

# Воспалительная болезнь кишечника

Обновление Август 2015



## Авторы обзора

Charles Bernstein	Канада (Председатель)
Abraham Eliakim	Израиль
Suleiman Fedail	Судан
Michael Fried	Швейцария
Richard Garry	Новая Зеландия
Khean-Lee Goh	Малайзия
Saeed Hamid	Пакистан
Aamir Ghafor Khan	Пакистан
Igor Khalif	Россия
Siew C. Ng	Гонконг, Китай
Qin Ouyang	Китай
Jean-Francois Rey	Франция
Ajit Sood	Индия
Flavio Steinwurz	Бразилия
Gillian Watermeyer	Южная Африка
Anton LeMair	Нидерланды

## Содержание

1	Вступление	4
	1.1 Глобальная частота/распространенность и различия между Западом и Востоком	4
	1.2 Характеристики ВБК — различия между Западом и Востоком	6
2	Клинические черты	6
	2.1 Симптомы	6
	2.2 Осложнения	7
3	Диагноз ВБК	9
	3.1 Анамнез пациента	9
	3.2 Физикальный осмотр	10
	3.3 Лабораторные тесты	11
	3.4 Визуальные методы и эндоскопия	14
	3.5 Диагноз в педиатрии	16
4	Каскад для диагноза ВБК	16
16	4.1 Каскад 1 — выбор диагноза относительно имеющихся ресурсов	
5	Оценка	18
	5.1 Диагностические критерии	18
	5.2 Дифференциальный диагноз	20
6	Ведение ВБК	22
	6.1 Вступление	22
	6.2 Препараты для лечения ВБК	24
	6.3 Хирургическое лечение	33
	6.4 Другие варианты ведения	34
7	Каскады для ведения ВБК	35
	7.1 Каскад 2 — ведение ЯК	35
	7.2 Каскад 3 — ведение БК	36
	7.3 Каскад 4 — перианальные фистулы	38
8	ссылки	39

## Таблицы

- Таблица 1 Наиболее высокие показатели частоты и известные показатели распространенности воспалительной болезни кишечника 4
- Таблица 2 Диагностические критерии Всемирной Организации Здравоохранения для болезни Крона 18
- Таблица 3 Характеристики различий между язвенным колитом и болезнью Крона 19
- Таблица 4 Главные дифференциальные диагнозы для язвенного колита и болезни Крона 20

Таблица 5 Различия между туберкулезом и болезнью Крона 21

Таблица 6 Обзор состояния заболевания и лекарственной терапии 31

## 1 Вступление

Воспалительная болезнь кишечника (ВБК) – это группа идиопатических хронических воспалительных состояний кишечника. Две главные составляющие ВБК – болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), каждая из которых имеет как наслаивающиеся друг на друга, так и самостоятельные клинические и патологические черты.

Патогенез ВБК понятен не полностью. Генетические факторы и факторы окружающей среды, такие как измененные кишечные бактерии и усиленная кишечная проницаемость, играют свою роль в нарушении регуляции кишечного иммунитета, что приводит к желудочно-кишечному повреждению.

### 1.1 Глобальная частота/распространенность и различия между Западом и Востоком

- Системный обзор, опубликованный в 2012 г. [1], включающий данные 167 популяционных исследований в Европе (1930–2008), 52 исследований в Азии и на Ближнем Востоке (1950–2008), и 27 исследований в Северной Америке (1920–2004), сообщает о следующих цифрах частоты и распространенности. В анализах, ориентированных на временные показатели, 75% исследований по БК и 60% по ЯК показали растущую частоту заболеваний, которая была статистически значимой ( $P < 0.05$ ). Исследование не включало данные по Южной Америке. Частота БК в Южной Америке достигала в среднем 1–3 случаев на 100,000, повышаясь до 3–4/100,000 в более развитых городских районах Бразилии [2]. Хотя существует немного эпидемиологических данных по развивающимся странам, частота и распространенность ВБК постепенно растут в различных регионах мира, что доказывает ее значимость, как глобальной проблемы.
- В недавнем сравнительном популяционном исследовании в Азии частота ВБК [3] была показана как варьирующая по континенту в диапазоне от 0.54 на 100,000 до 3.44 на 100,000 человек.
- В 2004 в Австралии уровень частоты ВБК, БК и ЯК, стандартизированный по возрасту (Мировая Стандартная Популяция ВОЗ), составил 25.2, 16.5, и 7.6/100,000/год, соответственно [4]. В популяционном исследовании ВБК в Австралии, данные которого были опубликованы в 2010 [5], ежегодный показатель частоты был наивысшим среди известных в литературе: 23.5–36.7 на 100,000 в год.
- Статья 2009 года [6] отдавала предпочтение данным по ЯК в 64/100,000 и по ПБ в 21/100,000 в Японии.

Таблица 1 Наивысшие годовые показатели частоты и зарегистрированной распространенности воспалительной болезни кишечника

	Наивысший годовой показатель частоты (на 100,000 человек в год)		Наивысшие показатели распространенности (на 100,000 человек)	
	ЯК	БК	ЯК	БК
Европа	24.3	12.7	505	322
Азия/Ближний Восток	6.3	5.0	114	29

Северная Америка	19.2	20.2	249	319
Австралия и Океания	11.2	17.4	145	155

Видно, что распространенность ВБК в урбанистических областях выше, чем в сельских, а также выше среди более обеспеченных социально-экономических групп. Большинство исследований показывает, сначала частота заболевания возрастает в развитых районах, и, в первую очередь, среди социально более высоких слоев, но постепенно распространенность болезни становится более однородной.

Если отдельные люди мигрируют в развитые страны до периода взросления, то изначально принадлежат к популяциям с низкой частотой ВБК, они постепенно показывают более высокую частоту ВБК. Это особенно верно для первого поколения таких семей, родившегося в стране с высокой частотой болезни.

- Одна из гипотез различия частоты ВБК между развитыми и развивающимися нациями – «гипотеза гигиены» - гласит, что люди менее подверженные детским инфекциям или антисанитарным условиям теряют потенциально «дружественные» микроорганизмы или микроорганизмы, содействующие развитию регуляторных Т-клеток, а также не развивают достаточный иммунный спектр, поскольку не сталкиваются с вредными организмами [7,8]. У таких людей выше частота хронических иммунных заболеваний, включая ВБК.
- Другие гипотезы появления ВБК в развивающихся странах включают распространение западной диеты и стиля жизни (включая использование западных подходов к лекарственному лечению и вакцинации), и значимость таких изменений в начале жизни.
- В развитых странах ЯК преобладает над БК. В прошлые 20 лет частота развития БК, в целом, превысила показатели частоты ЯК. В развивающихся странах, где появилась ВБК, ЯК характерно чаще встречается по сравнению с БК. Например, в Индии сообщается об отношении ЯК/БК как о 8 : 1 (ранее 10 : 1). Один из примеров возрастающей частоты БК, после того, заболевание стало превалировать, наблюдался в Гонконге, Китай, где отношение ЯК/БК снизилось с 8 : 1 до 1 : 1 [9].
- Пиковый возраст возникновения БК – третье десятилетие жизни, со снижением частота с возрастом. Между третьим и седьмым десятилетиями жизни частота возникновения БК стабильна.
- Существует продолжающаяся тенденция к повышению частоты и распространенности ВБК в Азии (особенно в Восточной Азии). Хотя это происходит в развивающихся странах, также она наблюдается в Японии, развитой в социально-экономическом плане стране.
- Хотя БК чаще встречается у женщин, чем у мужчин, у детей за прошлое десятилетия показатель частоты заболевания был выше среди мальчиков, следовательно, через некоторое время мы увидим выравнивание показателей по половому признаку. В исследованиях в Восточной Азии уже показывается мужское преобладание БК. Половое соотношение по ЯК уже равное.

## 1.2 Характеристики ВБК — различия между Востоком и Западом

Характеристики БК и ЯК практически одинаковы в таких отдаленных друг от друга областях Земли как Северная Америка, Южная Америка, Европа, Австралия и Новая Зеландия: БК отличается от ЯК более проксимальной по отношению к ободочной кишке локализацией, перинеальной болезнью, фистулами, гистологическими гранулемами и поражением всей стенки кишки, в противоположность к поражению слизистой оболочки при ЯК. При БК гранулемы имеются у почти 50% пациентов, а фистулы - у 25%.

Тем не менее, также существуют различия между Западом и Востоком. В Восточной Азии преобладают более высокая частота БК у мужчин, илеоколоническая БК, режеотягощенный семейный анамнез, меньше частота хирургического лечения и меньше экстракишечных проявлений. Первичный склерозирующий холангит (ПСХ), связанный с ЯК, встречается реже. В целом, необходимость хирургического лечения у азиатских пациентов ниже, приблизительно 5–8%. Тем не менее, в Азии наблюдается высокая частота пенетрирующего заболевания и перианальной болезни, даже в момент установления диагноза, что позволяет предположить, что осложнения ВБК в Восточной Азии не редки [3,10–12].

В Пакистане гораздо меньше экстракишечных проявлений БК и ЯК, чем в Западных странах (где до 25% пациентов имеют экстракишечные манифестации, если включать в них артралгию). В Пакистане перианальная или фистулизирующая болезни встречаются только у немногих пациентов. В Индии возраст возникновения БК на десять лет позже, чем на Западе, вовлечение ободочной кишки встречается чаще, а фистулизация реже.

В развивающихся странах туберкулез является важным элементом в дифференциальном диагнозе.

Были идентифицированы множественные генетические локусы, которые содержат гены, восприимчивые к ВБК. Почти все эти локусы обладают абсолютно низким риском, но идентифицировать их важно для развития диагностических маркеров и терапевтических целей в будущем. Мутации гена, вовлеченные в изменение предрасположенности к БК и ЯК, имеют различное распределение в разных странах, особенно там, где есть расовые различия [13]. О мутациях *NOD2* не сообщается в каких-либо исследованиях в Азии [14], в то время как полиморфизм в суперсемействе гена 15 (*TNFSF15*) фактора некроза опухоли (TNF), как было показано, у жителей Восточной Азии связан с БК [15].

---

## 2 Клинические черты

### 2.1 Симптомы

ВБК – это хроническое перемежающееся заболевание. Симптомы варьируют от умеренных до тяжелых во время рецидивов, и могут исчезать или уменьшаться во время ремиссий. В целом, симптомы зависят от того какой сегмент кишечного тракта вовлечен.

### *Симптомы, связанные с воспалительным повреждением пищеварительного тракта*

- Диарея:
  - Стул может содержать слизь или кровь.
  - Ночная диарея.
  - Недержание.
- Запор:
  - Может быть первичным симптомом при ЯК, ограниченным прямой кишкой (проктит).
  - Запор без выхода газов может наблюдаться в случаях кишечной обструкции.
- Боль или ректальное кровотечение при сокращениях кишечника
- Срочные позывы
- Тенезмы
- Абдоминальный спазм и боль:
  - В правом нижнем квадранте живота часто при БК, или в околопупочной области, в нижнем левом квадранте при среднем или тяжелом ЯК.
- Могут возникать тошнота и рвота, но чаще при БК, чем при ЯК.

### *Общие симптомы, связанные с БК и ЯК в отдельных случаях*

- Лихорадка
- Потеря аппетита
- Потеря веса
- Утомляемость
- Ночная потливость
- Задержка роста
- Первичная аменорея

### *Экстракишечные манифестации*

Экстракишечные манифестации включают мышечно-скелетные состояния (периферическая или аксиальная артропатия), кожные проявления (узловатая эритема, гангренозная пиодерма), проявления со стороны глаз (склерит, эписклерит, увеит) и гепатобилиарные проявления (ПСХ).

## **2.2 Осложнения**

### *Кишечные осложнения*

- Вовлечение проксимальных отделов ЖКТ – это осложнение, или проявление другого заболевания. Наиболее часто оно встречается у детей и в некоторых взрослых этнических группах (афро-американцы, эфиопы). Также чаще всего такое вовлечение ищут у детей, для которых гастроскопия является рутинным методом раннего обследования, в то время как для взрослых она таковым не служит [16].
- Кровотечение: профузное кровотечение из язв происходит при ЯК и, значительно реже, при БК. Массивное кровотечение при БК чаще всего

наблюдается за счет изъязвлений в подвздошной кишке по сравнению с колитом.

— У 5–10% пациентов с БК имеются изъязвления в желудке или 12-перстной кишке.

- Перфорация кишечника представляет собой проблему при БК, а также при БК с вовлечением ободочной кишки и при ЯК при образовании мегаколона.
- Внутриабдоминальные абсцессы при БК.
- Стриктуры и обструкция (сужение кишечника может быть вызвано острым воспалением, или являться следствием хронического фиброза):
  - Стриктуры при БК часто воспалительного генеза:
    - Воспалительные стриктуры могут разрешиться при медикаментозном лечении.
    - Рубцовые (фиксированные или фибротические) стриктуры могут потребовать эндоскопического или хирургического вмешательства для устранения обструкции.
  - Стриктуры ободочной кишки при ЯК считаются злокачественными, если нет доказательств обратного.
- Фистулы и перианальная болезнь:
  - Это признак БК.
    - Хирургическое вмешательство требуется в случаях, когда нет ответа на медикаментозное лечение, или при развитии абсцессов. Иногда хирургическое лечение должно проводиться одновременно с медикаментозной терапией, особенно при наличии сложных фистул.
    - Существует высокий риск рецидива.
  - Фистулы в мочевые пути или влагалище не являются чем-то необычным и могут привести к пневматурии или фекалурии, или к выходу воздуха из влагалища. Такие фистулы могут приводить к инфекции мочевыводящих путей или гинекологическому воспалению.
- Токсический мегаколон:
  - Это относительно редкое, жизнеугрожающее осложнение колита (характеризующееся расширением ободочной кишки, видимом при прямой рентгеноскопии брюшной полости), которое требует агрессивной медикаментозной терапии и срочного хирургического вмешательства в течение 24 часов (гораздо чаще встречается при ЯК, чем при БК).
- Злокачественное перерождение:
  - Существует значительно повышенный риск развития рака толстого кишечника при ЯК после 8 лет с момента установления диагноза и без контроля над активностью заболевания; подобный же риск существует и при БК, если вовлечена значительная область ободочной кишки. Риск возрастает относительно длительности заболевания, раннего возраста при начале болезни, и наличии в семейном анамнезе sporadic колоректального рака. По данным недавних исследований [17] общий показатель развития колоректального рака при ЯК снизился, возможно из-за лучшего применения лекарств, уменьшающих воспаление по прошествии времени (химиопрофилактика), а также за счет оптимизированного наблюдения пациентов [18,19].
  - Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) при ЯК также связан с повышенным риском развития холангиокарциномы и колоректального



рака. Частота ПСХ повышена также и при БК, но при ЯК он встречается чаще.

- Существует повышенный риск развития аденокарциномы тонкой кишки при локализации БК в этом отделе кишечника, но это осложнение встречается редко.

### Экстракишечные осложнения

- Экстракишечные осложнения необходимо отличать от экстракишечных манифестаций. Они могут быть связаны с самим заболеванием или с препаратами, применяющимися при лечении ВБК – например, лекарственные артропатии (кортикостероиды, биологические препараты); офтальмологические осложнения (кортикостероидная глаукома или катаракта); гепатобилиарные осложнения (камни желчного пузыря, жировая печень); почечные осложнения (лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит); анемия (железо- или витамин В<sub>12</sub>-дефицитная, или тиопуриновая цитопения); костные осложнения (остеопороз и переломы); венозная тромбоэмболическая болезнь; нарушения настроения и тревожность.
- Экстракишечные осложнения поражают до 25% пациентов с ВБК, из них 15–20% страдают артралгиями, в то время как у оставшихся наблюдается простая воспалительная реакция в других органах систем. Некоторые осложнения могут предвосхищать диагноз ВБК, а некоторые могут протекать самостоятельным от ВБК курсом (даже колэктомия при ЯК не влияет на течение анкилозирующего спондилита или первичного склерозирующего холангита – хотя у многих пациентов активность артралгии протекает параллельно активности кишечного заболевания).

---

## 3 Диагноз ВБК

Диагноз ВБК у взрослых требует проведения всестороннего физикального обследования и разбора анамнеза пациента. Различные тесты, включая исследования крови, кала, эндоскопии, биопсии и визуальные методы помогают исключить другие причины болезни и подтвердить диагноз.

### 3.1 Анамнез пациента

- Узнать симптомы — диарея (кровь, слизь), абдоминальная боль, рвота, потеря веса, экстракишечные манифестации, фистулы, перианальная болезнь (при БК), лихорадка.
- Уточнить, имелись ли нынешние симптомы в какое-либо время в прошлом (не редко; обострения заболевания в прошлом прошли недиагностированными).
- Длительность настоящих жалоб, ночные пробуждения, пропуск работы или обычных социальных активностей.
- Узнать о возможных экстракишечных манифестациях – включая артрит, но не ограничиваясь им, воспалительные заболевания глаз, кожные заболевания, остеопороз и переломы, венозную тромбоэмболическую болезнь.

- Идентифицировать имеющиеся расстройства настроения, или стрессовые ситуации, которые ускорили развитие ВБК.
- Нынешние или прошлые медицинские проблемы — кишечная инфекция.
- Туберкулез (ТБ) и известные контакты с ТБ.
- История путешествий.
- Лекарственные средства — антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и другие, например, кортикостероиды при лечении угрей.
- Семейный анамнез (ВБК, целиакичная болезнь, колоректальный рак, ТБ).
- Курение сигарет.

### 3.2 Физикальный осмотр

- *Общий:*
  - Общее состояние
  - Бледность
  - Кахексия
  - «Барабанные палочки»
  - Состояние питания
  - Пульс и артериальное давление
  - Температура тела
  - Вес и рост
- *Брюшная полость:*
  - Образования
  - Растяжение
  - Напряженность, отталкивание, защита
  - Измененные кишечные звуки (обструкция)
  - Гепатомегалия
  - Хирургические рубцы
- *Перианальная область:*
  - Бородавки
  - Трещины
  - Фистулы
  - Абсцесс
  - Пальцевое ректальное исследование (доступ к анальным стриктурам, каловые массы)
- *Экстракишечное обследование — рот, глаза, кожа и суставы:*
  - Афтозные язвы
  - Артропатия
  - Увеит, эписклерит
  - Узловатая эритема
  - Гангренозная пиодерма
  - Синдром Свита (острый нейтрофильный дерматоз)
  - Первичный склерозирующий холангит (манифестации хронического заболевания печени)
  - Метаболическая болезнь костей

### 3.3 Лабораторные тесты

#### Исследование кала

- Рутинное исследование кала и посев должен проводиться для исключения бактериальной, вирусной или паразитарной причин диареи.
- Тест на *Clostridium difficile* (должен рассматриваться даже в отсутствии приема антибиотиков ранее) — проводится в течение 2 часов после стула.
- Проверка на скрытую кровь или лейкоциты в кале должны выполняться, даже если пациент не отмечал наличие крови в кале, поскольку от этого может зависеть проведение эндоскопии нижних отделов кишечника. Там, где это исследование легкодоступно, проведение тестов редко бывает необходимым.
- Лактоферрин,  $\alpha_1$ -антитрипсин. Главной причиной для включения этого исследования в список является возможность с его помощью исключить кишечное воспаление, в большей степени, чем использовать его как позитивный диагностический тест. Исследование может быть недоступно в развивающихся странах, но оно относительно недорогое и легкое в исполнении с помощью иммуноферментного анализа (тест ELISA).
- Кальпротектин — простой, достоверный и легкодоступный тест для измерения активности ВБК — возможно, более информативный при ЯК, чем при БК; быстрые исследования кала на кальпротектин могут оказаться очень полезными в развивающихся странах [20]. Если это доступно, тест в домашних условиях полезен для динамического наблюдения.

#### Исследование крови

- Клинический анализ крови.
- Скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок и орозоумукоид; уровни неидеально коррелируют с воспалением и активностью заболевания.
- Электролиты и альбумин, ферритин (может показывать абсорбцию или проблемы потерь), кальций, магний, витамин В<sub>12</sub>.
- Сывороточный ферритин при активной ВБК может быть повышен, а может быть нормальным даже на фоне тяжелого дефицита железа. % насыщение трансферрином также может использоваться для оценки анемии. Исследование растворимого рецептора трансферрина (sTFR) тоже служит хорошим средством оценки запасов железа, хотя этот метод дорогой (и также вовлекает белок острой фазы) и не широко распространенный.
- Сниженный сывороточный кобаламин — может указывать на мальабсорбцию.
- Исследование печеночных ферментов и функции печени — Международное нормализованное отношение (МНО), билирубин, альбумин.
- Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) — дополнительное исследование на наличие оппортунистической инфекции, вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), вирус ветряной оспы (VZV), иммуноглобулин G (IgG) [21].
- Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (p-ANCA) и антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) в случаях неклассифицированной ВБК.

- Позитивный p-ANCA и негативный ASCA тесты предполагают наличие ЯК.
- Негативный p-ANCA и позитивный ASCA тесты предполагают наличие БК.
- Эти тесты необязательны в качестве скрининговых, особенно если для установки точного диагноза предполагается проведение эндоскопии или визуальных методов исследования. p-ANCA может быть положительным при колите Крона и, следовательно, не поможет в дифференцировке БК и ЯК при по-другому неидентифицированном колите. ASCA более специфична для БК. Эти тесты могут быть ценными в ситуации, когда имеются легкие отклонения от нормы, а определенный диагноз воспалительных изменений в кишечнике отсутствует. Также они могут оказать помощь в рассмотрении вопроса о назначении более сложных эндоскопических процедур, таких как капсульная эндоскопия или двойная баллонная эндоскопия, поскольку позитивный тест на ASCA предоставит более весомые причины для исследования тонкой кишки.
- ASCA может не быть везде адекватно доступна или допустима по средствам. В странах, где ТБ является субъектом дифференциального диагноза, ASCA не достоверна в дифференциации между БК и ТБ тонкой кишки. Тем не менее, если доступны тесты на ASCA и на высвобождение интерферона гамма, и тест на ASCA положителен, а на высвобождение интерферона гамма отрицателен, специфичность для БК высока.
- Существует несколько других тестов на антитела, в основном для микробных антигенов, которые подтверждают возможность диагноза БК либо по отдельности, либо в комбинации, или как сумма баллов результатов ELISA для группы антител. Это дорогостоящие исследования, которые не имеют широкой доступности. Наличие этих антител, включая позитивное ASCA, может помочь в подтверждении диагноза болезни Крона в неидентифицированном ВБК-подобном случае.
- Исследование на целиакийные антитела должно проводиться, если только клиническая картина не включает типичные нецелиакийные признаки: фистулы, перинеальную болезнь и кровь в стуле.
- До назначения тиопуриновой терапии рекомендуется измерение уровня тиопурина метил трансферазы (ТПМТ). У представителей европеоидной расы уровень мутаций на обоих аллелях ТПМТ, дающих неадекватные показатели ТПМТ, составляет приблизительно 0.3%. Количество очень близких к неизменяемым уровней ТПМТ в других этнических группах неизвестно.
- Сывороточные уровни метаболитов тиопурина и циркулирующие уровни биологических агентов (на настоящий момент в основном доступны только показатели для антител к TNF), а также циркулирующие уровни антител к ним, могут помочь в дозировке и мониторинге эффективности препарата.

### Исключение кишечного ТБ в районах с наивысшей (до обследований) вероятностью его наличия

- Кожный тест с сухим туберкулином, очищенным от белков среды (ППД; реакция Пирке). (В некоторых странах, например, в Бразилии положительным ППД считается > 10 мм; в США положителен > 5 мм)
- Исследование сывороточных антител к ППД.
- Исследование интерферона гамма (QuantiFERON-TB, T-SPOT, ТБ-тест). Исследование высвобождения интерферона гамма (IGRA) имеет высокую специфичность к диагнозу ТБ. Также оно может быть полезным при дифференциальной диагностике между желудочно-кишечным ТБ (ЖКТБ) и БК в азиатских популяциях [22].
- На результатах всех этих тестов может отрицательно сказаться конкурирующая иммуносупрессия [23].
- Простые клинические параметры (такие как лихорадка, ректальное кровотечение, диарея и длительность симптомов) имеют более высокую точность при дифференциальном диагнозе между БК и ЖКТБ [24]. Они также могут быть полезны в условиях ограниченных ресурсов.
- Комбинация эндоскопической оценки и простых рентгенологических и лабораторных параметров (ASCA, IGRA) – полезное диагностическое средство в дифференциальном диагнозе БК и кишечным ТБ [25].

### Гистопатология

Во время эндоскопии рутинно берется биопсия. Для эндоскописта важно учитывать, какой специфический вопрос он или она задаст патологу по каждому образцу биопсии, взятой для исследования. Некоторые из важных причин для взятия биопсии включают:

- Оценка изменений архитектуры крипт: атрофия крипт, увеличенное подкриптовое пространство, базальный плазмцитоз. Это черты хронического колита, которые могут быть атипичными при остром инфекционном колите.
- Оценка нетворожистых гранул, которые могут предполагать болезнь Крона. Большие или некротические/творожистые гранулемы должны насторожить врача на наличие туберкулеза, особенно в районах, где ТБ эндемичен.
- Идентифицировать гистологические изменения в эндоскопически здоровых участках для полной оценки распространения патологического процесса.
- Цитомегаловирус (ЦМВ) может быть обнаружен в биопсиях тканей пациента, получавшего иммуносупрессивные препараты или при постоянном приеме кортикостероидов — и как РНК, и при гистологическом исследовании ткани ободочной кишки. Как дополнительный метод исследования может быть использована серология (IgM ЦМВ).
- Поиск признаков дисплазии может быть выполнен при скрининговом обследовании на дисплазию, или при взятии биопсий из массивных повреждений.
- Идентификация лимфоцитарного колита или коллагенозного колита в других отношениях эндоскопически нормально выглядящей кишке. Эти диагнозы могут сопутствовать БК тонкой кишки и должны исключаться у пациентов с диареей.

### 3.4 Визуальные методы и эндоскопия

- *Рентгеновское исследование брюшной полости:*
  - В некоторых случаях может установить наличие колита и его протяженность.
  - Используется при подозрении на обструкцию или перфорацию кишечника.
  - Исключает токсический мегаколон.
- *Бариевая клизма с двойным контрастом/рентгенография тонкой кишки с барием:*
  - Обычно не рекомендована в тяжелых случаях.
  - Может использоваться для выявления фистул, исходящих из ободочной кишки или соединяющихся с ней.
  - Рентгенография тонкого кишечника все еще широко применяется для оценки состояния ЖКТ до дистальных отделов тонкого кишечника.
  - Может предоставить анатомическую «дорожную карту» перед хирургическим лечением.
- *Сигмоидоскопия, колоноскопия:*
  - Выявление язв, воспаления, кровотечения, стеноза.
  - Множественные биопсии из ободочной кишки и терминальных отделов подвздошной.
  - Колоноскопия в тяжелых или fulминантных случаях может быть ограничена по прохождению из-за повышенного риска перфорации.
  - При отсутствии ответа на обычную терапию, эти методы обследования могут быть использованы для оценки наличия инфекции ЦМВ, когда пациент получает постоянное иммуносупрессивное лечение, или при инфекции *C. difficile*, если анализы кала вызывают сомнения.
  - Скрининговая колоноскопия для выявления дисплазии показаны через 8 лет заболевания ЯК или колитом Крона.

Рекомендации по наблюдению и ведению больных с дисплазией при ВБК можно найти в новом консенсусном заявлении, опубликованном Американским Обществом Желудочно-кишечной Эндоскопии (ASGE) [26]. Новые практические рекомендации предлагают в качестве метода первичного наблюдения использовать хромоэндоскопию, что связано с ее лучшими диагностическими характеристиками по сравнению с методами случайных биопсий. Тем не менее, продолжаются дебаты о превосходстве хромоэндоскопии (с сорбирующим красителем) над эндоскопией (с белым светом) и повышенной четкостью изображения. Эндоскопия с повышенной четкостью обладала явным преимуществом в идентификации приподнятых или иррегулярных очагов поражения. В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании, было показано, что хромоэндоскопия с повышенной четкостью обладает более высоким уровнем выявления диспластических изменений по сравнению с эндоскопией (с белым светом) с повышенной четкостью у пациентов с длительно протекающим ЯК [27]. Хотя в другом исследовании не отмечалось различий между двумя этими методами [28].

- *Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта:*
  - В случае присутствия симптомов поражения верхних отделов ЖКТ (тошноты, рвоты, боли в эпигастрии). Поскольку эти симптомы чаще

встречаются при педиатрической БК, исследование является более рутинным у детей.

- *Капсульная эндоскопия:*
  - Помогает в диагностике у пациентов с подозрением на БК и отрицательными результатами при первичном обследовании.
  - Позволяет оценить весь тонкий кишечник, и, следовательно, способствует установлению диагноза и проведению дифференциального диагноза ВБК [29] — выявленные повреждения должны быть интерпретированы в контексте дифференциального диагноза.
  - Может играть роль при подтвержденной БК — оценка распределения заболевания и его обширности, ответ на терапию (заживление слизистой).
  - Ее роль при ЯК в настоящее время все еще на стадии дебатов.
  - Для пациентов с БК, имеющих стеноз или подозрение на него, сначала может быть использована пробная капсула для выявления функциональной стриктуры, которая могла бы помешать проведению настоящего капсульного эндоскопа.
  - Редко бывает доступна, и высока по цене в бедных странах.
- *Двойная баллонная, однокатетерная и спиральная энтероскопия:*
  - Для оценки заболевания тонкого кишечника при негативных результатах других методов, наличии сильного подозрения на его наличие, и при необходимости биопсии; также для получения образца ткани для исключения ТБ, если нет доступа при стандартной эндоскопии.
  - Для лечения стриктур тонкого кишечника или для оценки скрытого кровотечения при БК.
  - Редко доступны в бедных странах.
- *Другие эндоскопические передовые технологии:*
  - Эндоскопия с увеличением изображения и хромоэндоскопия имеют потенциал, который позволит добиться более точного выявления и характеристики диспластических повреждений и оценки тяжести поражения слизистой по сравнению с обычной эндоскопией с белым светом [29].
  - Хотя процедуры времязатратны и имеют ограниченную доступность в некоторых странах, окраска метиленовым синим относительно дешева [30]. Остается доказать, действительно ли хромоэндоскопия превосходит недавно разработанную эндоскопию с белым светом с повышенной четкостью.
- *Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХП):*
  - Если существуют доказательства холестаза или имеются подозрения на ПСХ.
- *Послойные исследования:*
  - Компьютерная томография (КТ), ультразвук, магнитно-резонансное исследование (МРИ; включая КТ-энтерографию и МРИ-энтерографию).
  - Помощь в определении распространения и тяжести заболевания; для оценки перфоративных осложнений БК. Ультразвук и МРИ предпочтительнее, поскольку пациенты часто молоды и им, скорее всего, понадобится проведение нового исследования через некоторое время.

- Ультразвуковое исследование обладает диагностической точностью при выявлении БК, особенно в тонком кишечнике, и перианальной БК, при относительно низкой стоимости и отсутствии радиационного облучения [31]. Методика требует наличия обученного персонала.
- МРИ имеет высокие уровни чувствительности и специфичности для диагностики БК в тонком кишечнике, и может служить альтернативой эндоскопии [32]. Оно также полезно для оценки перианальной болезни. Использование этого метода неуклонно растет в педиатрии и у молодых взрослых из-за отсутствия облучения и соответствующей возможности безопасных повторных исследований.
- Оно заменило бариевую клизму в медицинских центрах с опытом его проведения [33].
- МРИ области таза считается методом золотого стандарта для оценки перинеальных фистул Крона. Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) может проводиться, если доступно его экспертное толкование, но точность может быть ограничена отсутствием опыта у врача.
- *Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия:*
  - Для оценки костной минеральной плотности в ограниченных случаях.
- *Рентгенография грудной клетки:*
  - Для исключения легочного ТБ, а также наличия свободного воздуха под диафрагмой в случаях перфорации.

*Внимание:* важно минимизировать диагностическое медицинское облучение из-за потенциального риска развития радиационных злокачественных новообразований.

### 3.5 Диагноз у педиатрических пациентов

Европейское Общество Педиатрической Гастроэнтерологии, Гепатологии и Питания (ESPGHAN) опубликовало пересмотренные критерии Порту для диагноза ВБК у детей и подростков [34]. Пересмотренные критерии основаны на оригинальных критериях Порту и Парижской классификации педиатрической ВБК, с добавлением новых данных, например, по сывороточным и фекальным биомаркерам. Критерии рекомендуют проведение эндоскопии верхних отделов ЖКТ и илеоколоноскопии во всех случаях, подозрительных на педиатрическую ВБК, с магнитно-резонансной энтерографией или беспроводной капсульной эндоскопией тонкого кишечника. Визуальные методы необязательны, если типичный ЯК диагностирован с помощью эндоскопии и гистологии.

---

## 4 Каскад для диагноза ВБК

### 4.1 Каскад 1 — выборы для диагноза, относительно доступных ресурсов

*Доступны ограниченные ресурсы*

1. Физикальный осмотр.
2. Исследования стула на наличие инфекционных агентов, лейкоциты в кале.



3. Клинический анализ крови, сывороточный альбумин.
4. Исследования на ВИЧ и ТБ в популяциях высокого риска — и обследование на наличие других оппортунистических инфекций, HBV, HCV, рентгенография грудной клетки.
5. Гибкая колоноскопия и илеоскопия с взятием биопсии, если доступно гистологическое исследование.
6. Если эндоскопия не доступна, но имеется возможность проведения рентгеновских исследований с барием, то – бариевое исследование тонкого кишечника и бариевая клизма.

#### *Доступны средние ресурсы*

1. Физикальный осмотр.
2. Исследование стула на наличие инфекции.
3. Исследование на фекальные лейкоциты, фекальный кальпротектин (необязательно, если доступна эндоскопия, но может помочь в отборе на другие методы обследования, включая эндоскопию).
4. Клинический анализ крови, сывороточный альбумин, сывороточный ферритин, С-реактивный белок (СРБ).
5. Исследования на ВИЧ и ТБ в популяциях высокого риска — серология на HAV, HBV у пациентов с диагностированной ВБК для вакцинации, если необходимо, перед началом терапии. Обследование на оппортунистическую инфекцию, HBV, HCV, VZV IgG, рентгенография грудной клетки (СХР).
6. Колоноскопия или илеоскопия, если доступны.
7. Ультразвуковое исследование брюшной полости.
8. КТ брюшной полости.

#### *Доступны обширные ресурсы*

1. Физикальный осмотр.
2. Анализы кала на инфекцию.
3. Клинический анализ крови, сывороточный альбумин, сывороточный ферритин, СРБ.
4. Исследования на ВИЧ и ТБ в популяциях высокого риска — серология на HAV, HBV у пациентов с диагностированной ВБК для вакцинации, если необходимо, перед началом терапии. Обследование на наличие других оппортунистических инфекций, HBV, HCV, вирус ветряной оспы, IgG, рентгенография грудной клетки.
5. Колоноскопия и илеоскопия.
6. Ультразвуковое исследование брюшной полости.
7. Абдоминальное МРИ предпочтительнее, чем абдоминальная КТ, за счет отсутствия облучения.

8. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на ТБ и посев обязательны при проведении эндоскопии нижних отделов ЖКТ в районах с высокой распространенностью ТБ.
9. Если нет уверенности в отсутствии у пациента заболевания тонкого кишечника, должны быть проведены МРИ, капсульная эндоскопия или КТ.
10. Бариевая клизма при подозрении на колоническую фистулу, которая не идентифицирована при послойном исследовании, или если проведена неполная колоноскопия.
11. Если не удалось провести полную колоноскопию, предпочтительным выбором для обследования всей ободочной кишки становится КТ-колонография. Некоторые рентгенологические центры имеют замечания по поводу проведения этого исследования в условиях имеющейся БК. Капсульные исследования ободочной кишки – это альтернатива в случаях неполной колоноскопии, за исключением случаев с диагностированной или высоко вероятной стриктурой ободочной кишки.
12. Роль капсульной эндоскопии при подозрении на диагноз БК все еще не ясна.
13. Двойная баллонная эндоскопия (антеградная или ретроградная, в зависимости от подозрительной области), если поражены центральные отделы тонкого кишечника.

## 5 Оценка

### 5.1 Диагностические критерии

Таблица 2 Диагностические критерии для болезни Крона Всемирной Организации Здравоохранения

Критерий	Клинически й	Рентгенологически й	Эндоскопически й	Биопси я	Резецированны й образец
Прерывистые или сегментарные повреждения		+	+		+
Вид «бульжной мостовой» или продольная язва		+	+		+
Трансмуральное воспаление	+	+		+	+
Нетворожистые гранулемы				+	+
Трещины и фистулы	+	+			+
Перианальные повреждения	+				

## Различия между ЯК и БК

Таблица 3 Признаки различия между ЯК и БК

	Типичные черты ЯК	Типичные черты БК
Клинические	<ul style="list-style-type: none"> <li>Частая диарея малым объемом со срочными позывами</li> <li>Преобладание кровавой диареи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Диарея, сопровождающаяся абдоминальной болью и мальнутрицией</li> <li>Образование в брюшной полости</li> <li>Перианальные повреждения</li> </ul>
Эндоскопические и рентгенологические	<ul style="list-style-type: none"> <li>Диффузное поверхностное воспаление ободочной кишки</li> <li>Вовлечение прямой кишки; может быть фрагментарным</li> <li>Мелкие эрозии и язвы</li> <li>Спонтанное кровотечение</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Прерывистые трансмуральные асимметричные повреждения</li> <li>В основном вовлечение подвздошной кишки и правых отделов ободочной кишки</li> <li>Вид «булыжной мостовой»</li> <li>Продольная язва</li> <li>Глубокие трещины</li> </ul>
Гистопатологические	<ul style="list-style-type: none"> <li>Диффузное воспаление в слизистой или подслизистой</li> <li>Нарушение архитектуры крипт</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гранулематозное воспаление</li> <li>Могут наблюдаться трещины или афтозные язвы; часто трансмуральное воспаление</li> </ul>
Серологические маркеры	<ul style="list-style-type: none"> <li>Антинейтрофильные цитоплазматические антитела</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Анти-<i>Saccharomyces cerevisiae</i> и другие антитела к микробным антигенам</li> </ul>

## Диагностические соображения

- Пациенты должны наблюдаться в течение 3–6 месяцев после первой атаки заболевания, даже если отсутствуют характерные клинические, рентгенологические, эндоскопические или гистопатологические признаки. Вопрос о повторной колоноскопии может быть решен через 10–12 недель для подтверждения эффективности лечения, которое ожидается при кишечном ТБ и потенциально при БК.
- Пациентам, у которых возникли сложности в дифференциальном диагнозе между кишечным ТБ и БК, должно быть проведено противотуберкулезное лечение, эффективность которого решит вопрос диагноза. Лечение БК и ТБ не должно проводиться одновременно.
- Выявленные при колоноскопии признаки диффузных воспалительных изменений и негативные результаты посева кала не достаточны для диагноза ЯК. Он требует наличия хронических изменений на протяжении

времени (например, 6 месяцев, в отсутствие других возможных диагнозов) и гистологических доказательств хронического воспаления.

- Пациенты с длительным течением колита при ЯК и БК должны наблюдаться на предмет возможного развития колоректального рака.
- Сигмоидоскопический компонент Шкалы Мэйо и эндоскопический индекс тяжести язвенного колита показывают очень высокий потенциал эндоскопической достоверной оценки активности заболевания при ЯК [35] — но в основном они пока еще применяются только в клинических исследованиях.

## 5.2 Дифференциальный диагноз

Таблица 4 Основные заболевания в дифференциальном диагнозе с язвенным колитом и болезнью Крولна

	ЯК	БК
Основные ДД заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Острый самокупирующийся колит (ASLC)</li> <li>• Амебный колит</li> <li>• Шистосомиаз</li> <li>• БК</li> <li>• Рак ободочной кишки</li> <li>• СРК (при отсутствии воспалительных изменений)</li> <li>• Кишечный ТБ</li> <li>• НПВП-энтеропатия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кишечный ТБ</li> <li>• Болезнь Бехчета</li> <li>• ЯК</li> <li>• НПВП-энтеропатия</li> <li>• СРК</li> <li>• Целиакийная болезнь</li> </ul>
Другие ДД заболевания	Инфекционный колит, ишемический колит, радиационный колит, пурпура Геноха-Шенляйна, коллагенозный или лимфоцитарный колит, болезнь Бехчета, колит, осложненный ВИЧ	Ишемический колит, микроскопический колит, радиационный колит, хронический дивертикулит при диверсионном колите, лекарственная энтеропатия (например, НПВП), эозинофильный энтерит, кишечная лимфома и рак ободочной кишки

БК, болезнь Крона; ДД, дифференциально диагностические; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; СРК, синдром раздраженного кишечника; НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты; ТБ, туберкулез; ЯК, язвенный колит.

### ВБК и кишечный туберкулез

- Перед установлением диагноза ВБК должен быть исключен кишечный ТБ.
- Причинная связь между *Mycobacterium paratuberculosis* и ВБК остается недоказанной.
- В популяциях или районах высокого риска, если ТБ не может быть исключен, оправдана проба противотуберкулезной терапией, а кортикостероиды - отменены.
- Последовательность симптомов при ТБ: лихорадка, абдоминальная боль, диарея; при БК: абдоминальная боль, диарея и лихорадка (последняя часто отсутствует).

- При дифференциальном диагнозе между ТБ и БК: ТБ имеет непрерывное течение, в то время как при БК имеется история ремиссий и рецидивов.
- При ТБ могут присутствовать асцит и гепатоспленомегалия. При БК они встречаются редко.

Таблица 5 Различия между туберкулезом и болезнью Крона

Признаки	ТБ	БК
Клинические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ТБ в анамнезе или в настоящее время</li> <li>• Наличие контакта с ТБ</li> <li>• Реже фистулы, абдоминальные абсцессы или перианальное вовлечение</li> <li>• Изменения при РГК (не всегда)</li> <li>• Редкое вовлечение прямой кишки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фистулы</li> <li>• Абсцесс стенки кишки</li> <li>• Анальные периректальные нарушения</li> <li>• Кровавый стул</li> <li>• Перфорация кишки</li> <li>• Рецидив после резекции кишечника</li> </ul>
Эндоскопические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Поверхностные, неправильной формы, поперечные язвы без преобладающего распределения по сегментам</li> <li>• Псевдополипы</li> <li>• Слепая кишка &gt; подвздошной кишки</li> <li>• Вовлечение ИЦК (зияние)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Могут казаться подобными изменениям при ТБ</li> <li>• Признаки ТБ реже при кишечном ТБ (в пользу БК): <ul style="list-style-type: none"> <li>— Продольное изъязвление</li> <li>— «Бульжная мостовая»</li> <li>— Афтозное изъязвление</li> <li>— Слепая кишка &gt; подвздошной кишки</li> <li>— ИЦК может быть стенозирован или изъязвлен</li> </ul> </li> </ul>
Гистопатологические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Большие, плотные, сливные гранулемы</li> <li>• Подслизистые гранулемы</li> <li>• Творожистый некроз и подслизистый стеноз</li> <li>• Творожистые изменения в кишечной стенке и мезентериальных лимфатических узлах</li> <li>• Положительно для кислотоустойчивых бактерий</li> <li>• Непропорциональное подслизистое воспаление</li> <li>• Полоски эпителиоидных гистиоцитов,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нетворожистые гранулемы/некроз могут выявляться до 50% случаев</li> </ul>

Признаки	ТБ	БК
	выстилающие язвы	
Специфические тесты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анализ на ДНК ТБ с ТБ-специфичным праймером</li> <li>• Бактериальная культура ТБ</li> <li>• Кожный тест с туберкулином PPD</li> <li>• Тест на сывороточные PPD антитела</li> <li>• Исследование интерферона гамма</li> <li>• РГК при легочном ТБ</li> <li>• ASCA и р-ANCA не имеют ценности в дифференциальном диагнозе</li> <li>• ASCA может использоваться в дифференциальном диагнозе между кишечным ТБ и БК [22]</li> </ul>	
Послойные визуальные методы исследования	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Слепая кишка &gt; подвздошной кишки</li> <li>• Асимметричное утолщение</li> <li>• Асцит</li> <li>• Маленькие перицекальные узлы</li> <li>• Мезентериальные узлы &gt;1 см с кальцификацией и центральным подчеркиванием</li> <li>• Жировая оболочка необчна</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Слепая кишка &gt; подвздошной кишки</li> <li>• Симметричное утолщение</li> <li>• Жировая оболочка обычна</li> <li>• Мезентериальные узлы 3–8 mm</li> <li>• Увеличенные мезентериальные сосудистые пучки — “симптом гребенки”</li> </ul>

ASCA, анти-*Saccharomyces cerevisiae* антитела; БК, болезнь Крона; РГК, рентгенография грудной клетки; ИЦК, илеоцервикальный клапан; р-ANCA, перинуклеарное антинейтрофильное антитело; PPD, очищенный дериват белка; ТБ, туберкулез.

## 6 Ведение ВБК

### 6.1 Вступление

Важно чтобы пациент получил объяснение причин своего заболевания и обладал индивидуальной информацией. Пациента обнадеживает факт активного участия в принятии решений.

Ведение ВБК часто требует длительного лечения, основанного на комбинации препаратов и контроля над заболеванием. Врачи должны понимать возможные лекарственные взаимодействия и побочные эффекты. Часто пациентам

требуется хирургическое лечение и, соответственно, необходимо тесное взаимодействие между хирургами и терапевтами для оптимизации лечения больного.

*Ведение ВБК должно основываться на:*

- ЯК против БК (хотя это не так важно для ранних этапов лечения)
- Локализации болезни и фенотипе
- Тяжести
- Сопутствующих заболеваний и осложнениях
- Индивидуальном симптоматическом ответе
- Переносимости медицинских вмешательств
- Доступности для пациента диагностических и лечебных вариантов
- Прошлом течении заболевания и его длительности, с количеством рецидивов за календарный год

*Целью лечения является:*

- Улучшение и поддержание общего состояния пациента (оптимизация качества жизни с учетом перспектив)
- Лечение активного заболевания:
  - Купирование симптомов и минимизация побочных эффектов и долговременных последствий
  - Уменьшение кишечного воспаления и, если это возможно, заживление слизистой оболочки
- Поддержание свободных от кортикостероидов ремиссий (уменьшение частоты и тяжести рецидивов и зависимости от кортикостероидов)
- Предотвращение развития осложнений, госпитализации и хирургического лечения
- Поддержание состояния хорошего питания

*Вопросы диеты и стиля жизни:*

- Влияние диеты на воспалительную активность при ЯК/БК сильно недооценено, изменения в диете могут помочь уменьшить симптоматику:
  - Во время повышенной активности болезни, рекомендуется уменьшить количество клетчатки в пище. При их переносимости продолжать прием молочных продуктов.
  - Низко усваиваемая диета снижает частоту сокращений кишечника.
  - Высоко усваиваемая диета может быть показана в случаях язвенного проктита (болезни, ограниченной прямой кишкой, когда запор может быть большей проблемой, чем диарея).
  - Существуют ограниченные данные, позволяющие предположить, что снижение в диете ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (FODMAP) может уменьшить симптомы ВБК [36].
- Диетические изменения или изменения стиля жизни могут снизить уровень воспаления при БК:
  - Жидкая диета, предварительно приготовленные составы, «ничего через рот» (статус NPO) могут уменьшить обструктивные симптомы. Исключительное энтеральное питание может способствовать разрешению симптомов при воспалении, особенно у детей; тем не менее, как это влияет на воспаление неизвестно, поскольку при его прекращении часто возникают рецидивы, если не применяются другие методы вмешательства. Оно может влиять на микробиому кишечника,

которая возвращается к начальной линии, как только прекращается энтеральное питание и происходит возвращение к обычной диете.

- Энтеральное питание могло бы рассматриваться как альтернатива традиционным кортикостероидам для стимуляции ремиссии БК у детей, поскольку необходимо сохранять процесс роста ребенка [37], или когда невозможна иммуносупрессия – например, при трудно контролируемом сепсисе.
- Прекращение курения приносит пользу больным с БК в отношении течения заболевания, а пациентам с ЯК – с общеоздоровительной точки зрения (прекращение курения для профилактики обострений ЯК).
- Употребление в пищу клетчатки имеет потенциальный эффект в лечении ВБК. Существуют ограниченные, слабые доказательства эффективности исфагулы в поддержании ремиссии ЯК и пророщенного ячменя при активном ЯК [38].
- Уменьшение стресса и лучшее управление над ним могут уменьшить симптомы или отношение пациента к своему заболеванию. Может быть полезна помощь психолога, также императивно внимание к сопутствующим психиатрическим заболеваниям.

## 6.2 Лекарственные препараты в ведении ВБК

### *Аминосалицилаты — противовоспалительные средства*

- Эта группа включает:
  - 5-аминосалициловую кислоту (5-АСК), месалазин (в США носит название месаламин).
  - Препараты, доступные в Северной Америке и Западной Европе для орального использования: сульфасалазин, месаламин, олсалазин, месалазин, бальсалазид (в таблетках, гранулах или мультиматричных формах); для ректального использования: клизмы с месаламином (жидкие или пенистые) и свечи.
- Используются для лечения обострений заболевания и как поддерживающая терапия при ремиссии.
- 5-АСК для лечения ЯК в периоды ремиссии:
  - Оральная или ректальная 5-АСК.
  - Комбинированная терапия оральной и местной 5-АСК. Комбинация оральных и местных 5-аминосалициловых кислот (месаламин и сульфасалазин) более эффективна, чем монотерапия оральными 5-АСК при ремиссии ЯК средней или умеренной активности [39].
  - Ректальные 5-АСК превосходят ректальные кортикостероиды.
  - Пульс-терапия местными 5-АСК превосходит оральную терапию 5-АСК в профилактике рецидивов ЯК [39] у пациентов после проктосигмоидита.
- Данные по эффекту 5-АСК при БК остаются ограниченными:
  - У пациентов с умеренной БК илеоцекальной области или БК восходящей ободочной кишки, которые отказываются или не переносят кортикостероиды, а также с противопоказаниями к ним, можно рассматривать назначение 5-АСК при первом проявлении заболевания или единичном обострении за период 12 месяцев [37].



- Не применять 5-АСК при умеренной или тяжелой БК или распространенного поражения тонкого кишечника, а также при наличии пенетрации или фибростенозирования [37].
- Предполагается, что при БК сульфасалазин и месалазин/месаламин в основном эффективны при поражении ободочной кишки. Тем не менее, специально это не исследовалось.
- Пациенты, получающие сульфасалазин, должны также принимать фолиевую кислоту.
- Важно использовать адекватные дозы: 2.0–4.8 г/сут при активном заболевании,  $\geq 2$  г/сут как поддерживающую терапию. Тем не менее, доказательства дозозависимого эффекта 5-АСК менее 2 г/сут - слабы.

### Кортикостероиды

- Обычно эти препараты обеспечивают значительное подавление воспаления и быстрое исчезновение симптомов [40].
- Кортикостероиды вызывают ремиссию у пациентов с впервые возникшим заболеванием или единичным за 12-месячный период воспалительным обострением БК [37].
- Не играют роли в поддержании ремиссии.
- Побочные эффекты ограничивают (длительное) применение.
- Рекомендуются одновременный прием кальция и витамина D, а также контроль сахара крови и артериального давления.
- У пациентов с БК дистального отдела подвздошной кишки, илеоцекальной области или восходящей ободочной кишки, которые отказываются, не переносят или имеют противопоказания к кортикостероидам, должен рассматриваться вопрос о назначении будесонида при впервые возникшем заболевании или единичном за 12-месячный период воспалительным обострением [37].
- Будесонид имеет меньшее количество побочных эффектов по сравнению со стандартными кортикостероидами [37].
- Будесонид не применяется при БК тяжелого течения или при обострениях [37].
- Способ введения зависит от локализации и тяжести заболевания:
  - Внутривенный (метилпреднизолон, гидрокортизон).
  - Оральный (преднизон, преднизолон, будесонид, дексаметазон).
  - Ректальный (клизма, пенстые составы, свечи).

### Иммуно модификаторы — тиопурины

- Тиопурины не более эффективны, чем плацебо в стимуляции ремиссии при БК или ЯК [41]; они эффективны как средства, поддерживающее ремиссию, вызванную приемом кортикостероидов [41].
- Нельзя назначать азатиоприн или меркаптопурин при БК или ЯК, если имеется дефицит активности тиопуринов метилтрансферазы (ТПМТ). Если активность ТПМТ ниже нормы, применять в меньших дозах [37,42].
- Если измерение ТПМТ невозможно, доза тиопурина должна повышаться от 50 мг до полной дозы под контролем лейкоцитарной формулы. Для достижения эффективности азиатским пациентам, по-видимому, требуется

меньшая доза тиопурина, и полная дозировка обычно ограничена развитием цитопении.

- Можно рассматривать добавление азатиоприна или меркаптопурина к традиционным кортикостероидам или будесониду для стимуляции наступления ремиссии БК, если наблюдалось два или более обострения в течение года, или в случае невозможности уменьшения дозы или отмены кортикостероидов [37]. Такая терапия также может применяться в случаях плохих прогностических факторов на момент установления диагноза (возраст < 40, кортикостероиды при первом обострении, перианальная болезнь, курение, фенотипы со склонностью к развитию перфорации).
- Тиопурины связаны с низким уровнем развития серьезных инфекций [41], но у пожилых пациентов их применение должно контролироваться более тщательно [43].
- Тиопурины повышают риск развития лимфомы, хотя величина этого повышения обсуждается [41]. Их применение также связано с повышенным риском развития рака кожи (не меланомы).
- В частности тиопурины ассоциируются с синдромом активации макрофагов (САМ), скорее всего на счет стимуляции вирусной реактивации путем подавления естественных киллеров и цитотоксических Т клеток [44].
- Если пациенты принимают азатиоприн или меркаптопурин, необходимо контролировать появление нейтропении [37], даже при нормальных уровнях фермента ТПМТ [43].
- Азатиоприн используется в странах с низкими ресурсами для лечения БК и ЯК, т.к. он дешев, доступен и представляется безопасным. Пациенты часто не могут позволить себе приобретать 5-АСТ и использовать кортикостероиды с тяжелыми осложнениями; азатиоприн – это лучший выбор, чем кортикостероиды.
- Исследования метаболитов тиопурина во многих странах недоступны. Там где эти исследования проводятся, они могут помочь объяснить отсутствие эффекта от терапии.

### *Иммуно модификаторы — ингибиторы кальциневрина*

- Циклоспорин А (ЦСА) или такролимус при ЯК и такролимус при БК.
- Уровень такролимуса в крови должен измеряться и нижним показателем является уровень 10–15 нг/л [45].
- Использование ЦСА ограничено острым (рефрактерным к кортикостероидам) тяжелым колитом.

### *Ингибиторы кальциневрина применяются при особых обстоятельствах.*

- Использование ЦСА практически полностью ограничено пациентами с острым тяжелым колитом.
- Использовать такролимус при ЯК и БК, когда другие признанные методы терапии неэффективны.
- Прием ингибиторов кальциневрина должен ограничиваться 6 месяцами для предотвращения развития нефротоксичности, и должно рассматриваться назначение альтернативных иммуносупрессоров, таких как азатиоприн (АЗА), 6-меркаптопурин (6-МП) или метотрексат (МТС), особенно если предполагается назначение ЦСА.

- Существует высокий уровень необходимости проведения колэктомии через 12 месяцев после начала приема ЦСА.
- После проведения внутривенного курса ЦСА и достижения клинического ответа, необходим переход на оральную терапию и добавление 6-МП, АЗА или МТС.

### *Иммуно модификаторы — метотрексат (МТС) при БК*

- Метотрексат эффективнее плацебо в стимулировании ремиссии БК [41] и как средство поддерживающей терапии при ремиссии, вызванной кортикостероидами [41,46].
- Добавление метотрексата к традиционным кортикостероидам или будесониду должно рассматриваться в случаях, когда пациент не переносит азатиоприн или меркаптопурин, или когда при дефиците активности ТПМТ возникает два или более обострения в течение года, а также когда невозможно уменьшить дозу кортикостероидов [37].
- Как поддерживающая терапия метотрексат должен применяться только в случаях, когда ремиссия вызвана этим препаратом, или у пациентов, не переносящих или имеющих противопоказания к азатиоприну или меркаптопурину [37] — также применения МТС нужно избегать молодыми женщинами, в связи с возможной беременностью.
- Метотрексат – это хороший вариант выбора, когда не гарантирована сопутствующая терапия анти-TNF препаратами. Было показано, что метотрексат не имеет преимуществ над плацебо в стимуляции и поддержании ремиссии у пациентов с БК, получающих большие дозы кортикостероидов, и, как вызывающий и поддерживающий ремиссию препарат с инфликсимабом в период более 1 года [47]. Тем не менее, комбинированная с метотрексатом терапия может уменьшить формирование антител к анти-TNF, а это, соответственно, вызовет увеличение устойчивого ответа на анти-TNF. Считается, что вероятность повышения риска развития лимфомы при монотерапии или комбинированной терапии с метотрексатом ниже, чем при приеме тиопуринов. Этот риск считается небольшим [41].
- Рекомендован одновременный прием с фолиевой кислотой.
- Гепатотоксичность при лечении метотрексатом ВБК обычно умеренная и обратимая при прекращении приема препарата. За гепатотоксичностью необходимо наблюдать в начале и на протяжении курса лечения метотрексатом [48].
- Использование метотрексата у пациентов с ЯК дебатировано. Недавно проведенное во Франции исследование МЕТЕОР [49] позволяет предположить негативный результат, но в него была включена группа с очень низкой активностью, и некоторые результаты свидетельствуют о положительном результате. Следовательно, метотрексат может являться действующим недорогим средством, когда мало или нет других вариантов.

### *Иммуно модификаторы: использование*

- Могут использоваться для уменьшения или прекращения кортикостероидной зависимости у пациентов с ВБК.

- Могут использоваться у отдельных пациентов с ВБК, когда 5-АСК либо частично, либо полностью неэффективны.
- Могут использоваться для поддержания ремиссии при БК и ЯК, когда 5-АСК неэффективны.
- Могут использоваться для первичного лечения фистул.
- Являются альтернативным лечением рецидивов БК после кортикостероидной терапии.
- Могут использоваться при кортикостероидной зависимости для поддержания ремиссии и отмены кортикостероидов.
- Либо тиопурины, либо метотрексат могут конкурентно использоваться с биологической терапией для усиления эффективности и уменьшения вероятности формирования антител.

### *Иммуно модификаторы — важные замечания*

- Не применять монотерапию азатиоприном, меркаптопурином или метотрексатом для стимулирования ремиссии БК или ЯК [37].
- Начало действия тиопуринов и МТС относительно медленное. Доза тиопуринов достигает кровотока приблизительно через 3 недели и, следовательно, дозировка может быть увеличена под подобающим наблюдением. У ЦСА начало действия быстрое (< 1 недели).
- Тиопурины не подходят при остром обострении. При остром тяжелом ЯК эффективен ЦСА.
- В определении дозировки АЗА или 6-МП, до начала, поможет измерение уровня фермента тиопуринов метилтрансферазы (ТПМТ) (фенотип), и, если уровень фермента очень низкий, риск применения этих препаратов слишком большой. Там, где это исследование недоступно, необходимо смотреть клинический анализ крови через 2 недели, через 4 недели и каждые 3 месяца, соответственно. Даже там, где исследование доступно, клинический анализ крови, тем не менее, показано проводить раз в квартал.

### *Препараты анти-фактор некроза опухоли (анти-TNF)*

- Эти препараты могут служить терапией первой линии у пациентов и агрессивным течением заболевания и перианальной БК.
- Инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб были одобрены Администрацией США по Пищевым Продуктам и Лекарствам (FDA) для лечения умеренной и тяжелой БК, когда не отмечается адекватного ответа на стандартную терапию. Инфликсимаб и адалимумаб одобрены в Канаде и Европе.
- Инфликсимаб и адалимумаб показали лучший клинический ответ, лучшее заживление слизистой и ремиссию по сравнению с плацебо, без учащения побочных эффектов [41,50].
- Инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб эффективны в поддержании ремиссии БК, вызванной анти-TNF препаратами [41].
- Инфликсимаб (ИФМ) использовался как «терапия спасения» при рефрактерном к кортикостероидам ЯК.
- Эффект внутривенного введения ИФМ длится приблизительно 8 недель; регулярным дозированный прием ведет к лучшим показателям ремиссии, чем эпизодическая терапия. При наличии субоптимального ответа, доза

может быть увеличена от 5 мг/кг до 10 мг/кг, или может быть уменьшен интервал между дозами. Другие изменения дозы будут зависеть от концентрации препарата в крови. Адалимумаб и цертолизумаб вводятся подкожно каждые 2 и 4 недели, соответственно. В случае адалимумаба доза может увеличиваться еженедельно при наличии субоптимального ответа.

- Ценность комбинированной терапии с тиопуринами была подтверждена и для БК и для ЯК в исследованиях SONIC и SUCCESS. У сопутствующей терапии с МТС ценность не доказана, хотя известно, что у пациентов с ревматоидным артритом, при одновременном приеме с инфликсимабом, снижается иммуногенность. В медучреждениях с ограниченными ресурсами регулярная расписанная поддерживающая терапия остается отдаленной мечтой, и в настоящее время единственным вариантом является эпизодическая терапия (с присущей иммуногенностью); см. ниже.
- Одновременное введение иммуномодулирующих препаратов снижает риск появления антител к инфликсимабу и риск реакции на инфузионную терапию [51]. Это может быть полезным при применении с другими анти-TNF препаратами, но формально не тестировалось — впрочем, существует вопрос об использовании комбинированной терапии (тиопурины + анти-TNF) у молодых мужчин из-за повышенного риска развития гепатоспленической Т-клеточной лимфомы [52].
- Инфликсимаб — единственное доказанное, на основании адекватно проведенных рандомизированных исследований, средство терапии фистул. Адалимумаб также эффективен при фистулах, но данные доступны только для подгрупп в крупных исследованиях БК, а не со специальным дизайном действия на фистулы.
- Лечение инфликсимабом снижает количество госпитализаций и хирургических операций у пациентов с ВБК. Оно значительно уменьшает расходы, связанные с заболеванием [53].
- Имеется только небольшое количество злокачественных перерождений среди принимающих анти-TNF препараты [54].
- Риск лимфомы очень низок, но это все равно остается проблемой. Возможно повышение количества других типов рака [41], особенно немеланомных раков кожи, а, возможно, и меланомы.
- Лечение ВБК инфликсимабом, адалимумабом, цертолизумабом и голимумабом значительно повышает риск развития оппортунистических инфекций по сравнению с плацебо [55].
- Риск мелких и серьезных инфекций представляет собой проблему. Анти-TNF препараты связаны с низким риском серьезных инфекций, но ассоциированы с развитием оппортунистических инфекций, включая *Mycobacterium tuberculosis*, гистоплазмоз, кокцидиомикоз и листериоз [41]. Существует повышенный риск реактивации латентного ТБ и гепатита В, который эндемичен во многих частях развивающегося мира.
- Если лечение неэффективно или пациенты не переносят один из анти-TNF препаратов, второй анти-TNF препарат может быть эффективен [56].
- Голимумаб получил одобрение к применению в 2013 г. для лечения умеренного и тяжелого ЯК. По сравнению с плацебо отмечается увеличение количества побочных эффектов [50].
- Инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб усиливают устойчивый клинический ответ при ВБК. Ни один из этих препаратов не

доказал свое превосходство над другими, хотя данные по инфликсимабу более убедительны, особенно при ЯК [57,58].

- У пациентов, получающих лечение инфликсимабом, антитела приводят к 2–6-кратному повышению риска развития реакций на инфузионное введение [51,55].
- Терапевтический контроль за препаратом (который включает измерение уровня циркулирующего в крови препарата и измерение уровня антител к препарату) более доступен для инфликсимаба, чем для других анти-TNF препаратов. Он может помочь в определении причины вторичной потери ответа и может быть адаптирован к стратегии по уменьшению дозы.
- Проходят дебаты о том, влияет ли предоперационное применение анти-TNF препаратов на повышение риска послеоперационных осложнений. В конечном счете, это не кажется важной темой, и дооперационное применение анти-TNF препаратов не должно служить препятствием для хирургического вмешательства, если оно необходимо.

### Антагонисты молекул адгезии

- Ведолизумаб (антитело к альфа 4-бета 7) недавно получил одобрение для лечения БК и ЯК и эффективен как для стимуляции, так и поддержания ремиссии. Он имеет немного побочных эффектов и известного риска развития новообразований.

### Антибиотики

- Метронидазол и цiproфлоксацин наиболее часто используемые антибиотики для лечения БК.
- Антибиотики используются для лечения осложнений БК (перианальной болезни, фистул, воспалительных образований, избыточного бактериального роста в условиях наличия стриктур).
- Никогда не проводилось рандомизированного контролируемого исследования адекватного объема, которое доказало бы эффективность метронидазола и/или цiproфлоксацина при лечении перианальных фистул, но обычно они являются средствами терапии первой линии.
- Существует повышенный риск развития *C. difficile*-ассоциированной болезни (CDAD), и пациенты с вспышкой диарейной болезни должны быть проверены на наличие *C. difficile* и других фекальных патогенов.
- Не существует данных об эффективности каких-либо антибиотиков при ЯК, но они применяются при лечении фульминантного колита.

### Пробиотики

- ВБК может быть вызвана или усугубляться изменениями кишечной флоры.
- Хотя возможно многие пациенты применяют пробиотики, нет доказательств их эффективности при БК или ЯК. VSL#3, который представляет собой комбинацию восьми пробиотиков, индуцирует и поддерживает ремиссию при ЯК [59], и может быть таким же эффективным как 5-АСК. Тем не менее, такого эффекта при БК продемонстрировано не было [60].
- Было проведено несколько исследований, которые позволяют предположить, что *Escherichia coli* Nissle 1917 не уступает низким дозам 5-

АСК, но уровни ответа в этих исследованиях были низкими. В двух итальянских исследованиях и одном совместном исследовании в Италии и Великобритании было показано, что VSL#3 редуцирует обострения воспаления резервуара (создание постилеоанального резервуара при ЯК).

### Экспериментальные препараты (примеры)

- ЯК: антиадгезивные молекулы, антицитокиновая терапия, антикиназная терапия, противовоспалительные белки.
- БК: антиадгезивные молекулы, антицитокиновая терапия и терапия маркерами Т-клеток, антикиназная терапия, мезенхимальные стволовые клетки.
- Антисмысловые олигонуклеотиды/блокаторы подавления трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ).

### Симптоматическая терапия и добавки

- Противодиарейные средства, такие как лоперамид (Имодиум) при нефульминантном колите; холестирамин, если пациенту ранее была произведена резекция подвздошной кишки.
- Анальгетики, такие как ацетаминофен, или даже кодеин, если ацетаминофен неэффективен. Тем не менее, необходимо избегать применения наркотиков, поскольку это связано с увеличением смертности среди больных с ВБК [61].
- Питательные добавки для пациентов с мальнутрицией, или в периоды уменьшения питания через рот.
- Пополнение запасов витамина В<sub>12</sub> у пациентов с его дефицитом.
- Добавление витамина D, если в районе проживания пациента нет возможности воздействия солнечного света в большую часть года — и для пациентов, принимающих тиопурины, и вынужденных применять солнечные экраны.
- Стандартные добавки витамина D и кальция при приеме кортикостероидов.
- Стандартные мультивитаминные добавки для всех пациентов.
- При хронической железодефицитной анемии, при непереносимости орального приема должно назначаться парентеральное железо (либо еженедельное внутримышечное введение, либо дозирование внутривенного введения железа).

### Состояние заболевания и лекарственная терапия

Таблица 6 Обзор состояния заболевания и лекарственной терапии

	Дистальный ЯК	Распространенный ЯК	БК
Умеренное	Ректально или орально 5-АСК	Местно или орально 5-АСК	Сульфасалазин или другие 5-АСК только при заболевании ободочной кишки
	Ректально КС		Метронидазол или ципрофлоксацин при перинеальной

	Дистальный ЯК	Распространенный ЯК	БК
			болезни БУД при поражении подвздошной и/или восходящей ободочной кишки
Среднее	Ректально или орально 5-АСК	Орально КС Местно или орально 5-АСК	Орально ГКС АЗА или 6-МП
	Ректально КС	АЗА или 6-МП Анти-TNF	МТС Анти-TNF
Тяжелое	Ректально или орально 5-АСК	В/в КС	Орально или в/в КС
	Орально или в/в ГКС	В/в ЦСА или	Подкожно (п/к) или в/м МТС
	Ректально КС	В/в инфликсимаб	В/в инфликсимаб или п/к адалимумаб или п/к цертолизумаб
Кортикоидо-резистентное или зависимое	АЗА или 6-МП или предпочтительно анти-TNF или комбинация АЗА/6-МП + анти-TNF	АЗА или 6-МП или предпочтительно анти-TNF или комбинация АЗА/6-МП + анти-TNF	АЗА или 6-МП или предпочтительно анти-TNF или комбинация АЗА/6-МП + анти-TNF
		Терапия ведолизумабом – другая альтернатива при умеренной/тяжелой болезни	Терапия ведолизумабом – другая альтернатива при умеренной/тяжелой болезни
Вне обострения	Орально или ректально 5-АСК	Орально 5-АСК	АЗА или 6-МП или МТС
	Орально АЗА или 6-МП	Орально АЗА или 6-МП	
Перианальная болезнь			Орально антибиотики АЗА или 6-МП В/в инфликсимаб П/к адалимумаб

5-АСК, 5-аминосалициловая кислота; 6-МП, 6-меркаптопурин; АЗА, азатиоприн; БУД, будесонид; ЦСА, циклоспорин А; КС, кортикостероид; ГКС, глюкокортикостероид; в/м, внутримышечно; в/в, внутривенно; МТС, метотрексат; п/к, подкожно; TNF, фактор некроза опухоли.

**Внимание:** будесонид только при средней или тяжелой болезни подвздошной и/или проксимального отдела ободочной кишки.



### 6.3 Хирургическое лечение

Пациентам с ВБК может потребоваться госпитализация для хирургического лечения или при рефракторной к лекарственным препаратам болезни — это составляет по меньшей мере половину всей стоимости лечения ВБК.

#### *Хирургия при БК*

- 70–75% пациентов с БК в определенный момент требуется хирургическое вмешательство для купирования симптомов при неэффективности лекарственной терапии, или для коррекции осложнений. В целом частота хирургических операций при БК уменьшается.
- Хирургическое вмешательство необходимо расценивать как альтернативу медикаментозной терапии в начале заболевания, ограниченного коротким отрезком дистального отдела подвздошной кишки [37].
- Хирургия редко бывает целительной при БК; часто после операции заболевание возвращается. Тем не менее, у некоторых пациентов с БК хирургическое лечение может привести к длительной ремиссии. После операции должен назначаться курс азатиоприна и метронидазола минимум на 3 месяца, что, как было доказано, уменьшает риск рецидива.
- Периоперационная смертность при лапароскопической илеоцекальной резекции подобна или меньше таковой при открытой хирургической операции по поводу БК. Восстановление при лапароскопическом методе наступает быстрее, хотя время операции больше [62].
- Баллонная дилатация может применяться у пациентов с единичной, короткой, прямой и доступной при колоноскопии стриктурой [37]. Необходимо убедиться, что при неудаче или осложнениях баллонной дилатации доступна абдоминальная хирургия [37].
- Хирургическими вариантами лечения являются:
  - Дренаж абсцессов
  - Сегментарная резекция
  - Щадящая кишечник стриктуропластика
  - Илеоректальный или илеоколональный анастомоз
  - Илеоколональная резекция [63]
  - Временная отводящая илеостома/колостома при тяжелой перианальной фистуле
  - Лапароскопическая илеоцекальная резекция [62]

#### *Хирургия при ЯК*

- 25–30% пациентам с ЯК может потребоваться хирургическое лечение, если медикаментозная терапия не полностью эффективна, или при наличии дисплазии.
- Хирургическими вариантами лечения являются:
  - Полная проктоколэктомия плюс постоянная илеостома.
  - Илеоанальный резервуар (ИРАА).
  - Сегментарная резекция может рассматриваться при локализованных новообразованиях у пожилых пациентов, или у пациентов с большим количеством сопутствующих заболеваний.

## Хирургия и медикаментозное лечение

### Кортикостероиды:

- Доза должна быть постепенно снижена для предотвращения хирургических осложнений.
- Все пациенты, которым проводится илеальная или илеоцекальная резекция с первичным анастомозом с БК должны получать метронидазол минимум 3 месяца после операции.

### Азатиоприн:

- Нет повышенного периоперационного риска.
- Азатиоприн и меркаптопурин уменьшают необходимость хирургического вмешательства при БК на 40%. Тем не менее, даже при лечении этими препаратами, приблизительно 20% пациентам через 5 лет после установления диагноза требуется проведение хирургической операции [64].
- Прием азатиоприна или меркаптопурина необходим для поддержания ремиссии у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами [37]. Через 6 месяцев после операции необходимо проведение колоноскопии для усиления терапии на основании шкалы Rutgeerts [61,65].

### Периоперативная анти-TNF- $\alpha$ терапия инфликсимабом, адалимумабом или цертолизумабом:

- При остром тяжелом колите существует повышенный риск проведения срочной колэктомии.
- При БК такого повышенного риска нет.
- Дооперационный прием инфликсимаба повышает частоту ранних послеоперационных осложнений, в частности инфекции, у пациентов с БК. Тем не менее, эти результаты нуждаются в тщательной интерпретации [66].
- Послеоперационная поддерживающая терапия 6-МП/АЗА при БК уменьшает частоту и тяжесть рецидивов. Лучшие данные в качестве поддерживающего препарата у метронидазола — он не дорог и может использоваться в условиях низких ресурсов (хотя и ограничен развитием дисгевзии и неврологических побочными эффектами). По контрасту, данные по 5-АСК неубедительны и препараты стоят дороже, хотя и гораздо лучше переносимы, чем метронидазол.
- Пациентам необходимо подчеркивать важность прекращения курения — это единственный наиболее эффективный подход для пациентов для уменьшения числа рецидивов при БК.
- Для поддерживающей терапии при ремиссии БК после хирургического лечения не назначается будесонид и энтеральное питание [37].

## 6.4 Другие варианты ведения

- Пациентами с БК или ЯК часто используется марихуана. Хотя это звучит странно, она может уменьшить симптоматику; однако, контролируемых исследований не проводилось. Результаты маленького исследования в Израиле позволяют предположить наличие определенного эффекта.
- Многие пациенты через некоторое время прекращают терапию и остаются в состоянии полной ремиссии в течение длительного периода. Исследователи в Манитобе, Канада, показали, что через 5 лет болезни до 50% пациентов

могут не использовать никакие назначенные специфично для их ВБК препараты. Многие из них находятся в ремиссии и не нуждаются в терапии.

- Адсорбционное переливание гранулоцитов и моноцитов (Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GMAA)) – безопасный и эффективный метод лечения ЯК по сравнению с кортикостероидной терапией. Отношение шансов (ОШ) 2.23 в пользу GMAA для эффективности и 0.24 в пользу GMAA для побочных эффектов. Наиболее частыми побочными эффектами упоминаются головная боль и покраснение лица. Ни один из пациентов лечение не прекратил [67].

## 7 Каскады для ведения ВБК

### 7.1 Каскад 2 — ведение ЯК

#### *Доступны ограниченные ресурсы*

1. В эндемичных областях и при ограниченной возможности диагностики должен проводиться курс антиамебной терапии.
2. Сульфасалазин (менее дорогой) для всех умеренных и средних колитов и для поддержания ремиссии. Доступны различные лекарственные наименования, включая Asacol 800 мг, Lialda (США), Mezavant (Европа) таблетки 1200 мг и Pentasa пакетики по 2 грамма. Такие большие ежедневные дозы могут обеспечить лучший эффект без побочных действий сульфогруппы.
3. Клизмы с кортикостероидами (особенно пенные, которые лучше, чем жидкостные удерживаются при заболевании дистальных отделов ободочной кишки). Кортикостероидные клизмы могут изготавливаться из локально доступных компонентов, иногда по меньшей стоимости.
4. Оральный преднизон при заболевании от умеренной тяжелой степени (острое тяжелое заболевание требует назначения внутривенных кортикостероидов).
5. Если острый тяжелый колит не отвечает на внутривенное введение кортикостероидов, или пациент имеет хроническую кортикостероид резистентность, или кортикостероид зависимый колит, должен рассматриваться вопрос о колэктомии. Это решение в отношении пациентов с острым тяжелым язвенным колитом должно приниматься быстро. На 3-й день внутривенного введения кортикостероидов могут быть применены либо Оксфордские, либо Шведские прогностические факторы результата лечения.
6. У пациентов с рефрактерной болезнью должны активно исследоваться ЦМВ и *C. difficile*.
7. Азатиоприн при кортикостероидной зависимости. Если азатиоприн недоступен, или имеется его непереносимость, рассматривается назначение метотрексата, но при ЯК это не доказано.

### *Доступны средние ресурсы*

1. Для умеренных и средних колитов может быть использован сульфасалазин.
2. Asacol 800 мг, Lialda/Mezavant таблетки 1200 мг и Pentasa в пакетиках по 2 гр сейчас доступны и могут способствовать лучшему результату без побочных эффектов сульфогруппы.
3. Клизмы с 5-АСК или свечи при заболевании дистальных отделов кишки. Они могут использоваться для поддержания ремиссии при заболевании дистальных отделов вместо оральных 5-АСК. Также вариантом являются стероидные клизмы, но обычно не в качестве поддерживающей терапии.
4. Комбинированная терапия оральными и ректальными 5-АСК может быть более эффективной при активном дистальном заболевании, или даже при активном панколите.
5. Если при ремиссии 5-АСК не используется в качестве поддерживающей терапии, можно применять азатиоприн или 6-МП/АЗА; если азатиоприн не дал эффекта, можно рассмотреть вопрос о назначении анти-TNF или ведолизумаба.
6. Если доступны биологические препараты, тогда, в зависимости от тяжести болезни, их использование может быть показано вместо пробной монотерапии иммуномодуляторами.

### *Доступны обширные ресурсы*

1. Пациентам с острым тяжелым колитом может быть назначен циклоспорин.
2. При остром тяжелом колите, или при умеренно тяжелом кортикостероидозависимом или кортикостероидорезистентном колите может быть назначен инфликсимаб, а также адалимумаб.
3. В/в инфликсимаб, в/в ведолизумаб или Humira (адалимумаб) или голимумаб подкожно – варианты для амбулаторных пациентов со средней или тяжелой болезнью.
4. Азатиоприн или 6-МП — рассматривается в случае неэффективности азатиоприна, анти-TNF или ведолизумаба.

## **7.2 Каскад 3 — ведение БК**

### *Доступны ограниченные ресурсы*

1. В эндемичных областях и при ограниченной возможности диагностики должен проводиться курс антиамебной терапии.
2. В эндемичных для ТБ областях, пробная противотуберкулезная терапия на 2–3 месяца для определения ответа.
3. Сульфасалазин (менее дорогой) для всех умеренных и средних колитов и для поддержания ремиссии.
4. Клизмы с кортикостероидами при заболевании дистальных отделов ободочной кишки. Кортикостероидные клизмы могут изготавливаться из локально доступных компонентов, иногда по меньшей стоимости.

5. Пробная терапия метронидазолом при подвздошно-ободочной или ободочной локализации болезни.
6. Оральный преднизон для средней или тяжелой степени заболевания.
7. Если поражен короткий отрезок тонкого кишечника, может рассматриваться хирургическое лечение.
8. Азатиоприн или метотрексат.
9. Метронидазол для короткой (3 месяца) послеоперационной поддерживающей терапии после резекции подвздошной кишки с наложением первичного илеоколонического анастомоза.

#### *Доступны средние ресурсы*

1. Лечение ТБ и паразитарной инфекции сразу после выявления.
2. Сульфасалазин при умеренной и средней активности БК ободочной кишки.
3. При умеренном илеальном или илеоколоническом (восходящая ободочная кишка) заболевании может быть назначен будесонид.
4. Если ремиссия не сохраняется после курса кортикостероидов, если при плохих прогностических показателях БК, должен быть назначен азатиоприн (или 6-МП/АЗА); в случае его неэффективности рассматривается метотрексат. Также возможно применение анти-TNF вместо АЗА/6-МП или МТС. Эти виды терапии могут быть оптимизированы при их комбинации (что доказано для АЗА/6-МП + инфликсимаб).
5. Терапевтическое наблюдение за уровнями препарата и антител при лечении средствами анти-TNF может скорректировать проводимое лечение, особенно в условиях вторичной потери ответа, или при желании пациента сократить дозу принимаемого лекарства при длительной ремиссии.

#### *Доступны обширные ресурсы*

1. При средней или тяжелой форме кортикостероидозависимого или кортикостероидорезистентного заболевания могут быть назначены инфликсимаб или адалимумаб или цертолизумаб.
2. Такие иммуносупрессорные препараты, как 6-МП или АЗА, также могут в значительной степени способствовать лечению фистул при БК. Эти препараты доказали возможность усиливать эффект инфликсимаба и могут использоваться одновременно с другими анти-TNF препаратами, уменьшая их иммуногенность.
3. Ведолизумаб может применяться при обострении и неэффективности анти-TNF препаратов.
4. Терапевтическое лекарственное наблюдение при применении биологических препаратов, как отмечено выше.

### 7.3 Каскад 4 — перианальные фистулы

#### *Доступны ограниченные ресурсы*

1. Метронидазол.
2. Хирургическое лечение при наличии абсцесса.
3. Ципрофлоксацин.
4. Комбинация метронидазола и ципрофлоксацина. Эти антибиотики могут применяться попеременно в качестве поддерживающей терапии закрытия фистулы, если переносимы в течение длительного времени.
5. Хирургия — должна рассматриваться на ранних стадиях и в случае необходимости длительной поддерживающей терапии антибиотиками.
6. Комбинированное медикаментозное и хирургическое лечение обеспечивает лучший результат.

#### *Доступны средние ресурсы*

1. Метронидазол.
2. Хирургическое лечение при наличии абсцесса.
3. Ципрофлоксацин.
4. Комбинация метронидазола и ципрофлоксацина. Эти антибиотики могут применяться попеременно в качестве поддерживающей терапии закрытия фистулы, если переносимы в течение длительного времени.
5. Хирургия — должна рассматриваться на ранних стадиях и в случае необходимости длительной поддерживающей терапии антибиотиками.
6. АЗА/6-МП как поддерживающая терапия при закрытии фистулы (количество длительных закрытий невелико).

#### *Доступны обширные ресурсы*

1. Метронидазол.
2. Хирургическое лечение при наличии абсцесса (обследование под анестезией и установкой дренажа).
3. Ципрофлоксацин.
4. Комбинация метронидазола и ципрофлоксацина. Эти антибиотики могут применяться в качестве поддерживающей терапии закрытия фистулы, если переносимы в течение длительного времени.
5. Хирургия — должна рассматриваться на ранних стадиях и в случае необходимости длительной поддерживающей терапии антибиотиками, особенно если имеется простая фистула.
6. АЗА/6-МП как поддерживающая терапия при закрытии фистулы.
7. Инфликсимаб.

8. Адалimumаб при неэффективности инфликсимаба, или как первичная альтернатива инфликсимабу.
9. Хирургическое лечение сложных фистул.

---

## 8 Ссылки

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46–54.e42; quiz e30.
2. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR de C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2009;46:20–5.
3. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013;145:158–65.
4. Gearry RB, Richardson A, Frampton CMA, Collett JA, Burt MJ, Chapman BA, et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:936–43.
5. Wilson J, Hair C, Knight R, Catto-Smith A, Bell S, Kamm M, et al. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1550–6.
6. Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Hibi T, Watanabe M, Takebayashi T. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol* 2009;44:659–65.
7. Sood A, Amre D, Midha V, Sharma S, Sood N, Thara A, et al. Low hygiene and exposure to infections may be associated with increased risk for ulcerative colitis in a North Indian population. *Ann Gastroenterol* 2014;27:219–23.
8. Pugazhendhi S, Sahu MK, Subramanian V, Pulimood A, Ramakrishna BS. Environmental factors associated with Crohn's disease in India. *Indian J Gastroenterol* 2011;30:264–9.
9. Ng SC, Leung WK, Li MK, Leung CM, Hui YT, Ng CKM, et al. Su1303: Prevalence and disease characteristics of inflammatory bowel disease (IBD) in Chinese: results from a nationwide population-based registry [abstract]. *Gastroenterology* 2015;148(4):S-467.
10. Ng SC. Emerging leadership lecture: Inflammatory bowel disease in Asia: emergence of a “Western” disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:440–5.
11. Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FKL, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1266–80.
12. Park SJ, Kim WH, Cheon JH. Clinical characteristics and treatment of inflammatory bowel disease: a comparison of Eastern and Western perspectives. *World J Gastroenterol* 2014;20:11525–37.
13. Brant SR. Promises, delivery, and challenges of inflammatory bowel disease risk gene discovery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:22–6.
14. Juyal G, Amre D, Midha V, Sood A, Seidman E, Thelma BK. Evidence of allelic heterogeneity for associations between the *NOD2/CARD15* gene and ulcerative colitis among North Indians. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1325–32.
15. Ng SC, Tsoi KKF, Kamm MA, Xia B, Wu J, Chan FKL, et al. Genetics of inflammatory bowel disease in Asia: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1164–76.
16. Israeli E, Ryan JD, Shafer LA, Bernstein CN. Younger age at diagnosis is associated with panenteric, but not more aggressive, Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:72–9.e1.
17. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:645–59.

18. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012;143:375–81.e1; quiz e13–4.
19. Nguyen GC, Bressler B. A tale of two cohorts: are we overestimating the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease? *Gastroenterology* 2012;143:288–90.
20. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1407–15.
21. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443–68.
22. Ng SC, Hirai HW, Tsoi KKF, Wong SH, Chan FKL, Sung JJY, et al. Systematic review with meta-analysis: accuracy of interferon-gamma releasing assay and anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease in Asians. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1664–70.
23. Wong SH, Ip M, Tang W, Lin Z, Kee C, Hung E, et al. Performance of interferon-gamma release assay for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2067–72.
24. Amarapurkar DN, Patel ND, Rane PS. Diagnosis of Crohn's disease in India where tuberculosis is widely prevalent. *World J Gastroenterol* 2008;14:741–6.
25. Bae JH, Park SH, Lee H, Lee HJ, Soh JS, Lee S, et al. Su1190: Development of a score for differential diagnosis between intestinal tuberculosis and Crohn's disease: a prospective study [abstract]. *Gastroenterology* 2015;148(4):S-432.
26. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015;81:489–501.e26.
27. Mohammed N, Kant P, Abid F, Rotimi O, Prasad P, Hamlin JP, et al. 446: High definition white light endoscopy (HDWLE) versus high definition with chromoendoscopy (HDCE) in the detection of dysplasia in long standing ulcerative colitis: a randomized controlled trial [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2015;81(5):AB148.
28. Iacucci M, Gasia MF, Urbanski SJ, Parham M, Kaplan G, Panaccione R, et al. 327: A randomized comparison of high definition colonoscopy alone with high definition dye spraying and electronic virtual chromoendoscopy using iSCAN for detection of colonic dysplastic lesions during IBD surveillance colonoscopy [abstract]. *Gastroenterology* 2015;148(4):S-74.
29. Tontini GE, Vecchi M, Neurath MF, Neumann H. Advanced endoscopic imaging techniques in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:261–9.
30. Kiesslich R, Neurath MF. Chromoendoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:291–302.
31. Dong J, Wang H, Zhao J, Zhu W, Zhang L, Gong J, et al. Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol* 2014;24:26–33.
32. Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Hu J. Is magnetic resonance imaging a reliable diagnostic tool in the evaluation of active Crohn's disease in the small bowel? *J Clin Gastroenterol* 2013;47:328–38.
33. Giles E, Barclay AR, Chippington S, Wilson DC. Systematic review: MRI enterography for assessment of small bowel involvement in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1121–31.
34. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:795–806.



35. Samaan MA, Mosli MH, Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens GR, Dubcenco E, et al. A systematic review of the measurement of endoscopic healing in ulcerative colitis clinical trials: recommendations and implications for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1465–71.
36. Geary RB, Irving PM, Barrett JS, Nathan DM, Shepherd SJ, Gibson PR. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease—a pilot study. *J Crohns Colitis* 2009;3:8–14.
37. Mayberry JF, Lobo A, Ford AC, Thomas A. NICE clinical guideline (CG152): the management of Crohn's disease in adults, children and young people. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:195–203.
38. Wedlake L, Slack N, Andreyev HJN, Whelan K. Fiber in the treatment and maintenance of inflammatory bowel disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:576–86.
39. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:167–76; author reply 177.
40. Irving PM, Geary RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:313–29.
41. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- $\alpha$  biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145:1464–78.e1–5.
42. Gardiner SJ, Geary RB, Begg EJ, Zhang M, Barclay ML. Thiopurine dose in intermediate and normal metabolizers of thiopurine methyltransferase may differ three-fold. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:654–60; quiz 604.
43. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:459–77.
44. Fries W, Cottone M, Cascio A. Systematic review: macrophage activation syndrome in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1033–45.
45. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1255–62.
46. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:836–41.
47. Feagan BG, McDonald JWD, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:681–8.e1.
48. Valentino PL, Church PC, Shah PS, Beyene J, Griffiths AM, Feldman BM, et al. Hepatotoxicity caused by methotrexate therapy in children with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:47–59.
49. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos K, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. 745 Methotrexate for corticosteroid-dependent ulcerative colitis: results of a placebo randomized controlled trial [abstract]. *Gastroenterology* 2015;148(4):S-140.
50. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:704–11.
51. O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1–6.
52. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Safety review update on reports of hepatosplenic T-Cell lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor

- necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. Silver Spring, MD; 2011. Accessed October 24, 2015. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm>.
53. Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcão J, Sousa R, Vaz-Carneiro A. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2098–110.
  54. Zhang D, Xiong B, Li X, Xu T, Yu M. Meta-analysis: serious adverse events in Crohn's disease patients treated with TNF-alpha inhibitors. *Hepatology* 2013;60:1333–42.
  55. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1268–76.
  56. Da W, Zhu J, Wang L, Lu Y. Adalimumab for Crohn's disease after infliximab treatment failure: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:885–91.
  57. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:660–71.
  58. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1349–62.
  59. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1202–9, 1209.e1.
  60. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:21–35.
  61. Leake I. IBD: Strategic management of postoperative Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:64.
  62. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Grandrath FA. Is laparoscopic ileocecal resection a safe option for Crohn's disease? Best evidence topic. *Int J Surg* 2014;12:22–5.
  63. He X, Chen Z, Huang J, Lian L, Rouniyar S, Wu X, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be better than handsewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2014;59:1544–51.
  64. Chatu S, Subramanian V, Saxena S, Pollok RCG. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:23–34; quiz 35.
  65. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015;385:1406–17.
  66. Yang ZP, Hong L, Wu Q, Wu KC, Fan DM. Preoperative infliximab use and postoperative complications in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2014;12:224–30.
  67. Yoshino T, Nakase H, Minami N, Yamada S, Matsuura M, Yazumi S, et al. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2014;46:219–26.