитокиновую) терапию инфликсимабом для большей эффективности необходимо сочетать с иммуносупрессивной (АЗА) терапией. Другие моноклональные антитела (Ig G), направленные к TNFa, не требуют сочетания с приёмом иммуносупрессоров.

Индукционный курс *адалимумаба*, который не содержит мышиной компоненты, включает подкожные введения в дозе 160 мг, а затем в дозе 80 мг через 2 недели. Дальнейшие введения (в рамках поддерживающей терапии) – выполняются с 4-ой недели от начала лечения по 40 мг подкожно каждые 2 недели.

При БК используется также *устекинумаб* – человеческие моноклональные антитела класса IgG_1 с молекулярным весом около 148 600 дальтон к p40 субъединице ИЛ-23 и ИЛ-23, продуцируемые рекомбинантной клеточной линией и проходящие многоступенчатую очистку, включая инактивацию и удаление вирусных частиц. Препарат блокирует воздействие ИЛ-12 и ИЛ-23 на активацию иммунных клеток, в частности, вызываемую этими цитокинами внутриклеточную передачу сигнала и секрецию цитокинов; считается, что устекинумаб прерывает каскад реакций передачи сигнала и секреции цитокинов, которые играют ключевую роль в развитии воспаления. Устекинумаб водится п/к – 45 (90) мг. Вторую инъекцию делают через 4 недели после первой, затем каждые 8 или12 недель. Для пациентов с массой тела более 100 рекомендуемая доза составляет 90 мг. Проведённые в последние годы ран-

домизированные и плацебо контролируемые исследования показали, что этот препарат эффективен при лечении как биологически «наивных» пациентов с БК, так и резистентных к лечению ингибиторами ТНФ-альфа, и наилучшая схема – 90 мг каждые 8 недель. Проведение хирургического вмешательства на фоне терапии иммуносупрессорами и биологическими препаратами, как правило, не требует изменения противорецидивной терапии.

Противопоказания к назначению биологической терапии

- острые инфекции, латентная форма туберкулеза, инфицирование вирусом гепатита;
- ХСН III-IV степени;
- вакцинация живыми вирусами;
- демиелинизирующие заболевания;
- неврит зрительного нерва;
- опухоли в анамнезе;
- не рекомендуется при обструктивных поражениях кишки;

Профилактика оппортунистических инфекций при ВЗК

К факторам риска развития оппортунистических инфекций относятся:

- Прием лекарственных средств: АЗА, внутривенная гормональная терапия 2 мг/кг или перорально более 20 мг в день в течение более 2 недель, биологическая терапия;
- Возраст старше 50 лет;

- Сопутствующие заболевания: хронические заболевания легких, алкоголизм, органические заболевания головного мозга, сахарный диабет.

В соответствии с Европейским консенсусом по профилактике, диагностике и лечению оппортунистических инфекций при ВЗК, такие пациенты подлежат обязательной вакцинопрофилактике. Необходимым минимумом вакцинопрофилактики является:

- Рекомбинантная вакцина против HBV.
- Поливалентная инактивированная пневмококковая вакцина.
- Трехвалентная инактивированная вакцина против вируса гриппа.

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

6. Дифференциальная диагностика ВЗК

1. Инфекционные колиты:

- бактерии (сальмонеллы, шигеллы, кампилобактер, иерсинии, микобактерии, клостридии, эшерихии, нейссерии, хламидии, гистоплазмы);
- вирусы (цитомегаловирус, вирус герпеса);
- простейшие (жиардии /лямблии/, шистозомы, амебы.

2. Сосудистый колит:

- ишемический;
- поражение кишечника при системных васкулитах;
- болезнь Бехчета (поражение глаз, кожи, гениталий, васкулиты, тромбозы, артропатии).

3. Лекарственный колит:

- псевдомембранозный колит (энтероколит) - прием антибиотиков;
- колит, связанный с приемом контрацептивов;
- энтероколит, связанный с приемом НПВП;

4. Опухолевые заболевания кишечника: лимфома.

5. Радиационный колит.

6. Особые формы поражения кишечника:

- микроскопические колиты (эндоскопическая картина может быть нормальной): коллагеновый колит, лимфоцитарный колит, эозинофильный колит;
- болезнь Уиппла;
- глютеновая энтеропатия (целиакия).

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

ИСХОДНОГО УРОВНЯ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ

(указать один правильный ответ)

1.Что объединяет в понятие воспалительные заболевания кишечника язвенный колит и болезнь Крона?

A. Наличие воспалительно-деструктивных процессов в кишечнике и рецидивирующее течение.

B. Общий механизм патогенеза.

C. Сходная макроскопическая и гистологическая картина.

2.По каким критериям различаются язвенный колит и болезнь Крона?

A. По частоте стула, наличию крови в стуле и общей температурной реакции.

B. По локализации, макроскопической и гистологической картине.

C. По продолжительности диареи, ночной дефекации и наличию болевого синдрома в животе.

3.Для язвенного колита наиболее характерны следующие утверждения:

A. Болезнь развивается сегментарно, во всех отделах желудочно-кишечного тракта и поражает все слои его стенки.

B. Болезнь возникает в прямой кишке и может распространяться на все отделы толстой кишки, поражая только слизистую оболочку.

C. Наиболее часто поражается терминальный отдел подвздошной кишки, наблюдается сегментарное стенозирование кишки, слизистая оболочка в виде *булыжной мостовой*.

4. Для болезни Крона наиболее характерны следующие утверждения:

A. По данным гистологического обследования характерно равномерное, непрерывное (сплошное) воспаление слизистой оболочки с крипт-абсцессами.

B. По данным гистологического обследования характерно трансмуральное воспаление, асимметричное, прерывистое, с наличием гранулем.

C. По данным рентгенологического обследования (ирригоскопии) наблюдается снижение гаустрации, вид *окостеневшей* (плотно набитой) трубы - феномен *садового шланга*, псевдополипоз.

5. Для эндоскопической картины язвенного колита характерно:

A. Афты, ползучие язвы, поражение терминального отдела подвздошной кишки, эпителиоидноклеточные гранулемы.

B. Непрерывное, сплошное воспаление, вовлечение прямой кишки, отсутствие поражения Баугиниевой заслонки.

C. Стриктуры (стенозы), эксцентрический характер поражения слизистой оболочки, вовлечение в процесс Баугиниевой заслонки.

6. При язвенном колите наиболее часто встречающаяся локализация:

A. Тотальный колит.

B. Левостороннее поражение.

C. Проктосигмоидит.

7. Наиболее часто встречающиеся внекишечные проявления ВЗК:

A. Панкреатиты, васкулиты, перикардиты, миокардиты.

B. Аутоиммунная гемолитическая анемия, тромботические заболевания.

C. Суставы, кожа, глаза, перианальная область.

8. Базисная диагностика ВЗК основана на:

A. Оценке лабораторных показателей воспаления.

B. Данных тотальной колоноскопии со взятием биопсии в каждом пораженном участке толстого кишечника.

C. Данных иммунологического скрининга на ВЗК: определение АНЦА и ASCA.

9. Предпочтительное лечение язвенного проктита легкой и среднетяжелой атак:

A. Салофальк в гранулах 3 грамма per os.

B. Месалазин свечи или ректальная пена 1-2 г/сутки.

C. Сочетание ректальной и пероральной форм месалазина.

10. Консервативное лечение болезни Крона илеоцекальной локализации среднетяжелой атаки:

A. Будесонид 9 мг/сутки или преднизолон 1 мг/кг веса (при наличии внекишечных проявлений) в сочетании с азатиоприном 2мг/кг веса.

B. Инфликсимаб.

C. Месалазин ≥ 4 г/сутки или будесонид 9 мг/сутки.

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ

1 – A	2 – B	3 – B	4 – B	5 – B
6 – C	7 – C	8 – B	9 – B	10 – B

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1

Студент из Йемена экстренно поступил в хирургическую клинику по поводу развившейся за последние 2 дня кишечной непроходимости.

В течение 10 лет периодически беспокоили боли в животе, кашицеобразный стул со слизью до 4 раз в сутки. К врачам не обращался, не лечился. Настоящее ухудшение около 3 недель: появились схваткообразные боли в животе, жидкий стул до 6 раз в сутки с примесью слизи и крови, непостоянный кожный зуд, слабость, раздражительность. Применение цефтриаксона и смекты – без эффекта. В течение последних 2 дней отметил нарастание интенсивности болей в животе. При поступлении в стационар общее состояние

средней тяжести, температура субфебрильная. При пальпации живота определяется спастически сокращенная, болезненная сигмовидная кишка, гепатомегалия. В гемограмме – умеренная эозинофилия, лейкоцитоз. При фиброгастродуоденоскопии – гиперемия, зернистость, плоские изъязвления слизистой оболочки толстой кишки от прямой кишки до подвздошной, псевдополипы. При лапароскопии, проведенной в связи с остро развившейся кишечной непроходимостью, на серозной оболочке толстой кишки обнаружены опухолевидные образования в виде «цветной капусты».

Ваш предварительный диагноз:

1. язвенный колит;
2. кишечный шистосоматоз;
3. опухоль толстой кишки;
4. сочетание язвенного колита и кишечного шистосоматоза.

Задача № 2

Больная 30 лет, бухгалтер. С 11 лет страдает язвенным колитом, подтвержденным морфологичекси. Обострения заболевания 1-2 раза в год. Весной и осенью принимает салофальк по 2 г/сут. 7 лет назад при высокоактивном обострении (лихорадка до фебрильных цифр, кашицеобразный стул 4-5 раз в сутки с примесью крови, боли в животе, снижение аппетита) впервые начата терапия метипредом в дозе 48 мг/сут. с положительным эффектом и последующим снижением дозы до полной отмены препарата. В течение последних 5 лет периодически регистрируется артрит голеностопных суставов.

Настоящая госпитализация связана с появлением новой симптоматики на фоне обострения язвенного колита: субиктеричность кожи и склер, выраженный эксикоз, ангулярный стоматит, плотный чувствительный при пальпации края печени. В анализах крови выявлены: гипохромная анемия (Нв - 92 г/л, цветной показатель - 0, 7), тромбоцитоз - 792х10^9/л, лейкоцитоз - 23.5х10^9/л с выраженным палочкоядерным сдвигом до 20%, СОЭ - 47 мм/час. В биохимическом анализе крови - маркеры холестатического синдрома (ГГТП – 4 нормы, ЩФ – 2 нормы), цитолиза (АЛТ – 2 нормы, АСТ – 2.5 нормы). При иммунологическом исследовании определяются в высокодиагностических титрах антитела к ядрам (ANA) – 1:160 (норма < 1:10), к цитоплазме нейтрофилов (p ANCA) - 1:160 (норма < 1:10), к гладкой мускулатуре (SMA) - 1:640 (норма < 1:10).

Ваш предварительный диагноз:

1. язвенный колит, первичный склерозирующий холангит;
2. язвенный колит, аутоиммунный гепатит;
3. язвенный колит, «перекрестное» иммунное повреждение печени (аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит и первичный билиарный цирроз).

Какие дополнительные исследования необходимы для уточнения диагноза?

А. эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография;

Б. пункционная биопсия печени;

В. УЗИ органов брюшной полости;

Г. все перечисленное.

Задача № 3

Больная 18 лет поступила в клинику с жалобами на неустойчивый стул 1-2 р/день, боли в животе, больше в левой половине, урчание в кишечнике, субфебрилитет. Считает себя больной около 1 года. Получала бифиформ, фестал. Объективно: пониженного питания, микрополиадения, живот мягкий, слегка вздут, болезненность в правой подвздошной области, слепая кишка урчит, неустойчивый зловонный стул 1 раз в сутки. В периферической крови отмечалась анемия (Нв 108 г/л, эритроциты - $3.98x10^{12}$/л), диспротеинемия: снижение альбумина до 47.6 г/л, повышение α_1-глобулина до 9.7%, α_2-глобулина до 12.3%. СРБ 3+. В стационаре была впервые проведена фиброколоноскопия. Слизистая подвздошной кишки на протяжении около 10 см с выраженным воспалением, гиперемирована, множественные афтозные эрозии и язвы на фоне значительного отека подслизистого слоя, создающего впечатление бугристости и сужения просвета. В ампуле подвздошной кишки образования по типу псевдополипов на широком основании до 0.7 см в диаметре, неправильной формы, слитые в конгломераты, с эрозивной поверхностью и минимальными явлениями воспаления. Биопсия измененных участков кишки: гистологическая картина хронического диффузного колита в стадии обострения.

Ваш предварительный диагноз:

1. болезнь Крона;

2. язвенный колит;
3. кишечная инфекция.

Задача № 4

Больная 44 лет госпитализирована с жалобами на выраженную слабость, потливость, ежедневное повышение температуры тела до 38-39ºС, болезненные высыпания в ротовой полости, боли в области глазных яблок, нарушение зрения, боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и в крупных суставах, неустойчивый стул со склонностью к поносам (до 2-3 раз/сут.), боли и вздутие живота, потерю массы тела на 5 кг за последний месяц. В течение последних 4 лет – умеренная анемия (Нв 110-100 г/л), ускорение СОЭ (28-34 мм/ч). Несколько месяцев назад отметила изменение характера стула, который стал неоформленным, лентовидным, несколько раз в сутки. Последние 2 месяца усилились боли в позвоночнике. Состояние средней тяжести: высокая лихорадка, выраженный астенический синдром, массивное афтозное поражение языка и ротоглотки. На коже левой голени – 2 эритематозных болезненных пятна с инфильтратом в основании. Осмотр окулиста подтвердил наличие увеита. Из-за болей в пояснично-крестцовом отделе позвоночника изменилась походка, больная стала прихрамывать. При пальпации живота отмечалась болезненность по ходу толстой кишки. В первые дни госпитализации развился артрит левого голеностопного сустава. При обследовании - умеренная анемия (Нв - 100 г/л), увеличение СОЭ до 60 мм/ч). Выполненная ректоромаоскопия выявила деформацию просвета средней трети сигмовидной

кишки за счет подслизистой инфильтрации стенки, гиперемию и отек слизистой, афты, кровь на стенке и налет фибрина. На поверхности слизистой местами видны щелевидные дефекты с мелкими фокусами некроза, проникающие в толщу слизистой. По данным гистологического исследования биоптата, в слизистой отмечается лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов, диффузное разрастание гранулематозной ткани и одиночные очаговые скопления макрофагов в виде гранулем. Рентгенография ЖКТ с пассажем бария выявила деформацию терминального отдела подвздошной кишки и поражение толстой кишки.

Вопросы:

1. Предварительный диагноз?
2. Представление о больной, ведущие патологические синдромы, кишечные и внекишечные симптомы болезни?

ОТВЕТЫ К ЗАДАЧАМ

1. – 4
2. – 3
3. – 1
4. - болезнь Крона

РЕКОМЕНДУЕМЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона / Е.А. Белоусова // Фарматека. Гастроэнтерология/гепатология. – 2013. – Т.14, №267. – С. 34-43.

2. Воспалительные заболевания кишечника: учебно-методическое пособие к практическим занятиям и самостоятельной подготовке по внутренним болезням для студентов IV – VI курсов лечебного, педиатрического факультетов и

факультета иностранных учащихся / В.И. Немцов и Р.А. Александрова. - Санкт-Петербург, 2014. - 56 с.

3. Выбор режима поддерживающей терапии устекинумабом у пациентов с болезнью Крона / О.В. Князев [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. - 2023. -№3. – С. 29-42.

4. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (К50), взрослые. Колопроктология / Ю.А. Шелыгин [и др.] // Колопроктология. – 2023. – Т.22, №3, С.10–49. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49.

5. Клинические рекомендации. Язвенный колит (К51), взрослые / Ю.А. Шелыгин [и др.] // Колопроктология. – 2023. – Т.22, №1, С.10-44. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44.

6. Мамиева З.А. Новые возможности лечения болезни Крона / З.А. Мамиева, Е.А. Полуэктова, О.С. Шифрин // РЖГГК . – 2019. - №5. – С.13-20.

7. Руководство по гастроэнтерологии; под ред. Ф.И.Комарова и С.И. Рапопорт. - М., 2010. - С. 379-408.

8. Халиф И.Л. Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах / И.Л. Халиф, Е.А. Белоусова. - М., 2014. - 40 с.

9. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn’s Disease in Adults // Amer. J. Gastroenterol. – 2018. - Vol. 113. - P. 481–517.

10. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Ulcerative colitis: definition and diagnosis / E.F. Stange, [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2008. - Vol. 2, №1. - P. 1-23.

11. Rural and Urban Residence During Early Life is Associated with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Inception and Birth Cohort Study / E. Benchimol [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2017. - Vol. 112. - P. 1412–1422.

12. Third European Evidence based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis // J.Crohns.Colitis. – 2017. - Vol. 11, №7. – P. 769-784.