



Практическая гастроэнтерология

И.Л. Халиф, Е.А. Белоусова

Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах

Подготовлено по материалам
Российских рекомендаций
по диагностике и лечению
взрослых пациентов с болезнью
Крона и язвенным колитом

Пособие для врачей

Москва
2014

И. Л. Халиф, Е. А. Белоусова

**Консервативная терапия
воспалительных заболеваний
кишечника в схемах**

*Подготовлено по материалам Российских рекоменда-
ций по диагностике и лечению взрослых пациентов
с болезнью Крона и язвенным колитом*

Пособие для врачей

Москва
2014

УДК 616.34-002-039.73

ББК 54.13-5

A23

Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах : пособие для врачей / И. Л. Халиф, Е. А. Белоусова. - М. : Форте принт, 2014. - 40 с. : ил., табл.

ISBN 978-5-905757-41-9

В данном кратком пособии приведены цитаты из Российских рекомендаций по консервативному лечению воспалительных заболеваний кишечника. Авторы постарались отразить рекомендации в виде алгоритмичных схем, удобных для повседневного использования, а также дали рекомендации на основе своего клинического опыта и данных научных исследований.

Халиф Игорь Львович – руководитель отдела по изучению воспалительных заболеваний кишечника ГНЦ Колопроктологии, доктор медицинских наук, профессор. Сопредседатель Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России. Тел.: 8 (499) 199–95–58. Адрес: 123423, Москва, ул. Саляма Адила, д. 2. Электронная почта: ikhalif@yandex.ru.

Белоусова Елена Александровна – руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФУВ МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, главный гастроэнтеролог Московской области, доктор медицинских наук, профессор. Сопредседатель Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России. Электронная почта: eabelous@yandex.ru.

Рецензенты:

Ирина Дмитриевна Лоранская – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ГБОУ ДПО Российской медицинской академии постдипломного образования Минздрава России

Парфенов Асфольд Иванович – профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела патологии кишечника Московского клинического научно-практического центра ГБУЗ «Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗМ», заслуженный врач РФ, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России

УДК 616.34-002-039.73

ББК 54.13-5

ISBN 978-5-905757-41-9

СОДЕРЖАНИЕ

От авторов	4
Консервативное лечение язвенного колита	5
Консервативное лечение болезни Крона	16
Приложение 1	32
Приложение 2	32
Список литературы	33

От авторов

В 2013 году в России экспертной комиссией Российской Гастроэнтерологической Ассоциации, Ассоциацией колопроктологов России и Общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России разработаны рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита и болезни Крона. Рекомендации по диагностике и лечению больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) являются руководством для практических врачей, осуществляющих диагностику и лечение таких пациентов. Рекомендации составлены на основании данных литературы, Европейских доказательных консенсусов по диагностике и лечению ВЗК, представленных Европейской организацией по изучению язвенного колита и болезни Крона. Рекомендации включают в себя следующие разделы: определение и классификация ЯК и БК, диагностика, консервативное и хирургическое лечение.

Рекомендации были опубликованы в «Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» и в журнале «Колопроктология»¹. Полный текст доступен на сайтах Российской гастроэнтерологической ассоциации² и ГНЦ колопроктологии³.

При подготовке данного пособия мы сфокусировались только на одном аспекте: консервативной терапии ВЗК. Мы постарались перевести разделы по лечению из текстовой формы в схематичные алгоритмы, удобные для повседневного использования.

Понятно, что в ряде случаев не удалось полностью вместить достаточно объемный текст в небольшую схему, поэтому к каждой схеме приложена сокращенная цитата из вышеозначенных рекомендаций. Также к каждой схеме мы приложили раздел «Комментарии авторов». В них мы попытались суммировать данные научных исследований и нашего собственного клинического опыта по вопросам: какой препарат лучше выбрать в конкретном случае, в каком случае можно увеличить или уменьшить предписанную в рекомендациях дозу, а также по некоторым другим практическим аспектам терапии.

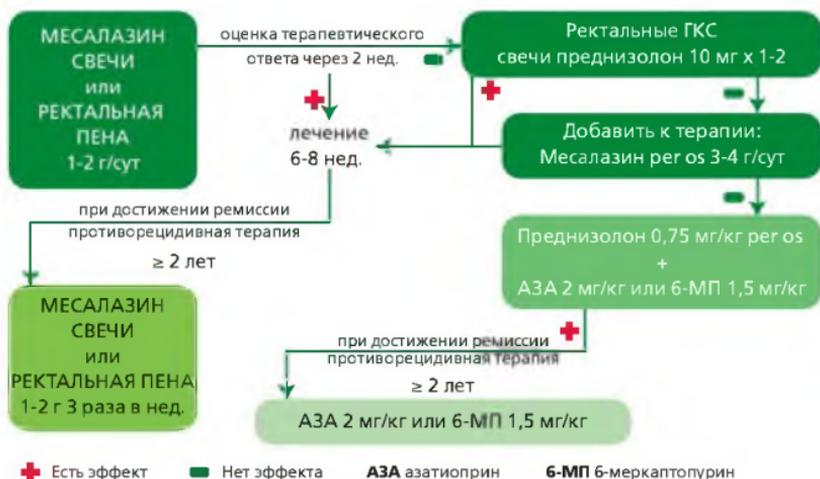
Безусловно, это пособие не заменяет полного текста рекомендаций, мы настоятельно рекомендуем прочитать их в первоисточнике и использовать в клинической практике. Но мы надеемся, что этот мини-справочник будет удобен в качестве карманного пособия и своеобразной памятки.

Искренне ваши,
авторы

Консервативное лечение язвенного колита

Проктит

Легкая и среднетяжелая атака



Терапия заключается в назначении суппозиторий с месалазином (1–2 г/сут) или ректальной пены месалазина (1–2 г/сут)⁴. Оценка терапевтического ответа производится в течение 2 недель (УД1b, СР А)⁵. При ответе терапия в указанных дозах пролонгируется до 6–8 недель.

При неэффективности лечения эффективно подключение ректальных форм ГКС (суппозиторий с преднизолоном 10 мг x 1–2 раза в сутки) (УД5, СР D)⁶. **При достижении ремиссии** проводится поддерживающая терапия – местное введение месалазина (свечи или ректальная пена) 1–2 г x 3 раза в неделю в виде монотерапии (не менее 2 лет) (УД1b, СР А)⁷.

При неэффективности к лечению следует подключить пероральные формы месалазина в дозе 3–4 г/сут (УД1b, СР В)⁸. При отсутствии эффекта показано назначение системных кортикостероидов (преднизолон 0,75 мг/кг) в комбинации с азатиоприном (АЗА) 2 мг/кг или 6-меркаптопурином (6-МП) 1,5 мг/кг (УД4, СР С). Местная терапия (свечи с преднизолоном 10 мг x 1–2 раза в сутки) может быть продолжена.

При достижении ремиссии, индуцированной при помощи ГКС, поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА 2 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг не менее 2 лет.

Комментарии авторов:

- *В период обострения в случае применения суппозиторий по 1 г месалазина (Салофальк, Пентаса) достаточно однократного суточного введения, суппозитории по 500 мг (Салофальк) рекомендуется разбивать на 2–3 суточных приема*
- *В период ремиссии суппозитории по 1 г месалазина (Салофальк, Пентаса) используются через день однократно в сутки или ежедневно. Однократный прием позволяет пациенту более четко соблюдать комплаенс. Также может быть рекомендовано однократное ежедневное использование суппозиторий по 500 мг (Салофальк).*
- *Применение ректальной пены месалазина (Салофальк) в период обострения может быть как однократным (2 впрыска за 1 раз), так и разнесено на 2 приема (по 1 впрыску 1 г утром и вечером). В период ремиссии достаточно 1 впрыска по 1 г ежедневно или через день.*

Консервативное лечение язвенного колита Проктит Тяжелая атака (редко)



Лечение атаки заключается в назначении системных ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг преднизолона в комбинации с местной терапией месалазином или преднизолоном (суппозитории, ректальная пена) (УД5, СР D). **При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится** местными препаратами месалазина (суппозитории, ректальная пена) 1–2 г x 3 раза в неделю в виде монотерапии или в комбинации с пероральным месалазином 1,5–2 г – не менее 2 лет (УД1b, СР A). **При рецидиве**, требующем повторного назначения ГКС дополнительно назначается АЗА 2 мг/кг (или 6-МП 1,5 мг/кг) и дальнейшая поддерживающая терапия проводится иммуносупрессорами (АЗА или 6-МП) не менее 2 лет (УД5, СР D).

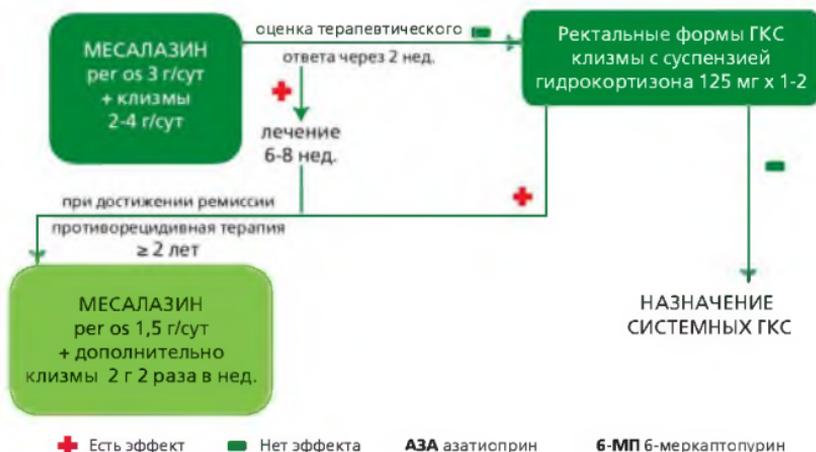
Комментарии авторов:

- В период ремиссии суппозитории по 1 г месалазина (Салофальк, Пентаса) используются через день однократно в сутки или ежедневно. Однократное использование позволяет пациенту более четко соблюдать комплаенс⁹. Также может быть рекомендовано однократное использование суппозитория по 500 мг (Салофальк).
- В период ремиссии достаточно 1 впрыска ректальной пены месалазина (Салофальк) по 1 г ежедневно или через день.

Консервативное лечение язвенного колита

Левосторонний и тотальный колит

Легкая атака



Первая атака или рецидив требуют назначения месалазина внутрь 3 г/сут (или сульфасалазин 4 г/сут) в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности). (УД1а, СР А)^{10,11,12}. Терапевтический ответ оценивается в течение 2 недель. При ответе терапия продолжается до 6–8 недель. **При отсутствии эффекта от местных и пероральных препаратов 5-АСК** целесообразно подключение ректальных форм ГКС (клизмы с суспензией гидрокортизона 125 мг х 1–2 раза в сутки) (УД1а, СР А). Отсутствие ответа на терапию пероральной 5-АСК в сочетании с местным лечением, как правило, является показанием к назначению системных ГКС (см. ниже).

При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится при помощи перорального месалазина 1,5 г/сут¹³. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г 2 раза в неделю (т. н. «терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии (УД1b, СР А). Допустимо назначение сульфасалазина (3 г) вместо месалазина (УД1b, СР А).

Комментарии авторов:

- В период обострения могут быть использованы разные формы перорального месалазина:
 - гранулы Салофалька в дозе 3 г в сутки однократно или на три приема,

- таблетки Салофалька – 3 г только на три приема,
 - таблетки Пентаса – 3–4 г на два-три приема (рекомендуется применение максимальной дозы в связи с потерями 30–50 % месалазина в тонкой кишке),
 - таблетки Мезаванта однократно (стартовая доза может быть уменьшена до 2,4 г, при неэффективности – повышена до 3,6–4,8 г).
- При левостороннем колите при использовании гранул Салофалька более эффективным является однократный прием, при тотальном колите однократный и трехкратный прием равноэффективны.
 - Хотя все препараты месалазина позволяют достичь ремиссии, время до наступления улучшения может существенно отличаться. Наиболее быстрый эффект при язвенном колите достигается при использовании гранул Салофальк – прекращение ректального кровотечения достигается уже на 11–12 день (см. Приложение 1). Добавление ректальных форм месалазина позволяет еще более сократить срок до наступления улучшения. Такие отличия в скорости наступления эффекта обусловлены разным профилем высвобождения месалазина у разных препаратов (см. Приложение 2).
 - В период ремиссии для улучшения комплаенса пациентов рекомендовано использовать препараты месалазина с возможностью однократного приема (гранулы Салофалька и Мезаванта). Доза гранул Салофалька является минимальной – 1,5 г в сутки. При использовании Мезаванта минимально возможная доза согласно инструкции и клиническим исследованиям – 2,4 г (по использованию более низкой дозы Мезаванта 1,2 г не было рандомизированных клинических исследований).
 - Вместо назначения клизм с месалазином (Салофальк) может быть использована ректальная пена (Салофальк), особенно для больных, у которых возникают проблемы с удержанием клизм. В период обострения ректальная пена может назначаться однократно (2 впрыска по 1 г) или двукратно (1 впрыск по 1 г утром и вечером). В период ремиссии для терапии «выходного дня» доза ректальной пены может быть сокращена вдвое за счет высоких адгезивных свойств (1 впрыск по 1 г однократно в субботу и воскресенье, альтернатива – по 1 впрыску через день)

Консервативное лечение язвенного колита

Левосторонний и тотальный колит

Среднетяжелая атака



При первой атаке или рецидиве необходимо назначение месалазина в таблетках 4–5 г/сут в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности)¹⁵ (УД1а, СР А). Терапевтический ответ оценивается в течение 2 недель. При ответе терапия пролонгируется до 6–8 недель. **При достижении ремиссии** проводится поддерживающая терапия месалазином 1,5–2 г/сут внутрь + месалазин в клизмах по 2 г 2 раза в неделю (УД1b, СР А)¹⁶. Допустимо назначение сульфасалазина 3 г/сут вместо месалазина (УД1b, СР А)¹⁷.

При отсутствии эффекта от 5-АСК показано назначение системных стероидов в дозе, эквивалентной 1 мг/кг преднизолона в сочетании с АЗА 2 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг (УД1b, СР С). **При достижении ремиссии дальнейшая поддерживающая терапия** проводится при помощи АЗА 2 мг/кг/сут или 6-МП 1,5 мг/кг не менее 2 лет (УД1а, СР А)¹⁸.

При отсутствии эффекта от системных стероидов в течение 4 недель показано проведение биологической терапии (инфликсимаб 5 мг/кг на 0, 2, 6 неделях) в сочетании с АЗА 2 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг (УД1а, СР А). **Поддерживающая терапия** проводится при помощи АЗА (или 6-МП) в сочетании с введениями ин-

фликсимаба каждые 8 недель (УД1 b, CP A) в течение не менее 1 года¹⁹. При невозможности пролонгированного использования инфликсимаба, поддерживающая терапия проводится только тиопуринами, в случае непереносимости тиопуринов – инфликсимабом в виде монотерапии (УД5, CP D).

Комментарии авторов:

- *В период обострения могут быть использованы разные формы перорального месалазина:*
 - гранулы Салофалька в дозе 3 г в сутки однократно или на три приема (повышение дозы гранул выше 3 г не повышает эффективности терапии, что доказано клиническими исследованиями²⁰),
 - таблетки Салофалька – 4–4,5 в два-три приема,
 - таблетки Пентаса 4 г на два-три приема (рекомендуется применение максимальной дозы в связи с потерями 30–50 % месалазина в тонкой кишке),
 - таблетки Мезаванта однократно в дозе 2,4–4,8 г в сутки в зависимости от эндоскопической активности.
- *При левостороннем колите при использовании гранул Салофалька более эффективным является однократный прием, при тотальном колите однократный и трехкратный прием равноэффективны¹⁴.*
- *Хотя все препараты месалазина позволяют достичь ремиссии, время до наступления улучшения может существенно отличаться. Наиболее быстрый эффект при язвенном колите достигается при использовании гранул Салофалька – прекращение ректального кровотечения достигается уже на 11–12 день (см. Приложение 1). Добавление ректальных форм месалазина позволяет еще более сократить срок до наступления улучшения. Такие отличия в скорости наступления эффекта обусловлены разным профилем высвобождения месалазина у разных препаратов (см. Приложение 2).*
- *В период ремиссии для улучшения комплаентности пациентов рекомендовано использовать препараты месалазина с возможностью однократного приема (гранулы Салофалька и Мезаванта). Доза гранул Са-*

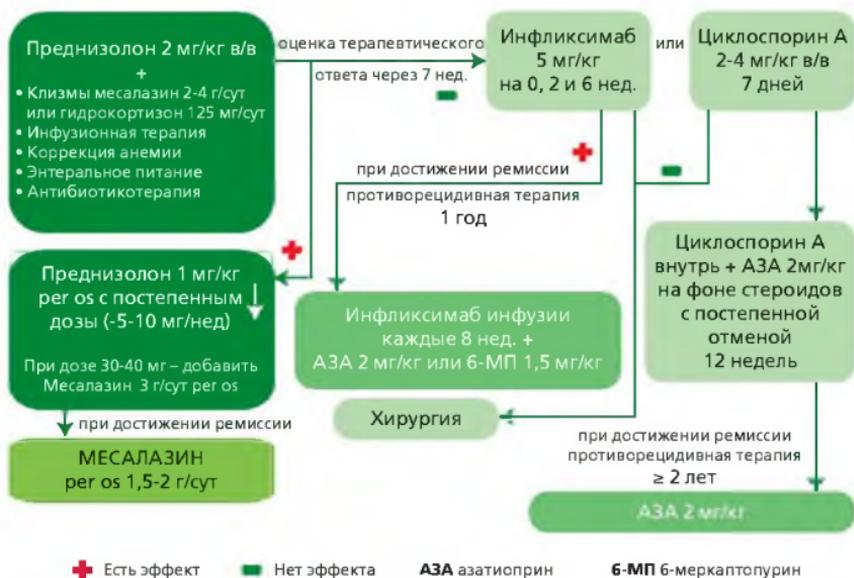
лофалька является минимальной – 1,5 г в сутки. При использовании Мезаванта минимально рекомендуемая доза согласно инструкции и клиническим исследованиям – 2,4 г (по использованию более низкой дозы Мезаванта 1,2 г не было рандомизированных клинических исследований). Рекомендованная доза препарата Пентаса для поддержки ремиссии – не менее 2 г в сутки.

- При проктосигмоидите вместо клизм с месалазином (Салофальк) может быть использована ректальная пена (Салофальк), особенно для больных, у которых возникают проблемы с удержанием клизм. В период обострения ректальная пена может назначаться однократно (2 впрыска по 1 г) или двукратно (1 впрыск по 1 г утром и вечером). В период ремиссии для терапии «выходного дня» доза ректальной пены может быть сокращена вдвое за счет высоких адгезивных свойств (1 впрыск по 1 г однократно в субботу и воскресенье, альтернатива – по 1 впрыску через день).

Консервативное лечение язвенного колита

Левосторонний и тотальный колит

Тяжелая атака



При тяжелой обострении заболевания, сопровождающемся диареей более 5 раз в сутки, тахикардией свыше 90 ударов в минуту, повышением температуры тела свыше 37,8 °С, анемией менее 105 г/л, больной ЯК должен быть госпитализирован в многопрофильный стационар с последующим обязательным наблюдением специалистом-гастроэнтерологом и специалистом-колопроктологом (УД 5, СР D).

При тяжелой атаке ЯК необходимо проведение следующих мероприятий:

- Внутривенное введение ГКС: преднизолон 2 мг/кг/сут;
- Местная терапия клизмами с месалазином 2–4 г в сутки или гидрокортизоном 125 мг/сут;
- Инфузионная терапия: коррекция белково-электролитных нарушений, дезинтоксикация (гипокалиемия и гипомагниемия повышают риск токсической дилатации ободочной кишки);
- Коррекция анемии (гемотрансфузии при анемии ниже 80 г/л, далее – терапия препаратами железа, предпочтительно – парентерально);

- Эндоскопическое исследование толстой кишки при поступлении больного следует выполнять без подготовки, поскольку ее проведение повышает риск токсической дилатации;
- Подключение дополнительного энтерального питания у истощенных пациентов. Полностью парентеральное питание и/или временное ограничение приема пищи внутрь нецелесообразно²¹;
- При наличии лихорадки или подозрении на кишечную инфекцию – назначение антибиотиков (УД 5, СР D):
 - 1 линия – метронидазол 1,5 г/сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10–14 дней;
 - 2 линия – цефалоспорины в/в 7–10 дней^{22,23}.

Продолжение гормональной терапии более 7 дней при отсутствии эффекта нецелесообразно.

При клиническом ответе через 7 дней показан перевод пациента на прием ГКС внутрь: преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг с последующим снижением до полной отмены по 5–10 мг преднизолона или 4–8 мг метилпреднизолона в неделю (в течение первых 5–7 дней комбинировать с дополнительным в/в введением преднизолона 50 мг/сут.) (УД2b, СР B). Следует помнить, что суммарная продолжительность курса ГКС не должна превышать 12 недель. При снижении дозы стероидов до 30–40 мг в качестве поддерживающей терапии следует подключить месалазин в дозе 3 г. При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится при помощи 1,5–2 г перорального месалазина в течение 2 лет. Допустимо назначение сульфасалазина 3 г вместо месалазина (УД1b, СР A).

При отсутствии эффекта от стероидной терапии через 7 дней показана терапия «второй линии», которая включает следующие варианты лечения:

- Биологическая терапия инфликсимабом 5 мг/кг (введения в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6 неделе) (УД1a, СР A)^{24,25} или
- Введение циклоспорина А в/в или внутрь 2–4 мг/кг в течение 7 дней с мониторингом показателей функции почек и определением концентрации препарата в крови (УД1a, СР A)^{26,27}.

При ответе на индукционный курс инфликсимаба дальнейшая поддерживающая терапия проводится с инфузиями каждые 8 недель в течение не менее чем 1 года (УД1b, СР А) в комбинации с АЗА 2 мг/кг (или 6-МП 1,5 мг/кг) (УД2а, СР В)^{28,29}.

При эффекте от терапии циклоспорином А через 7 дней необходимо перейти на прием АЗА 2 мг/кг в комбинации с пероральным циклоспорином (на фоне терапевтической дозы стероидов) с постепенной отменой стероидов в течение 12 недель. Поддерживающая терапия проводится пероральным циклоспорином в течение 3 месяцев до момента достижения терапевтической концентрации АЗА. Дальнейшую поддерживающую терапию проводят при помощи АЗА 2 мг/кг в течение не менее чем 2 лет (УД2b, СР В)³⁰.

При отсутствии ответа на 2-ю инфузию инфликсимаба или 7-дневную терапию циклоспорином А необходимо рассмотреть варианты хирургического лечения.

Консервативное лечение болезни Крона

Илеоцекальная локализация

Легкая атака



Терапия первой линии заключается в назначении будесонида (9 мг/сут в течение 8 недель, затем – снижение по 3 мг в неделю до полной отмены) (УД2а, СР В)^{31,32}. Возможно назначение месалазина (4 г/сут), однако, хотя мета-анализ 3 крупных исследований, посвященных эффективности месалазина в дозе 4 г/сут продемонстрировал статистически значимое превосходство препарата над плацебо, эти различия не имеют существенного значения для клинической практики, поскольку составили всего 18 баллов при оценке по шкале ИАБК³³. Таким образом, убедительных доказательств применения препаратов 5-АСК в качестве терапии первой линии не получено.

Терапевтический эффект (наличие клинической ремиссии, ИАБК ≤ 150) следует оценить через 2–4 недели. При наличии ремиссии на фоне монотерапии месалазином лечение пролонгируется до 8 недель. При индукции ремиссии при помощи будесонида терапия проводится по схеме: прием 9 мг/сут в течение 8 недель, затем снижение по 3 мг в неделю. Поддерживающая терапия проводится месалазином 4 г/сут (УД 5, СР D)³⁴. При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится как при среднетяжелой атаке БК.

Комментарии авторов:

- При болезни Крона пероральный будесонид (Буденофальк) в дозе 9 мг в сутки может применяться как однократно, так и по 3 мг на 3 приема³⁵;
- Пероральный будесонид (Буденофальк) может быть отменен сразу без постепенного снижения дозы, т. к. нет подавления выработки собственного кортизола³⁶;
- Единственное клиническое исследование, проведенное в 2012 году, показало, что таблетки Салофалька в дозе 4,5 г в сутки не уступают по эффективности будесониду при болезни Крона легкого течения илеоцекальной локализации³⁷. Для других препаратов месалазина доказательная база отсутствует.

Консервативное лечение болезни Крона

Илеоцекальная локализация

Среднетяжелая атака



Показана терапия ГКС в сочетании с иммуносупрессорами: для индукции ремиссии применяются будесонид (9 мг/сут) (УД1а, СР А)³⁸ или пероральные ГКС (преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг) (УД1а, СР А). Решение о применении системных ГКС (а не топического ГКС будесонида) принимается с учетом выраженности системных проявлений БК. Наличие внекишечных проявлений и/или инфильтрата брюшной полости диктует выбор системных ГКС. Одновременно назначаются иммуносупрессоры: АЗА (2 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/недп/к или в/м). Эффект от терапии ГКС оценивается в течение 1–3 недель. Терапию полной дозой ГКС не следует проводить более 1–3 недель. При достижении клинической ремиссии (ИАБК<150) на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами проводится снижение дозы ГКС до полной отмены: преднизолон – снижение по 5–10 мг в неделю, метилпреднизолон – по 4–8 мг в неделю, будесонид – прием 9 мг/сут в течение 8 недель, затем снижение по 3 мг в неделю. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель³⁹. Поддер-

живающая терапия иммуносупрессорами проводится не менее 4 лет (УД1а, СР А)^{40,41}.

При отсутствии эффекта от кортикостероидов или обострении БК после отмены/снижения дозы стероидов (гормонозависимая форма) или неэффективности терапии иммуносупрессорами (рецидив через 3–6 месяцев после отмены кортикостероидов) показана биологическая терапия^{42,43} или хирургическое лечение (УД1b, СР А)⁴⁴.

Поддерживающая терапия после достижения ремиссии при помощи биологической терапии проводится в комбинации с иммуносупрессорами^{45,46}. Тактика противорецидивной терапии после хирургического лечения описана в разделе «Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК».

Комментарии авторов:

- При болезни Крона пероральный будесонид (Буденофальк) в дозе 9 мг в сутки может применяться как однократно, так и по 3 мг на 3 приема³⁵;
- Пероральный будесонид (Буденофальк) может быть отменен сразу без постепенного снижения дозы, т. к. нет подавления выработки собственного кортизола³⁶;
- Следует иметь в виду, что будесонид (Буденофальк) показан при болезни Крона илеоцекальной локализации, т. к. это зона высвобождения действующего вещества. При других локализациях болезни Крона и при язвенном колите будесонид малоэффективен.

Консервативное лечение болезни Крона

Толстокишечная локализация

Легкая атака



Лечение легкой атаки БК толстой кишки может эффективно проводиться при помощи перорального сульфасалазина в дозе 4 г или перорального месалазина 4 г (УД1b, СР А). Оценка терапевтического эффекта выполняется через 2–4 недели. При достижении клинической ремиссии (ИАКБ ≤ 150) поддерживающая терапия проводится также сульфасалазином или месалазином 4 г (не менее 4 лет)⁴⁷. При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится как при среднетяжелой атаке БК (УД1а, СР В).

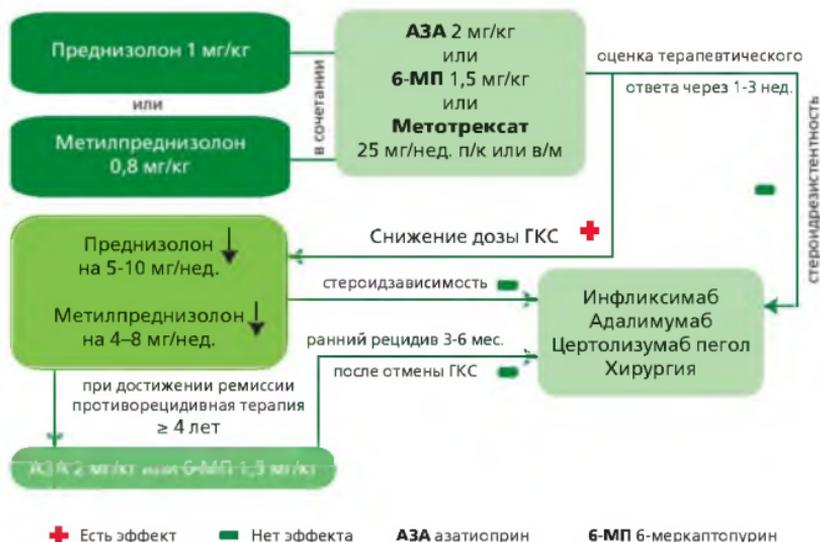
Комментарии авторов:

- В данном случае Месалазин также эффективен как и сульфасалазин, однако при его применении существенно ниже риск развития побочных эффектов.

Консервативное лечение болезни Крона

Толстокишечная локализация

Среднетяжелая атака



Показана терапия системными ГКС в сочетании с иммуносупрессорами: для индукции ремиссии применяются преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг (УД1а, СР А)⁴⁸. Одновременно назначаются иммуносупрессоры: АЗА (2 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/недп/к или в/м). Эффект от терапии ГКС оценивается в течение 1–3 недель. Терапию полной дозой ГКС не следует проводить более 1–3 недель. При достижении клинической ремиссии (ИАБК<150) на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами проводится снижение дозы ГКС до полной отмены: преднизолон – снижение по 5–10 мг в неделю, метилпреднизолон – по 4–8 мг в неделю. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель⁴⁹. Поддерживающая терапия иммуносупрессорами проводится не менее 4 лет (УД1а, СР А)⁵⁰.

При отсутствии эффекта от кортикостероидов или обострении БК после отмены/снижения дозы стероидов (гормоназависимая форма) или неэффективности терапии иммуносупрессорами (рецидив через 3–6 месяцев после отмены кортикостероидов) показана биологическая терапия^{51,52} или хирургическое лечение (УД1b, СР А)^{53,54}.

Поддерживающая терапия после достижения ремиссии при помощи биологической терапии проводится в комбинации с иммуносупрессорами^{55,56}. Тактика противорецидивной терапии после хирургического лечения описана в разделе «Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК».

Консервативное лечение болезни Крона

Тонкокишечная локализация (кроме терминальных отделов тонкой кишки)

Легкая атака



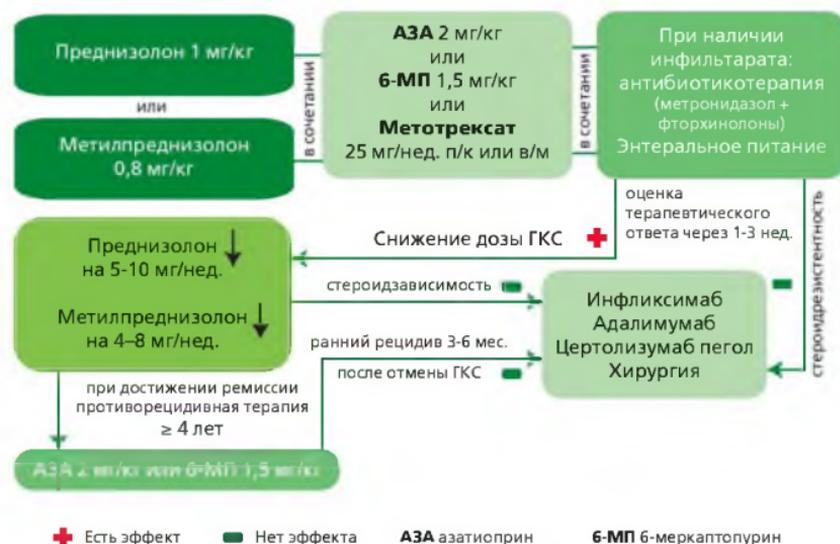
При легкой атаке показано назначение месалазина 4 г/сут, прием которого в этой же дозе продолжается и в качестве поддерживающей терапии не менее 2 лет (УД2b, СР В). Следует отдавать предпочтение препаратам с оболочкой, обеспечивающей создание достаточной концентрации месалазина в зоне поражения (оболочка из этилцеллюлозы).

Комментарии авторов:

- В данном случае могут использоваться только препараты месалазина с «высвобождением по времени» – с оболочкой из этилцеллюлозы (Пентаса, Кансалазин), т.к. только у этих препаратов идет высвобождение действующего вещества в тонкой кишке.

Консервативное лечение болезни Крона

Тонкокишечная локализация (кроме терминальных отделов тонкой кишки) Среднетяжелая атака



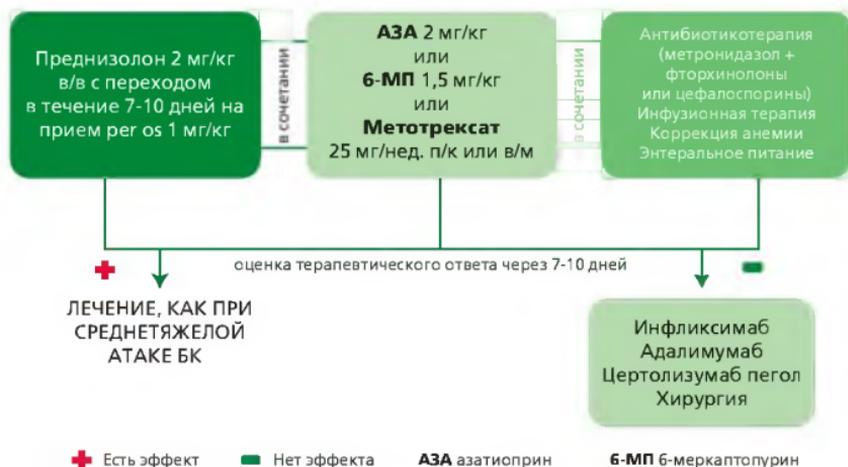
Среднетяжелая атака требует проведения системной гормональной терапии в сочетании с иммуносупрессорами: назначаются преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг (УД1а, СР А) в комбинации с иммуносупрессорами: АЗА (2–2,5 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед. п/к или в/м). При наличии инфильтрата брюшной полости назначаются антибиотики: метронидазол в/в + фторхинолоны (преимущественно) парентерально 10–14 дней (УД1а, СР А)⁵⁷. При необходимости назначают нутритивную поддержку (энтеральное питание).

При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится иммуносупрессорами в течение не менее 4 лет⁵⁸. Неэффективность терапии ГКС или развитие гормональной зависимости является показанием к назначению биологической терапии.

Консервативное лечение болезни Крона

Любая локализация

Тяжелая атака



Тяжелая атака БК требует проведения интенсивной противовоспалительной терапии системными ГКС:

- *Внутривенное введение ГКС: преднизолон 2 мг/кг/сут (например, по 25 мг 4 раза в сутки) в течение 7–10 дней с последующим переходом на пероральный прием ГКС (преднизолон 1 мг/кг массы тела или метилпреднизолон 8 мг/кг). В первые 5–7 дней целесообразно комбинировать пероральные ГКС с дополнительным в/в введением преднизолона по 50 мг/сут;*
- *Назначение иммуносупрессоров: АЗА (2–2,5 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед. п/к или в/м).*
- *Антибактериальная терапия (УД5, СР D):*
 - 1 линия – метронидазол 1,5 г/сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10–14 дней;
 - 2 линия – цефалоспорины в/в 7–10 дней^{60,61}.

Данные, полученные при проведении систематических обзоров и мета-анализов, диктуют необходимость дальнейших исследований для оценки целесообразности применения антибиотиков в лечении БК⁶².

- *Инфузионная терапия: коррекция белково-электролитных нарушений, дезинтоксикация.*
- *Коррекция анемии (гемотрансфузии при анемии ниже 80 г/л, далее – терапия препаратами железа, предпочтительно – парентерально).*
- *Энтеральное питание у истощенных пациентов.*

При достижении клинической ремиссии дальнейшее лечение (поддерживающая терапия иммуносупрессорами / биологическая терапия, снижение дозы пероральных ГКС) проводится так же, как и при среднетяжелой атаке. При отсутствии эффекта от 7–10-дневной терапии в/в ГКС показано проведение биологической терапии или хирургическое лечение.

Отдельные аспекты терапии

При проведении гормональной терапии постепенное снижение дозы стероидов до полной отмены является строго обязательным. Суммарная продолжительность гормональной терапии не должна превышать 12 недель. В период терапии ГКС показан сопутствующий прием препаратов кальция, витамина Д (профилактика остеопороза), ингибиторов протонной помпы, контроль уровня глюкозы крови.

При назначении иммуносупрессоров (АЗА, 6-МП, метотрексат) следует помнить, что их действие, обусловленное терапевтической концентрацией препарата в организме, развивается в среднем в течение 3 месяцев для тиопуринов и 1 месяца для метотрексата⁶³. В период терапии рекомендуется ежемесячный контроль уровня лейкоцитов.

Перед проведением биологической (антицитокиновой) терапии обязательной является консультация врача-фтизиатра и скрининг на туберкулез (квантифероновый тест, а при невозможности проведения – проба Манту, диаскин-тест). Строгое соблюдение доз и графика введения⁶⁴ является обязательным. Нерегулярное введение биологических препаратов повышает риск аллергических реакций и неэффективности лечения.

Биологическую (антицитокиновую) терапию для большей эффективности необходимо сочетать с иммуносупрессивной (азатиоприн) терапией⁶⁵. Проведение хирургического вмешательства на фоне терапии иммуносупрессорами и биологическими препаратами, как правило, не требует изменения противорецидивной терапии.

Профилактика оппортунистических инфекций⁶⁶

К факторам риска развития оппортунистических инфекций относятся:

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

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

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

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

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

Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК

Даже при полном удалении всех макроскопически измененных отделов кишечника, хирургическое вмешательство не приводит к полному исцелению: в течение 5 лет клинически значимый рецидив отмечается у 28–45% пациентов, а в течение 10 лет – у 36–61%, что диктует **необходимость продолжения противорецидивной терапии после операции по поводу БК**^{67,68}. К факторам, достоверно повышающим риск послеоперационного рецидива, относятся: курение, две и более резекции кишки в анамнезе, протяженные резекции тонкой кишки в анамнезе (>50 см), перианальные поражения, пенетрирующий фенотип⁶⁹.

В зависимости от сочетания факторов риска, а также от эффективности ранее проводившейся противорецидивной терапии пациенты после операции должны быть стратифицированы на группы с различным риском послеоперационного рецидива. В группе низкого риска рецидива БК целесообразно назначение месалазина (4 г) или сульфасалазина (4 г). Пациенты из группы промежуточного риска являются кандидатами на проведение терапии азатиоприном (2,5 мг/кг/сут) или 6-меркаптопурином (1,5 мг/кг/сут)⁷⁰. Пациентам с высоким риском рецидива целесообразно еще до проведения контрольного эндоскопического исследования начать курс биологической терапии анти-ФНО-препаратами (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол)⁷¹.

Противорецидивную терапию рекомендуется начинать через 2 недели после оперативного вмешательства. Спустя 6–12 месяцев всем оперированным пациентам с БК показано проведение контрольного обследования, в первую очередь эндоскопического. При невозможности визуализировать зону анастомоза следует констатировать наличие или отсутствие рецидива, основываясь на сочетании данных рентгенологического обследования (как правило, МРТ или КТ) и неинвазивных маркеров воспаления – С-реактивного белка, фекального кальпротектина и др.

Таблица 1. Шкала эндоскопической активности послеоперационного рецидива болезни Крона по Rutgeerts⁷²

Оценка	Определение
<i>i0</i>	Нет признаков воспаления
<i>i1</i>	≤5 афтозных язв
<i>i2</i>	>5 афтозных язв с нормальной слизистой оболочкой между ними или протяженные участки здоровой слизистой оболочки между более выраженными изъязвлениями или поражения, ограниченные подвздошно-толстокишечным анастомозом
<i>i3</i>	Диффузный афтозный илеит с диффузно воспаленной слизистой оболочкой
<i>i4</i>	Диффузное воспаление с крупными язвами, «булыжной мостовой» и/или сужением просвета

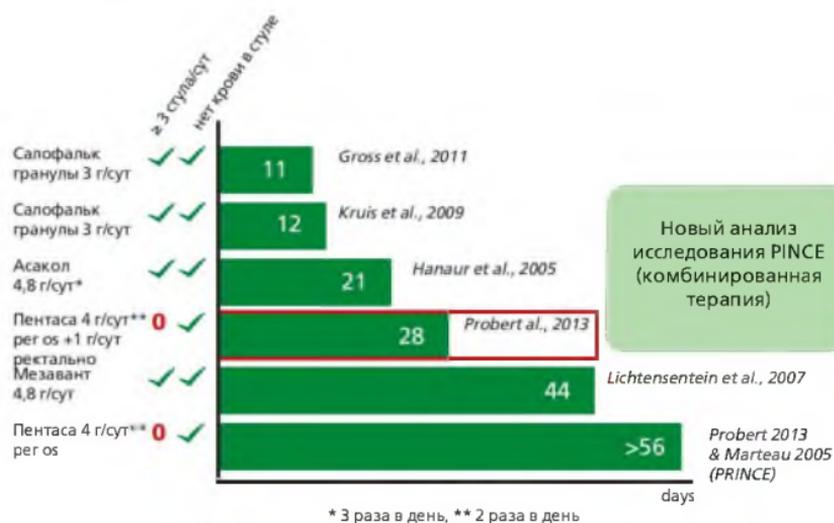
При отсутствии признаков воспаления или обнаружении минимальных (*i1* по шкале Rutgeerts) воспалительных изменений проводимая терапия должна быть продолжена. Наличие более выраженных воспалительных изменений (*i2–i4*) указывает на неэффективность проводимой терапии и должно служить показанием к усилению терапии: подключению иммуносупрессоров у пациентов, ранее их не получавших или к проведению биологической терапии адалимумабом⁷³, инфликсимабом⁷⁴ или цертолизумабом пеголом у пациентов, находящихся на поддерживающей терапии азатиоприном / 6-меркаптопурином. В дальнейшем, вне зависимости от характера течения заболевания и клинической манифестации БК, следует не реже раза в 1–3 года выполнять контрольное эндоскопическое исследование, следуя этому же алгоритму выбора противорецидивного средства (рис. 1)⁷⁵.

Рисунок 1. Алгоритм профилактики послеоперационного рецидива болезни Крона



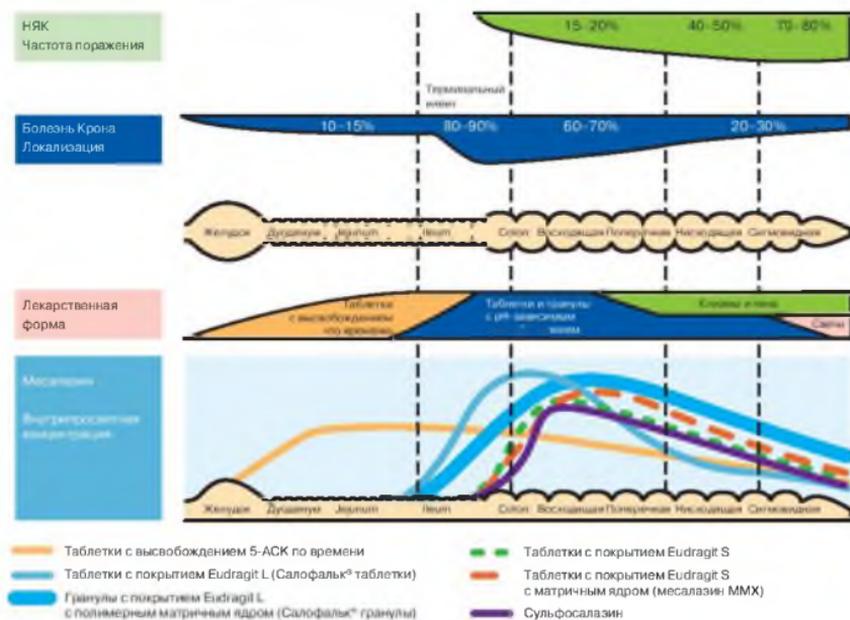
Приложение 1

Среднее время прекращения ректального кровотечения при использовании различных препаратов месалазина



Приложение 2

Профиль высвобождения месалазина из различных препаратов (по Tromm et al., 1999)



Список литературы

1. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника. Колопроктология, 2013, № 3 (45) (приложение)
2. [http://www.gastro.ru/? pagelid=41](http://www.gastro.ru/?pagelid=41)
3. <http://www.gnck.ru/recommendation.shtml>
4. Su C, Lewis JD, Goldberg B, Brensinger C, Lichtenstein GR. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:516–26.
5. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 [CD004115-CD004115].
6. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40: 775–81.
7. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:513–22
8. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1867–71.
9. Andus, T; Kocjan, A; Müser, M; Baranovsky, A; Mikhailova, T L; et al. (2010). Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16 (11):1947–1956
10. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD000543.
11. Regueiro M, Loftus Jr EV, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:979–94.
12. Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:601–16.

13. Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev GastroenterolDisord* 2003;3:210–8.
14. Leifeld, L. et al.: Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis — a pooled analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 34 (9), 1115–1122 (2011)
15. Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:601–16.
16. Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev GastroenterolDisord* 2003;3:210–8.
17. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD000543.
18. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mate J, Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:126–37.
19. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Infliximab, azathioprine or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis. The UC SUCCESS trial. *J Crohns Colitis* 2011;5:13.
20. Kruis, W., et al.: Dose finding study of the efficacy and safety of newly developed 5-SA containing pellets in patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 118, A780 (Abstr. 4173), 2000
21. Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, Abad-Lacruz A, Cabre E, Acero D, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:227–32
22. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Abadir A, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:661–73.
23. Ohkusa T, Kato K, Terao S, Chiba T, Mabe K, Murakami K, et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1820–9.
24. Järnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805–11.

25. Lees CW, Heys D, Ho GT, Noble CL, Shand AG, Mowat C, et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:411–9.
26. Van Assche G, D’Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025–31.
27. Sjoberg M, Walch A, Meshkat M, Gustavsson A, Jarnerot G, Vogelsang H, et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18 (2), p.212–8.
28. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010;59:1363–8.
29. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and –2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:201–11.
30. Chebli LA, LDdM Chaves, Pimentel FF, Guerra DM, RMdF Barros, Gaburri PD, et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:613–9.
31. Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3: CD000296.
32. Tromm A, Bunganic I, Tomsova E, et al. Double-blind, double-dummy, randomised, multicentre study to compare the efficacy and safety of oral budesonide (9 mg) and oral mesalazine (4.5 g) in moderately active Crohn’s disease patients. *Gastroenterology* 2009;139 (Suppl1):391
33. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn’s disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2:379–88.
34. Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn’s disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;113:1465–73

35. V. Gross, I. Bunganic, E. Belousova et al. 3 g mesalazine granules are superior to 9 mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: A double-blind, double-dummy, randomised trial *Journal of Crohn's and Colitis* (2011) 5, 129–138
36. Rutgeerts et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1994 Sep 29;331 (13):842–5
37. A. Tromm Budesonide 9 mg Is at Least as Effective as mesalamine 4.5 g in Patients With Mildly to Moderately Active Crohn's Disease *GASTROENTEROLOGY* 2011;140: 425–434.
38. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2: CD006792
39. HoGT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:319–30
40. Lemann M, Mary JY, Duclos B, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:1054–61
41. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (2): CD000545
42. Sandborn WJ, Feagan B, Radford-Smith G, et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2004;53:1485–93.
43. Feagan B, Sandborn WJ, Baker JP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:373–84.
44. D'Haens G., Panaccione R., Gassull M., Hanauer S. B., Herfarth H. Hommes D. W., Kamm M. A., Lofberg R., Quarry A., Sands B., Sood A., Watermeyer G., Sandborn W. J., Colombel J. F., Travis S. P. L. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: when to start, when to stop and what to do in between? *Am J Gastroenterol* 2010
45. Pearson DC, May GR, Fick GR, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (2): CD000067.

46. Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1: CD000067
47. Bresci G, Petrucci A, Banti S. 5-aminosalicylic acid in the prevention of relapses of Crohn's disease in remission: a longterm study. *Int J Clin Pharmacol Res* 1991;11:200-2
48. Lémann M, Mary JY, Duclos B, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:1054-61
49. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:319-30
50. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European co-operative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-66
51. Sandborn WJ, Feagan B, Radford-Smith G, et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2004;53:1485-93.
52. Feagan B, Sandborn WJ, Baker JP, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:373-84.
53. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008;57 Suppl II: A1
54. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1: CD006893.
55. Pearson DC, May GR, Fick GR, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (2): CD000067.
56. Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1: CD000067
57. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (1): CD003459

58. Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674-9
59. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-7
60. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Abadir A, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:661-73.
61. Ohkusa T, Kato K, Terao S, Chiba T, Mabe K, Murakami K, et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1820-9.
62. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:661-73
63. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1998;225:92-9. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. Sandborn WJ.
64. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-13.
65. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008;57 Suppl II: A1.
66. Rahier, J. F., et al., European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2009. 3 (2): p. 47-91
67. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63
68. Loftus Jr EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126 (6):1504-17
69. Головенко А. О., Халиф И. Л., Головенко О. В. Профилактика послеоперационных рецидивов болезни Крона. *Колопроктология*. 2012. № 4. С. 40-48.
70. Peyrin-Biroulet, L., et al., Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's

disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2009. 104 (8): p. 2089–96.

71. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009;136:441–50.
72. Terdiman, J.P., Prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *ClinGastroenterolHepatol*, 2008. 6 (6): p. 616–20
73. Papamichael, K., et al., Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *J Crohns Colitis*, 2012. 6 (9): p. 924–31
74. Regueiro, M., et al., Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*, 2009. 136 (2): p. 441–50 e1; quiz 716
75. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:948–54.

И. Л. Халиф, Е. А. Белоусова

**Консервативная терапия
воспалительных заболеваний
кишечника в схемах**

Подготовлено по материалам Российских рекомендаций
по диагностике и лечению взрослых пациентов
с болезнью Крона и язвенным колитом

Пособие для врачей

Сдано в набор 25.12.2013
Подписано в печать 22.01.2014
Формат 60x90^{1/16}. Бумага мелованная, 115 г
Гарнитура FreeSet. Печать офсетная
Тираж 10 000 экз. Заказ 3273

Оригинал-макет подготовлен ООО «Форте принт»
127473, Москва, ул. Краснопролетарская, д. 16, стр. 1
Тел.: (495) 234-40-88

