

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


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

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ПО НОЗОЛОГИИ «БОЛЕЗНИ КРОНА У ВЗРОСЛЫХ»

ТАШКЕНТ - 2025

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




_____ 2025 год

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ «БОЛЕЗНЬ КРОНА У ВЗРОСЛЫХ»

ТАШКЕНТ – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ:

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА5**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ
И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЕЗНИ КРОНА.....37**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЕЗНИ КРОНА**

ТАШКЕНТ – 2025

Вводная часть.

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

Коды по МКБ-10:

МКБ-10	
К 50.0	Болезнь Крона тонкой кишки
К 50.1	Болезнь Крона толстой кишки
К 50.8	Другие разновидности болезни Крона
К 50.9	Болезнь Крона неуточненная

Коды по МКБ-11

DD70 Болезнь Крона	
DD70.0	Болезнь Крона с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта
DD70.1	Болезнь Крона с поражением тонкой кишки
DD70.2	болезнь Крона червеобразного отростка
DD70.3	Болезнь Крона с поражением толстой кишки
DD70.4	Болезнь Крона с поражением анальной области
DD70.5	Болезнь Крона с поражением тонкой и толстой кишки
DD70.6	Болезнь Крона с поражением анастомоза
DD70.Y	болезнь Крона другой уточненной локализации
DD70.Z	болезнь Крона, неуточненной локализации

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

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

Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта:

РСНПМЦИТ и МР.

В разработке клинического протокола и стандарта внесли вклад:

По организации процесса члены рабочей группы по направлению терапия:

Аляви Б.А.	д.м.н., профессор, директор ГУ «РСНПМЦИТ и МР»
Исмаилова Ж.А.	д.м.н., заместитель директора ГУ «РСНПМЦИТ и МР»

Список авторов:

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

Рецензенты:

**Абдуллаев д.м.н., ГНС руководитель проекта ГУ «РСНПМЦТ и МР»
А.Х.**

Зуфаров П.С. д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии ТМА

Клинический протокол был утвержден на учёном совете протоколом собрания № 2025 года.

Список сокращений

АЗА – азатиоприн
БК – болезнь Крона
БД-будесонид
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГКС – глюкокортикостероиды
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИАБК – индекс активности болезни Крона
ИАРА – илеоанальный резервуарный анастомоз
КТ – компьютерная томография
МС-месалазин
ММХ – мультиматриксная оболочка
МП – меркаптопурин
МРТ – магнитно-резонансная томография
МТ– метотрексат
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
РКИ – рандомизированное контролируемое испытание
ТФ- тофицинитиб
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа
ФК-фекальный кальпротектин
ЯК – язвенный колит

Пользователи протокола по данной нозологии:

1. Врачи-гастроэнтерологи
2. Врачи общей практики (семейные врачи)

3. Врачи-терапевты
4. Врачи-эндоскописты
5. Врачи-онкологи

Категория пациентов в данной нозологии:

Больные с болезнью Крона.

Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:

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

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

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

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

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

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

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

Основная часть.

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Болезнь Крона (БК) – хроническое, рецидивирующее заболевание ЖКТ неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1].

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

L1 Терминальный илеит: болезнь ограничена терминальным отделом подвздошной кишки или илеоцекальной областью (с вовлечением или без вовлечения в процесс слепой кишки)

L2 Колит: любая локализация воспалительного очага в толстой кишке между слепой кишкой и анальным сфинктером, без вовлечения тонкой кишки или верхнего отдела ЖКТ

L3 Илеоколит: терминальный илеит (с вовлечением или без вовлечения слепой кишки) в сочетании с одним или несколькими очагами воспаления между слепой кишкой и анальным сфинктером

L4 Верхний отдел ЖКТ: поражение проксимальнее терминального

отдела (исключая полость рта)

По распространенности поражения выделяют:

1. Локализованную БК:

- Поражение протяженностью менее 30 см. Чаще используется для описания изолированного поражения илеоцекальной зоны;
- Возможно изолированное поражение небольшого участка толстой кишки.

2. Распространенную БК:

Поражение протяженностью более 100 см (сумма всех пораженных участков).

По характеру течения выделяют [9]:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания);
2. Хроническое течение (более 6 месяцев от дебюта заболевания).

Таблица 1. Монреальская классификация БК по локализации поражения

Этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе БК, не установлена: заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды. Описано около 100 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с БК. Данный генетический фон предрасполагает к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикуло- цитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа. Ключевым дефектом иммунитета, предрасполагающим к развитию ВЗК, является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей [3,4]. Также при ВЗК отмечается снижение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно Bacteroidetes и Firmicutes.

При наличии указанных микробиологических и иммунологических изменений ВЗК развивается под действием пусковых факторов, к которым относят курение, нервный стресс, дефицит витамина D, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции, особенно инфекции, ассоциированные *C. difficile*.

Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th1- и Th17-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), интерлейкинов 12 и 23, молекул клеточной адгезии. Каскад гуморальных и клеточных реакций при БК приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных для БК, но не для язвенного колита (ЯК), саркоидных гранул, состоящих из эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток.

При БК могут поражаться любые отделы ЖКТ – от полости рта до ануса. Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев БК поражает илеоцекальный отдел. БК, в отличие от ЯК, не может быть излечена ни терапевтическими, ни хирургическими методами[5].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Согласно зарубежным данным, заболеваемость БК составляет от 0,3 до 20,2 на 100 000 человек, распространенность достигает 322 на 100 000 человек [6]. Данные о распространенности БК в Российской Федерации ограничены. Распространенность БК выше в северных широтах и на Западе. Заболеваемость и распространенность БК в Азии ниже, однако, увеличивается. Европеоиды страдают заболеванием чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас. Пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни [7]. Заболеваемость приблизительно одинакова у мужчин и женщин.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

K50.0 – Болезнь Крона тонкой кишки

K50.1 – Болезнь Крона толстой кишки

K50.8 – Другие разновидности болезни Крона

K50.9 – Болезнь Крона неуточненная

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). Для классификации БК по локализации поражения применяется Монреальская классификация (Табл. 1) [8].

Таблица 2. Внекишечные проявления БК

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

Тяжесть заболевания, в целом, определяется: тяжестью текущего обострения, наличием внекишечных проявлений и осложнений, протяженностью поражения, рефрактерностью к лечению, в частности, развитием гормональной зависимости и резистентности. Однако, для формулировки диагноза и определения тактики лечения следует определять тяжесть текущего обострения, для чего используются простые критерии, разработанные Обществом по изучению ВЗК [10], индекс Харви-Брэдшоу [11]. Существует также ИАБК (индекс активности БК – индекс Беста [12]; CDAI), как правило, применяемый в клинических испытаниях ввиду сложности его расчета, в соответствии с которым выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую активную БК (Приложения Г1-3). Использование той или иной системы оценки тяжести определяется рутинной практикой конкретного лечебного учреждения.

БК классифицируется в зависимости от фенотипического варианта заболевания

1. Нестриктурирующая, непенетрирующая (синонимы в русскоязычной литературе – просветная, инфильтративно-воспалительная, неосложненная, в англоязычной литературе – luminal) – воспалительный характер течения заболевания, которое никогда не было осложненным (в любое время в ходе болезни).

2. Стриктурирующая (стенозирующая) – сужение просвета кишки (по данным лучевых и/или эндоскопических методов или по результатам хирургического вмешательства).

3. Пенетрирующая (синонимы: рус. – свищевая, англ. – fistulising) возникновение интраабдоминальных свищей, и/или воспалительного инфильтрата с абсцессом в любое время в течении болезни, исключая послеоперационные интраабдоминальные осложнения.

4. Перианальная (наличие перианальных поражений: свищи, анальные трещины, перианальные абсцессы) могут быть в сочетании с любой из указанных форм, а также

быть самостоятельным проявлением перианальной БК.

Классификация БК в зависимости от ответа на гормональную терапию соответствует таковой для ЯК

1. Гормональная резистентность:

1.1 В случае тяжелой атаки – отсутствие положительной динамики клинических и лабораторных показателей, несмотря на системное введение глю кортикостероидов (ГКС) в дозе, эквивалентной 2мг/кг массы тела преднизолона, в течение более чем 7 дней;

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

2. Гормональная зависимость:

2.1 Увеличение активности болезни при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения

в течение 3 месяцев от начала лечения;

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

При формулировании диагноза следует отразить:

- а) локализацию поражения с перечислением пораженных сегментов ЖКТ;
- б) фенотипический вариант;
- в) тяжесть текущего обострения или наличие ремиссии заболевания;
- г) характер течения заболевания;
- е) наличие гормональной зависимости или резистентности;
- ж) наличие внекишечных или кишечных и периа-нальных осложнений.

При наличии у пациента свищей и стриктур одновременно или в разные периоды заболевания диагноз БК, согласно Монреальской классификации, формулируется как «пенетрирующая», так как это более тяжелое осложнение, но в диагнозе также обязательно должна фигурировать стриктура как осложнение.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

К наиболее частым клиническим симптомам БК относятся хроническая диарея (более 6 недель), в большинстве случаев, без примеси крови, боль в животе, лихорадка и анемия неясного генеза, симптомы кишечной непроходимости, а также перианальные осложнения (хронические анальные трещины, рецидивирующие после хирургического лечения, парапроктит, свищи прямой кишки).

У больных БК с поражением верхних отделов ЖКТ могут наблюдаться и другие гастроэнтерологические жалобы. Так, при поражении пищевода отмечаются жалобы на боли в грудной клетке, изжогу и срыгивание (напоминающие таковые при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни), в более тяжелых случаях – на дисфагию и одиофагию, рвоту и потерю массы тела. При БК с поражением желудка и двенадцатиперстной кишки больные могут предъявлять жалобы на боли, тяжесть и переполнение в подложечной области, тошноту, снижение аппетита [13].

У значительной доли пациентов могут обнаруживаться внекишечные проявления заболевания [14](Табл. 2).

Аутоиммунные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, которые появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса (в англоязычной литературе их часто называют «сопутствующими аутоиммунными заболеваниями»), имеют тенденцию к прогрессированию независимо от

фазы основного заболевания (обострение или ремиссия) и часто определяют негативный прогноз болезни.

Клиническая картина на ранних этапах развития заболевания может быть не выражена, что замедляет диагностику. В этой связи при постановке диагноза у значительной части пациентов обнаруживаются симптомы, связанные с осложнениями БК. К осложнениям БК относят: наружные свищи (кишечно-кожные), внутренние свищи (межкишечные, кишечно-пузырные, ректо-вагинальные), инфильтрат брюшной полости, межкишечные или интраабдоминальные абсцессы, стриктуры ЖКТ (с нарушением кишечной проходимости и без таковой), анальные трещины, парапроктит (при аноректальном поражении), кишечное кровотечение (редко).

Перианальные проявления развиваются у 26-54% пациентов, страдающих БК [15-17], и чаще встречаются при поражении толстой кишки.

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Однозначных диагностических критериев БК не существует, и диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений [18-20].

Диагноз должен быть подтвержден: эндоскопическим и морфологическим методом и/или эндоскопическим и лучевым методом диагностики.

Эндоскопическими критериями диагностики БК являются регионарное (прерывистое) поражение слизистой оболочки, симптом «булыжной мостовой» (сочетание глубоких продольно ориентированных язв и поперечно направленных язв с островками отёчной гиперемизированной слизистой оболочкой), линейные язвы (язвы-трещины), афты, а в некоторых случаях – стриктуры и устья свищей.

Рентгенологические проявления БК включают регионарное, прерывистое поражение, стриктуры, «булыжную мостовую», свищи и межкишечные или внутрибрюшные абсцессы.

Морфологическими признаками БК служат:

- Глубокие щелевидные язвы, проникающие в подслизистую основу или мышечный слой;
- Эпителиоидные гранулемы (скопления эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток), которые обычно обнаруживаются в стенке резецированного участка и только в 15-36% случаев – при биопсии слизистой оболочки);
- Фокальная (дискретная) лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки;
- Трансмуральная воспалительная инфильтрация с лимфоидной гиперплазией во всех слоях кишечной стенки;
- Прерывистое поражение – чередование пораженных и здоровых участков кишки (при исследовании резецированного участка кишки).

В отличие от ЯК, крипт-абсцессы при БК формируются редко, а секреция слизи остается нормальной. Диагноз должен быть подтвержден: эндоскопическим и морфологическим методом и/или эндоскопическим и лучевым методом диагностики.

2.1 Жалобы и анамнез

При опросе пациента стоит обратить внимание на частоту и характер стула, длительность данных симптомов, наличие примеси крови, характер болей в животе, наличие эпизодов повышения температуры тела, анемию, симптомы кишечной непроходимости, перианальные осложнения (хронические анальные трещины, рецидивирующие после хирургического лечения, парапроктит, свищи прямой кишки), внекишечные проявления заболевания [14] (Табл. 2).

При сборе анамнеза стоит обратить внимание на наличие аутоиммунных проявлений, связанных и не связанных с активностью воспалительного процесса, и на осложнения БК. Кроме того, следует уточнить характер начала заболевания, информацию о поездках в южные страны, непереносимости пищевых продуктов, приеме

лекарственных препаратов (включая антибиотики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)), курении и семейном анамнезе.

2.2 Физикальное обследование

5 С	Физикальное обследование всех пациентов кроме общих методов (осмотр, аускультация, перкуссия и пальпация живота) должно включать: - осмотр перианальной области; - пальцевое исследование прямой кишки с целью выявления перианальных проявлений БК [11,21].
--------	--

При физикальном обследовании могут быть обнаружены различные проявления БК, включая лихорадку, дефицит питания, наличие инфильтрата брюшной полости, наружных кишечных свищей, перианальных проявлений (трещин, свищей), а также внекишечные проявления.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

4 С	Рекомендуется всем пациентам при БК развернутый общий анализ крови для диагностики анемии, сопутствующей патологии, а также определения степени активности БК [22-24].
--------	--

Лабораторные проявления БК носят неспецифический характер. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная, анемии хронического заболевания, В-12- или фолат-

дефицитная), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления, при наличии абсцесса или на фоне стероидной терапии), тромбоцитоз. При необходимости дифференциальной диагностики анемии целесообразно исследовать уровень фолиевой кислоты, витамина В12, сывороточного железа, общую железосвязывающую способность сыворотки, ферритина.

4 С	Рекомендуется всем пациентам при БК биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, общий билирубин, гамма-ГТ, ЛДГ, К, Na, CL, С-реактивный белок, щелочная фосфатаза, фибриноген) для диагностики сопутствующей патологии [23,25-28].
--------	---

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

2 А	Пациентам при необходимости оценки или мониторинга активности воспаления в кишечнике рекомендовано выполнять анализ кала на фекальный кальпротектин [29].
--------	---

4 С	Пациентам при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре рекомендовано выполнять анализ кала для исключения острой кишечной инфекции, исследование клостридиальных токсинов А и
--------	---

	В для исключения клостридиальной инфекции [30-35].
--	--

Для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала. Важным при тяжелой атаке БК является определение ЦМВ-инфекции в крови и/или слизистой оболочке кишки методом ПЦР.

5 С	Рекомендуется пациентам с обострением БК (или первой атаке заболевания) проводить дифференциальную диагностику с острой кишечной инфекцией [36-37].
--------	---

2.4 Другие диагностические исследования

5 С	Пациентам при первичном осмотре рекомендуется выполнение ректороманоскопии [11,21].
--------	---

5 С	Пациентам при подозрении на кишечную непроходимость или перфорацию кишечника рекомендуется обзорная рентгенография брюшной полости для подтверждения данного состояния [38, 39].
--------	--

4 С	Пациентам при необходимости определения локализации, протяженности, степени активности воспалительного процесса рекомендовано проведение илеоколоноскопии [40,41].
--------	--

4 С	Пациентам при первичной диагностике, подозрении на прогрессирование заболевания или при признаках рецидива рекомендовано проведение эзофагога-стродуоденоскопии для исключения/подтверждения поражения верхних отделов ЖКТ [13,42,43].
--------	--

1 А	Пациентам при необходимости определения локализации, протяженности, степени активности воспалительного процесса, а также для исключения осложнений БК (абдоминальные инфильтраты, межкишечные, межорганные свищи, перфорации, стриктуры) рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или компьютерной томографии (КТ) с контрастированием кишечника [18,44,45].
--------	--

1 А	Пациентам с перианальными проявлениями БК в виде свищей прямой кишки или при подозрении на них рекомендовано проведение МРТ малого таза с внутривенным контрастированием для подтверждения диагноза, определения локализации, протяженности свищевого хода [18,46].
--------	---

При невозможности выполнения МРТ таким пациентам рекомендовано выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) ректальным датчиком и/или фистулография. Однако чувствительность и специфичность данных методов в настоящее время уступают МРТ. Целью обследования при перианальных

проявлениях БК является, в первую очередь, исключение острого гнойного процесса в параректальной области, требующего срочного хирургического лечения.

5 С	Пациентам при невозможности проведения КТ или МРТ, после исключения кишечной непроходимости рекомендовано проведение рентгеноконтрастного исследования кишечника с бариевой взвесью для подтверждения локализации и протяженности воспалительного процесса, межкишечных, межорганных свищей, стриктур [38].
--------	---

2 С	Пациентам с острой атакой или при первом обращении, рекомендовано проведение биопсии слизистой оболочки кишки в зоне поражения для патоморфологического исследования биопсийного материала [40].
--------	--

2 В	Всем пациентам рекомендовано проведение УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза для исключения осложнений основного заболевания и сопутствующей патологии [32-34].
--------	--

1 В	Пациентам с подозрением на поражение верхних отделов ЖКТ (при отсутствии участков сужения просвета ЖКТ) и отсутствии признаков воспаления при МРТ, КТ и УЗИ или невозможности их проведения, рекомендовано проведение видеокапсульной эндоскопии для подтверждения диагноза, определения локализации, степени активности воспалительного процесса [25].
--------	---

--	--

Необходимо помнить, что задержка капсулы в кишечнике наблюдается у 13% пациентов[25].

4 С	Пациентам с БК при необходимости проведения капсульной эндоскопии до этого исследования рекомендовано выполнять рентгенологические исследования (КТ-энтерографию или МР-энтерографию) для выявления стриктур тонкой кишки [36,37].
--------	--

2 В	Пациентам с БК при подозрении на поражение тонкой кишки и невозможности достоверного подтверждения диагноза по данным илеоколоноскопии, КТ и МРТ, невозможности проведения видеокапсульного исследования, рекомендована двубаллонная энтероскопия, для подтверждения диагноза, определения локализации и степени активности воспалительного процесса [28].
--------	--

2.5 Иная диагностика

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования выполняются, преимущественно, с целью проведения дифференциальной диагностики с рядом заболеваний [29]. Это инфекционные, сосудистые, медикаментозные, токсические и радиационные поражения, а также дивертикулит и др. На следующем этапе

дифференциальной диагностики проводится верификация клинических диагнозов ЯК и БК, относящихся к группе ВЗК. Таким образом, дифференциальный диагноз БК проводится с ЯК, острыми кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз, паразитозы), антибиотико-ассоциированными поражениями кишечника (в т.ч. инфекцией ассоциированной с *C.difficile*) [36,37], НПВС- ассоциированными энтеропатиями, туберкулезом кишечника, системными васкулитами, неоплазиями толстой и тонкой кишки, дивертикулитом, аппендицитом, эндометриозом, солитарной язвой прямой кишки, ишемическим колитом, актиномикозом, лучевыми поражениями кишечника и синдромом раздраженного кишечника.

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

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

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

Принципы лечения.

Лечебные мероприятия при БК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение и диетотерапию [11].

Всем пациентам с БК рекомендовано определять вид консервативного или хирургического лечения на основании тяжести атаки, протяженности и локализации воспаления в ЖКТ, наличие внекишечных проявлений и кишечных осложнений (стриктура, абсцесс, инфильтрат), длительности анамнеза, эффективности и безопасности ранее проводившейся терапии, а также риска развития осложнений БК [11]. При выборе терапии необходимо обратить внимание на наличие у пациента факторов неблагоприятного прогноза заболевания на момент установления диагноза (Возраст пациента <40 лет, распространенное (>100 см) поражение тонкой кишки, ранняя потребность в назначении системных стероидов, наличие периаанальной болезни Крона, а также пенетрирующая форма (B3), вовлечение верхних отделов ЖКТ (L4), отсутствие заживления слизистой оболочки при достижении клинической ремиссии, статус курильщика, наличие эпителиоидных гранул, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний).

Цели терапии соответствуют стратегии «лечения до достижения цели» («Treat to target»).

Целями терапии БК являются индукция ремиссии и ее поддержание без ГКС, профилактика осложнений, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения. Поскольку хирургическое лечение не приводит к полному излечению пациентов с БК даже при радикальном удалении всех пораженных сегментов кишечника, необходимо проведение противорецидивной терапии, которую следует начать не позднее 2 недель после перенесенного оперативного вмешательства [22].

Лекарственные препараты, назначаемые пациентам с БК, условно подразделяются на:

Средства для индукции ремиссии: системные ГКС (преднизолон** и метилпреднизолон**) и топические (будесонид**), в комбинации с иммуносупрессорами (азатиоприн** (АЗА), #меркаптопурин** (МП),

#метотрексат** (МТ)), биологические генно-инженерные препараты: моноклональные антитела к ФНО-альфа (инфликсимаб**, адалимумаб** и цертолизумаба пэгол**), моноклональные антитела к ИЛ-12/23 (устекинумаб**) и моноклональные антитела к интегрина альфа4-бета7, селективно действующие только в ЖКТ (ведолизумаб**), а также антибиотики.

Средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства): иммуносупрессоры (АЗА**, #МП**), биологические препараты (инфликсимаб**, адалимумаб**, цертолизумаба пэгол** устекину- маб** и ведолизумаб**), ингибиторы ЯНУскиназ - тофицинитиб.

Вспомогательные симптоматические средства: препараты для коррекции анемии, препараты для коррекции белково-электролитных нарушений, средства для профилактики остеопороза (препараты кальция) и др.

Следует особо отметить, что системные ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии, а также назначаться более 12 недель [23].

БК в форме терминального илеита, легкая степень тяжести

1В	Данной группе пациентов в качестве терапии первой линии рекомендуется назначать будесонид** в кап- сулах или гранулах в виде саше (при приеме капсул суточная доза составляет 9 мг/сут однократно или по 3 мг 3 раза в день в течение 10 недель с последующим снижением по 3 мг в неделю до полной отмены. При приеме саше суточная доза составляет 9 мг/в сутки однократно в течение 16 недель с последующим снижением по 9 мг через день в течение двух недель) [11,14-16].
----	---

Терапевтический эффект будесонида** следует оценивать через 2-4 недели. При отсутствии терапевтического ответа на будесонид** лечение проводится как при среднетяжёлой атаке БК.

1А	Данной группе пациентов в качестве противорецидивной терапии рекомендуется раннее (одновременно с будесонидом**) назначение иммуносупрессоров (АЗА** 2-2,5 мг/кг в день или #МП** 1,5 мг/кг в день), а при их непереносимости или неэффективности – #МТ** (25 мг/нед. п/к или в/м) [17-19].
----	---

Поскольку АЗА** начинает действовать через 12 недель, раннее назначение необходимо для того, чтобы АЗА** начал действовать к моменту отмены ГКС.

5С	Данной группе пациентов после отмены будесонида** рекомендуется проводить противорецидивную терапию тиопуринами (АЗА**/#МП**) не менее 4 лет в терапевтических дозах [11,20-22].
----	--

Таблица 3. Сравнительная характеристика ГКС

Препарат	Длительность действия (t _{1/2})	Эквивалентная доза (мг)
Гидрокортизон 8-12 ч 20	8-12 ч	20
Преднизолон 12-36 ч 5	12-36 ч	5

Метилпреднизолон 12-36	12-36 ч	4
---------------------------	---------	---

БК илеоцекальной локализации средней тяжести

1А	Данной группе пациентов для индукции ремиссии рекомендованы топические стероиды (будесонид** 9 мг/сут.). Режим дозирования, сроки оценки эффективности как при легкой БК аналогичной локализации [16].
----	--

1А	Данной группе пациентов для индукции ремиссии БК при неэффективности топических стероидов (будесонида**) или при наличии инфильтрата, воспалительного сужения и/или признаков системного воспаления рекомендуется применять системные ГКС(преднизолон** или эквивалентные дозы других ГКС (Табл. 3) [23-25].
----	--

Доза преднизолона при данной локализации и тяжести составляет 1 мг/кг массы тела. Эффективность ГКС оценивается через 2-4 недели с дальнейшим снижением дозы ГКС на 5 мг в 5-7 дней до полной отмены на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель.

3В	Данной группе пациентов при признаках активного системного воспаления и/или наличии инфильтрата и/или гнойных
----	---

	осложнений рекомендуется добавить антибиотики [26-29].
--	--

Рекомендовано назначение метрони- дазола 1 г/день + фторхинолонов 1 г/день 10–14 дней перорально или парентерально. Возможен дальнейший переход на длительный (до 3 месяцев) пероральный прием препаратов.

1А	Данной группе пациентов в качестве противореци- дивной терапии рекомендуется раннее (одновременно с ГКС) назначение иммуносупрессоров (АЗА** 2-2,5 мг/кг или #МП** 1,5 мг/кг), а при их непереносимости или неэффективности – #МТ**(25 мг/нед. п/к или в/м) [17-19].
----	--

1А	Данной группе пациентов после отмены ГКС рекомендуется проводить поддерживающую терапию тио- пуринами (АЗА**/#МП**) длительно не менее 4 лет [11,20-22].
----	--

3С	Группе пациентов с активной БК со стероидорезистентностью, стероидозависимостью, непереносимостью ГКС или при неэффективности или непереносимости иммуносупрессоров рекомендуется биологическая терапия в виде индукционного курса (инфликсимаб**, адалимумаб**, цертолизумаба пэгол**, устекинумаб** или ведолизумаб**) [30-33].
----	---

Дозы биологических препаратов назначают в соответствии с инструкцией по применению. Отсутствие первичного ответа на биологическую терапию определяется после индукционного курса (в зависимости от препарата). При наличии отрицательной динамики эффективность препарата оценивается раньше. Все биологические препараты примерно одинаковы по эффективности, поэтому с одинаковой вероятностью могут быть назначены в качестве терапии первой линии.

1A	Пациентам, достигшим ремиссии любым из биологических препаратов, рекомендуется перейти к длительной поддерживающей терапии тем же препаратом (с иммуносупрессорами или без них) [37-40].
----	--

Дозы и схемы введения биологических препаратов для поддерживающей терапии назначают в соответствии с инструкцией по применению.

1A	Пациентам с активной БК при назначении инфликсимаба** рекомендуется комбинировать его с тимо-пуринами для повышения эффективности лечения [37-40].
----	--

Для других биологических препаратов целесообразность такой комбинации не доказана. Назначение комбинированной терапии остается на усмотрение лечащего врача.

1A	Рекомендуется пациентам при первичной неэффективности любым из биологических препаратов смена терапии на препарат другого класса для достижения ремиссии [41-43].
----	---

Смена на препарат того же класса возможна, однако ее эффективность ниже, чем переход на другой класс препаратов.

1A	Рекомендуется пациентам при потере ответа на терапию любым из биологических препаратов (рецидив БК на фоне ранее достигнутой ремиссии) оптимизация терапии тем же препаратом в виде сокращения интервалов между введениями или увеличения дозы препарата, согласно инструкциям по применению, или смена терапии на другой препарат [40-42].
----	---

1A	Пациентам с активной БК при неэффективности консервативной терапии рекомендовано хирургическое лечение [37-38].
----	---

БК толстой кишки любой локализации

1A	Пациентам с легким и среднетяжелым обострением рекомендуется терапия системными ГКС (преднизолон** или эквивалентные дозы других ГКС) перорально [32-25].
----	---

Доза преднизолона при данной локализации и тяжести составляет 1 мг/кг массы тела. Оценка терапевтического эффекта производится через 2-4 недели с дальнейшим снижением дозы ГКС на 5 мг в 5-7 дней до полной отмены на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель.

1A	Пациентам с тяжелым обострением рекомендуется терапия системными ГКС (преднизолон** или эквивалентные дозы других ГКС) перорально или внутривенно [23-25].
----	--

Доза преднизолона при данной локализации и тяжести составляет 2 мг/кг массы тела. Оценка терапевтического эффекта производится через 2-4 недели с дальнейшим снижением дозы ГКС на 5 мг в 5-7 дней до полной отмены на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель.

1A	Данной группе пациентов одновременно с ГКС рекомендуется назначить иммуносупрессоры: АЗА** (2-2,5 мг/кг) или #МП** (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – #МТ** (25 мг/нед. п/к или в/м 1 раз в неделю) [17-19].
----	---

3B	Данной группе пациентов при признаках активного системного воспаления, угрозе сепсиса и/или наличии инфильтрата и/или гнойных осложнений рекомендуется добавить антибиотики [26-29].
----	--

5C	Данной группе пациентов, получающих поддерживающую терапию иммуносупрессорами, рекомендуется продолжать её длительно не менее 4 лет для поддержания стойкой ремиссии [11].
----	--

4С	Группе пациентов с активной БК со стероидорезистентностью, стероидозависимостью, непереносимостью ГКС или при неэффективности/непереносимости иммуносупрессоров, рекомендуется биологическая терапия в виде индукционного курса (инфликсимаб**, адалимумаб**, цертолизумаба пэгол**, устекинумаб** или ведолизумаб**) [30-33].
----	--

Дозы и схемы введения биологических препаратов назначают в соответствии с инструкцией по применению. Отсутствие первичного ответа на биологическую терапию определяется после индукционного курса (в зависимости от препарата). При наличии отрицательной динамики эффективность препарата оценивается раньше. Все биологические препараты примерно одинаковы по эффективности, поэтому с одинаковой вероятностью могут быть назначены в качестве терапии первой линии.

1А	Пациентам, достигшим ремиссии любым из биологических препаратов, рекомендуется перейти к поддер живающей терапии тем же препаратом (с иммуносупрессорами или без них) [34-36].
----	--

Дозы биологических препаратов для поддерживающей терапии назначают в соответствии с инструкцией по применению.

1А	Пациентам с активной БК при назначении инфликсимаба** рекомендуется комбинировать его с тимо-пуринами для повышения эффективности лечения [37-39].
----	--

Для других биологических препаратов целесообразность такой комбинации не доказана. Назначение комбинированной терапии остается на усмотрение лечащего врача.

1A	Рекомендуется пациентам при первичной неэффективности любым из биологических препаратов смена терапии на препарат другого класса для достижения ремиссии [41-43].
----	---

Смена на препарат того же класса возможна, однако ее эффективность ниже, чем переход на другой класс препаратов.

1A	Рекомендуется пациентам при потере ответа на терапию любым из биологических препаратов (рецидив БК на фоне ранее достигнутой ремиссии) оптимизация терапии тем же препаратом в виде сокращения интервалов между введениями или увеличения дозы препарата согласно инструкциям по применению или смена терапии на другой препарат [10-12].
----	---

1aA	Пациентам с активной БК при неэффективности консервативной терапии рекомендовано хирургическое лечение [37-38].
-----	---

БК тонкой кишки (кроме терминального илеита)

5C	Пациентам с БК легкого течения с ограниченным поражением рекомендуется терапия месалазином с преимущественным высвобождением в тонкой кишке в дозе 4 г перорально [9,10].
----	---

Оценка терапевтического эффекта производится через 2-4 недели.

5C	Пациентам, достигшим ремиссии на терапии месалазином с преимущественным высвобождением в тонкой кишке, рекомендовано проведение поддерживающей терапии в дозе 4 г перорально [9,10].
----	--

1A	Пациентам с неэффективностью терапии месалазином рекомендуется терапия системными ГКС (преднизолон** или эквивалентные дозы других ГКС) перорально [23-25].
----	---

Доза преднизолона при данной локализации и тяжести составляет 1 мг/кг массы тела. Оценка терапевтического эффекта производится через 2-4 недели.

1A	Пациентам со среднетяжелым течением БК рекомендуется терапия системными ГКС (преднизолон** или эквивалентные дозы других ГКС) перорально [23-25].
----	---

Доза преднизолона при данной локализации и тяжести составляет 1 мг/кг массы тела. Оценка терапевтического эффекта производится через 2-4 недели.

1A	Пациентам с тяжелым течением БК рекомендуется терапия системными ГКС (преднизолон** или эквивалентные дозы других ГКС) внутривенно или перорально [13-15].
----	--

Доза преднизолона при данной локализации и тяжести составляет 2 мг/кг массы тела. Оценка терапевтического эффекта производится через 2-4 недели.

1A	Данной группе пациентов одновременно с ГКС рекомендуется назначить иммуносупрессоры: АЗА** (2-2,5 мг/кг) или #МП** (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – #МТ** (25 мг/нед. п/к или в/м 1 раз в неделю) [17-19].
----	---

3B	Данной группе пациентов при признаках системного воспаления, угрозе сепсиса и/или наличии инфильтрата и/или гнойных осложнений рекомендуется добавить антибиотики [16-19].
----	--

Рекомендовано назначение метронидазола 1 г/день + фторхинолонов 1 г/день 10–14 дней перорально или парентерально. Возможен дальнейший переход на длительный (до 3 месяцев) пероральный прием препаратов.

1A	Данной группе пациентов, получающих противорецидивную терапию иммуносупрессорами, рекомендуется продолжать её длительно не менее 4 лет для поддержания стойкой ремиссии [11].
----	---

3С	<p>Группе пациентов с активной БК со стероидорезистентностью, стероидозависимостью, непереносимостью ГКС, или при неэффективности (рецидив через 3-6 месяцев после отмены ГКС на фоне АЗА**/#МП**) или непереносимости иммуносупрессоров рекомендуется биологическая терапия в виде индукционного курса (инфликсимаб**, адалимумаб**, цертолизумаб пэгол**, устекинумаб** или ведолизумаб**) , тофицинитибс последующим переходом на длительное (многолетнее) поддерживающее лечение [20-23].</p>
----	---

Дозы и схемы введения биологических препаратов назначают в соответствии с инструкцией по применению. Отсутствие первичного ответа на биологическую терапию определяется после индукционного курса (в зависимости от препарата). При наличии отрицательной динамики эффективность препарата оценивается раньше. Все биологические препараты примерно одинаковы по эффективности, поэтому с одинаковой вероятностью могут быть назначены в качестве терапии первой линии.

1А	<p>Пациентам, достигшим ремиссии любым из биологических препаратов, рекомендуется перейти к поддерживающей терапии тем же препаратом (с иммуносупрессорами или без них) [24-26].</p>
----	--

Дозы биологических препаратов для поддерживающей терапии назначают в соответствии с инструкцией по применению.

1А	<p>Пациентам с активной БК при назначении инфликсимаба** рекомендуется комбинировать его с тимо-пуринами для повышения</p>
----	--

	эффективности лечения [27-30].
--	--------------------------------

Для других биологических препаратов целесообразность такой комбинации не доказана. Назначение комбинированной терапии остается на усмотрение лечащего врача.

1A	Рекомендуется пациентам при первичной неэффективности любым из биологических препаратов смена терапии на препарат другого класса для достижения ремиссии [1-3].
----	---

Смена на препарат того же класса возможна, однако ее эффективность ниже, чем переход на другой класс препаратов.

1A	Рекомендуется пациентам при потере ответа на терапию любым из биологических препаратов (рецидив БК на фоне ранее достигнутой ремиссии) оптимизация терапии тем же препаратом в виде сокращения интервалов между введениями или увеличения дозы препарата, согласно инструкциям по применению, или смена терапии на другой препарат [10-12,2].
----	--

1A	Пациентам с активной БК при неэффективности консервативной терапии рекомендовано хирургическое лечение [7,8].
----	---

3.1.5. БК с поражением пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки

5C	Пациентам с активной формой БК с поражением пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с целью достижения ремиссии рекомендуется начальная терапия системными ГКС в комбинации сингибиторами протонного насоса [13].
----	--

Контролируемые исследования, посвященные эффективности применения лекарственных препаратов для лечения БК с поражением верхних отделов ЖКТ, в настоящее время отсутствуют. При рефрактерном течении отмечен хороший эффект биологической терапии [13].

1A	Данной группе пациентов одновременно с ГКС рекомендуется назначить иммуносупрессоры: АЗА** (2-2,5 мг/кг) или #МП** (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – #МТ** (25 мг/нед. п/к или в/м 1 раз в неделю) [7-9].
----	---

1A	Данной группе пациентов, получающих противо-рецидивную терапию иммуносупрессорами, рекомендуется продолжать её длительно не менее 4 лет для поддержания стойкой ремиссии [11].
----	--

3C	Группе пациентов с активной БК со стероидорезистентностью, стероидозависимостью, непереносимостью ГКС или при неэффективности/непереносимости иммуносупрессоров, рекомендуется биологическая терапия аналогичная ситуациям при
----	--

	других локализациях БК [10-20].
--	---------------------------------

1A	Пациентам с активной БК при неэффективности консервативной терапии рекомендовано хирургическое лечение [7-8].
----	---

Тяжелое течение активной БК любой локализации

1A	Пациентам с тяжелым течением БК рекомендуется терапия системными ГКС (преднизолон** или эквивалентные дозы других ГКС) внутривенно или перорально [73,74].
----	--

Доза преднизолона при данной локализации и тяжести составляет 1-2 мг/кг массы тела. Оценка терапевтического эффекта производится через 2-4 недели.

1A	Данной группе пациентов одновременно с ГКС рекомендуется назначить иммуносупрессоры: АЗА** (2-2,5мг/кг) или #МП** (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – #МТ** (25 мг/нед. п/к или в/м 1 раз в неделю) [7-9].
----	--

3В	Данной группе пациентов при признаках системного воспаления, угрозе сепсиса и/или наличии инфильтрата, и/или гнойных осложнений рекомендуется добавить антибиотики [6-9].
----	---

Рекомендовано назначение метрони- дазола 1 г/день + фторхинолонов 1 г/день 10–14 дней перорально или парентерально. Возможен дальнейший переход на длительный (до 3 месяцев) пероральный прием препаратов.

5С	Данной группе пациентов, получающих противорецидивную терапию иммуносупрессорами, рекомендуется продолжать её длительно не менее 4 лет для поддержания стойкой ремиссии [11].
----	---

3С	Группе пациентов с активной БК со стероидорезистентностью, стероидозависимостью, непереносимостью ГКС, или при неэффективности (рецидив через 3-6 месяцев после отмены ГКС на фоне АЗА**/#МП**) или непереносимости иммуносупрессоров рекомендуется биологическая терапия в виде индукционного курса (инфликсимаб**, адалимумаб**, цертолизумаба пэгол**, устекинумаб** или ведолизумаб**), тофицинитиб [10-13].
----	--

Дозы и схемы введений биологических препаратов назначают в соответствии с инструкцией по применению. Отсутствие первичного ответа на биологическую терапию определяется после индукционного курса (в зависимости от препарата). При наличии отрицательной динамики эффективность препарата оценивается раньше. Все

биологические препараты примерно одинаковы по эффективности, поэтому с одинаковой вероятностью могут быть назначены в качестве терапии первой линии.

5C	Данной группе пациентов при раннем рецидиве заболевания в течение 6 месяцев лечение рекомендуется сразу начинать с биологических препаратов в сочетании с системными ГКС в комбинации с иммуносупрессорами или без них [11].
----	--

Повторные курсы ГКС допустимо назначать только при невозможности применения биологических препаратов.

1A	Пациентам, достигшим ремиссии любым из биологических препаратов, рекомендуется перейти к поддерживающей терапии тем же препаратом (с иммуносупрессорами или без них) [14-16].
----	---

Дозы биологических препаратов для поддерживающей терапии назначают в соответствии с инструкцией по применению.

1A	Пациентам с активной БК при назначении инфликсимаба** рекомендуется комбинировать его с тимо-пуринами для повышения эффективности лечения [17-20].
----	--

Для других биологических препаратов целесообразность такой комбинации не доказана. Назначение комбинированной терапии остается на усмотрение лечащего врача.

1A	Рекомендуется пациентам при первичной неэффективности любым из биологических препаратов смена терапии на препарат
----	---

	другого класса для достижения ремиссии [21-23].
--	---

Смена на препарат того же класса возможна, однако ее эффективность ниже, чем переход на другой класс препаратов.

1A	Рекомендуется пациентам при потере ответа на терапию любым из биологических препаратов (рецидив БК на фоне ранее достигнутой ремиссии) оптимизация терапии тем же препаратом в виде сокращения интервалов между введениями или увеличения дозы препарата согласно инструкциям по применению или смена терапии на другой препарат [10-12].
----	---

1A	Пациентам с активной БК при неэффективности консервативной терапии рекомендовано хирургическое лечение [17,18].
----	---

БК с перианальными поражениями

Перианальные поражения при БК часто требуют хирургического лечения, которое рассматривается в Разделе 3.2.5 «Лечение БК с перианальными поражениями».

5C	У всех пациентов с перианальным поражением БК в случае отсутствия показаний к хирургическому лечению или после него рекомендовано назначение иммуносупрессоров (АЗА**, #МП**, ,
----	---

	#МТ**) и/или биологических препаратов (инфликсимаб**, адали- мумаб**, цертолизумаба пэгол**, устекинумаб** или ведолизумаб), тофицинитиб в стандартных дозах [16].
--	--

2В	Пациентам с перианальными поражениями БК рекомендовано назначение метронидазола 1 г/сут. и/или ципрофлоксацина 1 г/сут. [16,17].
----	--

Антибиотики назначаются длительно (до 6 мес. или до появления побочных эффектов).

2В	У пациентов с перианальными проявлениями БК рекомендовано подключение к терапии метронидазолом в виде свечей и мазей [16].
----	--

2В	У пациентов с перианальными проявлениями БК, при наличии трещин анального канала хирургическое вмешательство не рекомендуется, а отдается предпочтение вышеописанной местной консервативной терапии [16].
----	---

Мониторинг эффективности и побочных эффектов лекарственной терапии

2В	Всем пациентам для мониторинга эффективности лечения любыми препаратами рекомендуется исследование
----	--

	кальпротектина в кале [5-8].
--	------------------------------

Периодичность мониторинга 1 раз в 3 месяца позволяет своевременно (до появления симптомов заболевания) выявить реактивацию воспаления в кишечнике.

3В	Всем пациентам для мониторинга эффективности лечения любыми препаратами рекомендуется эндоскопия через 6-9 месяцев после назначения терапии[9].
----	---

3В	Всем пациентам для мониторинга эффективности лечения любыми препаратами рекомендуются визуализирующие методы (КТ или МРТ кишечника) для мониторинга эффективности терапии рекомендуется проводить 1 раз в год [10].
----	---

5С	Пациентам рекомендовано ежегодно выполнять местный осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки для исключения перианальных осложнений, а также при необходимости – УЗИ ректальным датчиком (при доступности экспертного исследования) [11].
----	---

1А	Пациентам при динамическом нарастании уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка, фекального кальпротектина) рекомендуется выполнять (илео)колоноскопию для оценки
----	---

	активности заболевания [12].
--	------------------------------

Рутинное (ежегодное) эндоскопическое исследование при отсутствии клинических показаний (сомнений в диагнозе, необходимости исключения сопутствующих состояний, нарастания клинических проявлений, подозрений на осложнения) в большинстве случаев не требуется. При отсутствии показаний, связанных с БК, периодичность (илео)колоноскопии определяется клиническими рекомендациями по раннему выявлению злокачественных новообразований толстой кишки.

5C	Пациентам, получающим иммуносупрессоры, рекомендовано ежемесячно выполнять исследование уровня эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов крови, свободного и связанного билирубина, креатинина, мочевины, определение активности аланинамино- трансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы в крови для оценки функции печени [11].
----	---

5C	Рекомендуется пациентам перед проведением терапии ГИБП и далее каждые 6 месяцев консультация врача-фтизиатра и скрининг на туберкулез (кван- тифероновый тест, а при невозможности, проведение внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном – проба Манту, диаскин-тест) для диагностики тубер- кулеза [13].
----	---

5С	Пациентам до назначения иммуносупрессивной терапии, включая ГИБП и на фоне лечения рекомендуется проводить скрининг на наличие маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg, анти-HBc, ДНК качественным методом), С (анти-HCV) и иммунодефицита человека (анти-ВИЧ), а также сифилиса для диагностики сопутствующих заболеваний в соответствии с профессиональными клиническими рекомендациями [14].
----	--

2В	Рекомендовано строгое соблюдение доз и графика введения биологических препаратов. Нерегулярное введение биологических препаратов повышает риск аллергических реакций и неэффективности лечения[15].
----	---

Недопустимы перерывы в лечении без медицинских показаний.

Хирургическое лечение БК

Большинство пациентов с БК в течение жизни переносят хотя бы одно оперативное вмешательство на ЖКТ. Невозможность радикального излечения пациентов с БК нередко приводит к повторным резекциям, увеличивая риск синдрома короткой кишки. Современная тактика хирургического лечения БК направлена на выполнение ограниченных резекций, а при возможности – проведение органосохраняющих вмешательств (стриктуропластика, дилатация стриктур) [17-18].

2А	У пациентов с осложненной формой БК, перенесших хирургическое лечение, применение биологической терапии в
----	---

	анамнезе ассоциировано с увеличением послеоперационных септических осложнений. В связи с этим рекомендовано с осторожностью прибегать к назначению биологической терапии у пациентов, которым планируется хирургическое лечение. При этом безопасный период времени отмены биологического препарата перед оперативным вмешательством неизвестен [16-19].
--	--

Последние результаты исследований и мета-анализов показали увеличение риска возникновения послеоперационных осложнений, таких как несостоятельность анастомоза, возникновение внутрибрюшных абсцессов, плохого заживления ран у пациентов, получавших биологическое лечение перед хирургическим вмешательством [16-19].

Показания к хирургическому лечению БК

Показаниями к оперативному вмешательству при БК служат острые и хронические осложнения, а также неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития [7, 8].

Острые осложнения БК

К ним относят кишечное кровотечение, перфорацию кишки и токсическую дилатацию ободочной кишки.

5С	При кишечном кровотечении экстренное хирургическое вмешательство рекомендуется при невозможности стабилизировать гемодинамику пациента, несмотря на переливания эритроцитарной массы и проведения интенсивной гемостатической терапии [20,21].
----	--

--	--

Кишечное кровотечение констатируют при потере более 100 мл крови/сутки по данным объективных лабораторных методов (сцинтиграфия, определение гемоглобина в каловых массах гемоглобинцианидным методом) или при объеме каловых масс с визуально определяемой примесью крови более 800 мл/сутки. В подобных случаях выполняется резекция пораженного участка кишечника (с наложением анастомоза или без такового, а также с возможным формированием стомы) с обязательной интраоперационной энтеро- или колоноскопией [21].

5С	У пациентов с осложненной формой БК при выявлении угрожающих симптомов (перитонеальные симптомы, свободный газ в брюшной полости по данным обзорной Р-графии) рекомендуется экстренное хирургическое вмешательство, которое в подобной ситуации может быть ограничено резекцией пораженного отдела с формированием анастомоза или стомы [22,23].
----	--

У пациентов с локализацией БК в тонкой кишке ее перфорация в свободную брюшную полость является достаточно редким осложнением и обычно возникает либо дистальнее, либо проксимальнее участка кишки с наличием стриктуры. В случае экстренной операции рекомендовано избегать формирования первичного анастомоза без протекции при помощи двухствольной илеостомы [23].

4С	У пациентов с БК, в случае перфорации толстой кишки, в качестве операции выбора рекомендуется субтотальная резекция
----	---

	ободочной кишки с формированием илеостомы [23].
--	---

4С	У пациентов с локализацией БК в толстой кишке, при развитии токсической дилатации, операцией выбора рекомендуется субтотальная колэктомия с одностольной илеостомией [23].
----	--

Токсическая дилатация ободочной кишки является редким осложнением при БК и представляет собой не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки до 6,0 см и более с явлениями интоксикации. К факторам риска токсической дилатации относятся гипокалиемия, гипомagnesемия, подготовка кишки к колоноскопии при помощи осмотических слабительных и прием антидиарейных препаратов. О развитии токсической дилатации свидетельствует внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и нарастание симптомов интоксикации (нарастание тахикардии, снижение АД).

Хронические осложнения БК

Хронические осложнения включают стриктуры, инфильтрат брюшной полости, внутренние или наружные кишечные свищи и наличие неоплазии [24].

Неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития

О неэффективности консервативной терапии свидетельствует наличие гормональной зависимости и резистентности (см. Раздел 1.5. Классификация БК). Проявлением неадекватной лекарственной терапии является также задержка физического развития, чаще всего возникающая при поражении верхних отделов ЖКТ.

Хирургическое лечение БК в форме терминального илеита или илеоколита

4С	У пациентов данной группы при формировании стриктуры подвздошной кишки или илеоцекального клапана в качестве операции выбора рекомендуется резекция илеоцекального угла с формированием илеоасцендоанастомоза или стомы (при наличии нарушения кишечной проходимости) [25,26].
----	--

Приблизительно 1/3 всех пациентов с БК имеет подобную локализацию, которая часто осложняется формированием стриктуры подвздошной кишки или илеоцекального клапана. При этом решающим фактором для отказа от выполнения первичного анастомоза является наличие нарушения кишечной проходимости.

5С	У пациентов данной группы, при выявлении стриктуры после первого курса консервативного лечения (т.е. применения ГКС) в качестве первого этапа лечения рекомендуется резекция пораженного участка кишки, а не повторный курс консервативной (гормональной) терапии [27].
----	---

5С	У пациентов с активной БК с формированием абсцесса брюшной полости рекомендуется назначение антибиотиков, а также дренирование абсцесса или резекция пораженного участка [27].
----	--

Дренирование может осуществляться хирургическим путем или в специализированных центрах и при наличии достаточной квалификации – путем чрезкожного дренирования. Последний вариант может применяться только при отсутствии стриктуры пораженного участка кишечника, что определяет необходимость резекции пораженного отдела.

5С	У пациентов с осложненной формой БК, при наличии непротяженных стриктур тощей или подвздошной кишки, включая стриктуры анастомоза после предшествовавшей резекции, альтернативой резекции рекомендовано выполнение рассечения рубцовых стриктур тонкой кишки (стриктуропластики), позволяющей избежать обширных резекций тонкой кишки [8].
----	--

Выполнение данного вмешательства возможно при длине стриктуры не более 10 см. Противопоказаниями к стриктуропластике служат наличие инфильтрата, абсцесса, злокачественных образований в стенке кишки или активное кровотечение и выраженное воспаление пораженного участка.

5С	У пациентов данной группы, при отсутствии инфильтрата и абсцесса предпочтительней выполнение хирургического вмешательства на тонкой кишке и илеоцекальной зоне лапароскопическим способом [28,29].
----	--

Одномоментное формирование двух анастомозов не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и частоты рецидива заболевания [30].

Предпочтительной методикой формирования анастомоза на тонкой кишке является наложение аппаратного анастомоза по типу «бок-в-бок», что уменьшает вероятность его несостоятельности [31] и последующего развития стриктуры.

Хирургическое лечение БК толстой кишки

2В	У пациентов данной группы, при ограниченном поражении толстой кишки рекомендуется резекция пораженного сегмента с формированием кишечного анастомоза в пределах здоровых тканей [32,33].
----	--

Пациентам с ограниченным поражением толстой кишки (менее трети толстой кишки), при развитии осложнений БК, не требуется колэктомия. При наличии поражения в восходящем отделе ободочной кишки, в силу анатомических особенностей показана правосторонняя гемиколэктомия (с сохранением терминального отдела подвздошной кишки). При поражении левого изгиба и/или нисходящей ободочной кишки выполняется левосторонняя гемиколэктомия с формированием трансверзосигмоидного анастомоза или стомы. При локализации БК в сигмовидной кишке выполняется резекция пораженного участка.

5С	У пациентов с распространенной БК толстой кишки с тяжелыми клиническими проявлениями, операцией выбора рекомендуется субтотальная колэктомия с наложением одноствольной илеостомы [8].
----	--

Дистальную часть толстой кишки возможно не резецировать при условии отсутствия в ней выраженного воспаления и вывести на переднюю брюшную стенку в виде одноствольной сигмостомы, или ушить культю прямой кишки наглухо.

5С	У пациентов с поражением всей толстой кишки, а также наличием выраженного воспаления в прямой кишке и тяжелыми перианальными поражениями в качестве альтернативной операции рекомендована колэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки с формированием концевой одноствольной илеостомы [8].
----	---

Данное вмешательство выполняется только у пациентов с выраженной активностью воспалительного процесса в прямой кишке или тяжелыми перианальными проявлениями, поскольку делает невозможным дальнейшее восстановление анальной дефекации.

5С	У пациентов с тяжелыми перианальными поражениями, по возможности, не рекомендована брюшно-промежностная экстирпация [8].
----	--

Экстирпация прямой кишки нецелесообразна в связи с крайне низкими репарационными возможностями и риском формирования обширных промежностных ран, которые в дальнейшем длительно заживают вторичным натяжением, что инвалидизирует пациентов и ограничивает их социальную активность.

5С	У пациентов с тотальным поражением толстой кишки, при отсутствии тяжелых клинических проявлений и минимальной активностью воспалительных изменений в прямой кишке, адекватной функции держания кишечного содержимого и отсутствии перианальных поражений, в качестве операции выбора рекомендована колэктомия с формированием илео-ректального анастомоза [32].
----	---

Возможность формирования тонко кишечного резервуара (илеоанального резервуарного анастомоза (ИАРА)) при БК толстой кишки является спорной в связи с высокой частотой осложнений и частым возникновением показаний к удалению резервуара. В то же время, средняя продолжительность жизни пациентов после формирования ИАРА без постоянной илеостомы достигает 10 лет, что имеет значение для молодых работоспособных пациентов [33]. Основные проблемы, угрожающие пациенту с ИАРА на фоне БК, это развитие перианальных поражений и БК тонкокишечного резервуара.

5С	У пациентов с локализацией БК в толстой кишке формирование илеостомы (отключающей двустольной стомы) с целью прекращения транзита кишечного содержимого по толстой кишке рекомендовано только у крайне истощенных пациентов и у беременных женщин [128].
----	--

Данный вид хирургического лечения является временным. Учитывая, что при БК отключение пассажа по толстой кишке не всегда является эффективным, в последующем

необходимо вновь обсуждать вопрос об объеме оперативного вмешательства после проведения точной дифференциальной диагностики между БК толстой кишки и ЯК. Все перечисленные хирургические вмешательства возможно безопасно выполнить с использованием лапароскопических технологий [34,35].

5С	У пациентов с локализацией БК в толстой кишке при выявлении непротяженной стриктуры рекомендовано выполнение баллонной дилатации стенозов толстой кишки (эндоскопическим способом) [36].
----	--

Данная манипуляция связана с более высоким риском рецидива заболевания по сравнению с резекцией пораженного участка кишечника.

2В	У пациентов с локализацией БК в толстой кишке выполнение рассечения рубцовых стриктур (стриктуро-пластики) не рекомендуется [27,37,38].
----	---

Хирургическое лечение БК с поражением верхних отделов ЖКТ

2В	У пациентов данной группы, при выявлении стриктур, инфильтратов и межкишечных свищей в проксимальных отделах тонкой кишки в качестве хирургического лечения рекомендовано формирование обходных анастомозов, рассечение рубцовых стриктур (стрик-туропластика) или резекция пораженного участка [8,37,38].
----	--

Вовлечение в воспалительный процесс участка кишечника проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки часто приводит к формированию множественных стриктур и меж-кишечных свищей, что обуславливает неблагоприятный прогноз БК и требует хирургического лечения.

5С	У пациентов данной группы, прибегать к формированию обходного анастомоза рекомендовано лишь в исключительных случаях, поскольку высок риск развития синдрома избыточного бактериального роста в отключенной части тонкой кишки, а также возможно развитие рака. Вместе с тем, обширные резекции обуславливают развитие синдрома короткого кишечника [39].
----	---

4С	У пациентов данной группы, при наличии единичных или множественных непротяженных стриктур операцией выбора могут быть различные варианты рассечения рубцовых стриктур тонкой кишки (стрик-туропластики) [40].
----	---

4С	У пациентов данной группы, при выявлении стриктуры гастродуоденальной зоны (как правило, 12-перстной кишки) рекомендована эндоскопическая баллонная дилатация или выполнение рассечения рубцовой стриктуры (стриктурупластики) [40].
----	--

Лечение БК с перианальными поражениями (перианальная БК)

Подход к хирургическому вмешательству на перианальной области должен быть индивидуален для каждого пациента [1,14].

4С	У пациентов с перианальными проявлениями БК, при наличии наружных перианальных свищей рекомендована ликвидация свища путем его иссечения (при помощи фистулотомии) [42] или его адекватное дренирование при наличии абсцессов (при помощи установки латексных дренажей-сетонов) [43].
----	---

Простые свищи, не сопровождающиеся какими-либо симптомами, не требуют хирургического вмешательства. Рекомендовано динамическое наблюдение на фоне вышеописанной консервативной терапии. Показанием к установке сетонов в большинстве случаев являются транс- и экстрасфинктерные свищи. При отсутствии воспалительного процесса в слизистой оболочке прямой кишки возможно выполнение низведения слизисто-мышечного лоскута прямой кишки с пластикой внутреннего свищевого отверстия [43].

5С	У пациентов с перианальными проявлениями БК, при лечении сложных свищей рекомендовано их дренирование (установка латексных дренажей-сетонов) в комбинации с агрессивной медикаментозной терапией [16].
----	--

Учитывая высокую эффективность биологической терапии при надлежащем дренировании сложных свищей прямой кишки оправдано её раннее назначение

(инфликсимаб, адалимумаб, цер-толизумаб пэгол, устекинумаб, ведолизумаб). Тем не менее, сложные свищи, с затеками и выраженным гнойным воспалением часто являются показанием к отключению пассажа по толстой кишке путем формирования двустольной илеостомы.

5С	У пациентов с перианальными проявлениями БК, при ректовагинальном свище рекомендовано его иссечение с ушиванием дефекта влагалища и низведением полнослойного лоскута прямой кишки [16].
----	--

Ректовагинальные свищи в большинстве случаев требуют хирургического вмешательства. При этом, оперативное лечение показано под прикрытием илеостомы. Лишь в отдельных ситуациях при наличии низкого свища между прямой кишкой и преддверием влагалища рекомендовано проведение только консервативного лечения. При наличии активного поражения прямой кишки адекватная противовоспалительная терапия до операции увеличивает эффективность вмешательства [16].

5С	У пациентов с перианальными проявлениями БК, при наличии стриктуры ниже-ампулярного отдела прямой кишки или стеноза анального канала рекомендовано выполнение проктосигмOIDэктомии (или проктэктомии) или брюшно-анальной резекции прямой кишки [16].
----	---

Наиболее неблагоприятным фактором, повышающим вероятность постоянной илеостомы или колостомы, является наличие стриктуры нижеампулярного отдела

прямой кишки или стеноза анального канала. В отдельных ситуациях, при отсутствии активного воспаления в вышележащих отделах кишечника, возможно бужирование стриктуры [16].

Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК

Даже при полном удалении всех макроскопически измененных отделов кишечника, хирургическое вмешательство не приводит к полному выздоровлению: в течение 5 лет клинически значимый рецидив отмечается у 28-45% пациентов, а в течение 10 лет – у 36-61%, что диктует необходимость назначения или продолжения противорецидивной терапии после операций по поводу БК [44,45]. 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 фенотип [46].

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. К высокому риску послеоперационного рецидива относится наличие 2 и более факторов риска:

- курение;
- перианальные поражения БК;
- пенетрирующая БК;
- протяженная резекция (более 50 см) кишечника;
- предыдущее хирургическое вмешательство;
- раннее начало заболевания.

2В	Пациентам из группы низкого риска рекомендовано
----	---

	проведение терапии АЗА** (2,0-2,5 мг/кг/сут.) или #МП** (1,5 мг/кг/сут.) [45].
--	--

Таблица 4. Шкала эндоскопической активности послеоперационного рецидива БК по Rutgeerts [39] (при резекции терминального отдела подвздошной кишки или илеоцекальной резекции)

Оценка	Определение
i0	Нет знаков воспаления
i1	≤5 афтозных язв
i2	>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
i3	Диффузный афтозный илеит с диффузно воспаленной слизистой оболочкой
i4	Диффузное воспаление с крупными язвами, «булыжной мостовой» и/или сужением просвета

3С	Пациентам с высоким риском рецидива рекомендовано еще до проведения контрольного эндоскопического исследования начать курс биологической терапии (инфликсимаб**, адалимумаб**, цертолизумабапэгол**, устекинумаб**, ведолизумаб**) [38-43].
----	---

Данных по применению устекинумаба и ведолизумаба недостаточно, чтобы достоверно судить об их эффективности в качестве послеоперационной противорецидивной терапии.

3С	Пациентам с БК противорецидивную терапию рекомендовано начинать через 4 недели после оперативного вмешательства при отсутствии послеоперационных осложнений [45].
----	---

3С	Спустя 6-12 месяцев всем оперированным пациентам с БК рекомендовано проведение контрольного эндоскопического обследования, а при необходимости МРТ, КТ (табл. 4) [45,46].
----	---

3С	Оперированным пациентам с БК, при невозможности визуализировать зону анастомоза рекомендовано констатировать наличие или отсутствие рецидива, основываясь на сочетании данных рентгенологического обследования (КТ или МРТ) и неинвазивных маркеров воспаления – С-реактивного белка, фекального кальпротектина и др. [18].
----	---

5С	У пациентов с БК при отсутствии признаков воспаления или обнаружении минимальных (i1 по шкале Rutgeerts) (Табл. 4) воспалительных изменений проводимую терапию рекомендовано продолжить[19].
----	--

5C	У пациентов с БК при наличии более выраженных воспалительных изменений (i2-i4) рекомендовано усиление терапии: рекомендовано подключение иммуносупрессоров у пациентов, ранее их не получавших или проведение биологической терапии (адалимумабом**, инфликсимабом**, цертолизумаба пэголом**, устекинумабом**, ведолизумабом**) у пациентов, находящихся на поддерживающей терапии АЗА**/#МП** или при невозможности их назначения [17-23].
----	--

Наличие более выраженных воспалительных изменений (i2-i4) указывает на неэффективность проводимой терапии.

4C	В дальнейшем у пациентов с БК, вне зависимости от характера течения заболевания и клинической манифестации БК, рекомендовано не реже одного раза в 1-3 года выполнять контрольное эндоскопическое исследование, следуя этому же алгоритму выбора противорецидивного лечения [15].
----	---

Дисфункция илеостомы после хирургического лечения БК

Под дисфункцией илеостомы понимается увеличение объема кишечного отделяемого по илеостоме более 1000 мл в сутки. Ведение пациентов с данным состоянием описано в клинических рекомендациях «Язвенный колит».

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ
БОЛЕЗНИ КРОНА**

ТАШКЕНТ – 2025

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ РЕАБИЛИТАЦИИ

Меры медицинской реабилитации направлены на профилактику осложнений консервативной терапии и нежелательных последствий хирургического лечения.

Легкая и умеренная степень нарушения функционирования требует лечения в амбулаторных условиях. Тяжелая степень нарушения функции, либо абсолютная ее невозможность требуют госпитализации в круглосуточный стационар.

У пациентов, которым потребовалось хирургическое лечение осложнений БК, возможна реабилитация в три этапа.

1-й этап – ранняя реабилитация, осуществляется непосредственно после хирургического лечения со 2-х по 14-е сутки. Основной задачей 1 этапа реабилитации является восстановление нормального функционирования ЖКТ после хирургического вмешательства. Именно на этом этапе чаще всего выявляются и должны быть скорректированы нарушения мочеиспускания. Важная роль отводится также контролю гомеостаза, мероприятиям, направленным на заживление послеоперационных ран, купированию послеоперационного болевого синдрома, активизации пациента. В данный период проводится контроль общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы крови, общего анализа мочи.

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

3-й этап реабилитации осуществляется в поздний реабилитационный период у пациентов как с постоянной илеостомой, так и перед реконструктивно-

восстановительной операцией. Основной задачей на данном этапе является компенсация функции ЖКТ, мероприятия, направленные на выявление и коррекцию функции запирающего аппарата прямой кишки.

Недостаточность анального сфинктера (НАС) – реабилитация возможна на 2 и 3 этапах. У пациентов после оперативного вмешательства по поводу БК с формированием стомы отмечается снижение функции держания.

5С	Пациентам с недостаточностью анального сфинктера, перед реконструктивно-восстановительным лечением, рекомендуется выполнение патофизиологического исследования (сфинктерометрия, профилометрия, исследование проводимости по срамному нерву) с последующей консультацией физиотерапевта [19].
4С	Пациентам при выявлении недостаточности анального сфинктера 2-3 степени рекомендуется провести реабилитационное лечение, включающее 10-дневный цикл БОС-терапии и тиббиальной нейромодуляции в условиях дневного или круглосуточного стационара [19,20].

В реабилитации пациентов с недостаточностью анального сфинктера, по данным литературы, широкое применение имеет метод лечения биологической обратной связью (БОС- терапия), направленный на улучшение сократительной способности мышц наружного сфинктера и тазового дна за счет увеличения как силы, так и длительности произвольного сжатия [19,20].

Данный неинвазивный метод вовлекает в процесс реабилитации собственные ресурсы организма с выработкой правильных навыков на уровне создания новых

условно-рефлекторных связей. Так же эффективным является метод тиббиальной нейромодуляции. Нейромодуляция – это процесс, при котором электрический ток по одним нервным путям модулирует существовавшую ранее активность в других нервных путях или центрах. Чрескожная электростимуляция заднего большеберцового нерва – *n.tibialis* – применяется при функциональных заболеваниях органов малого таза, так как в составе заднего большеберцового нерва проходят волокна из II и III крестцовых сегментов спинного мозга, играющие значительную роль в иннервации прямой кишки, мочевого пузыря и их сфинктеров. Доказано, что мышечные структуры отключенного запирающего аппарата могут реагировать на БОС-терапию и проведение тиббиальной нейромодуляции, увеличивая как тонус, так и силу волевых сокращений [19,20]. Стимуляцию тиббиального нерва проводят с помощью накожного стимулирующего электрода, что позволяет пациенту после курса предварительного обучения продолжить курс лечения самостоятельно в домашних условиях. В таком случае курс лечения с ежедневными сеансами стимуляции может продлеваться до 1-3 месяцев. Контроль эффективности БОС-терапии производится перед началом и по окончании каждого курса процедур путем комплексного физиологического исследования функции запирающего аппарата прямой кишки (сфинктерометрия+физиологическое исследование резервуарной функции низведенной кишки). При улучшении показателей тонуса

и сократительной способности анальных сфинктеров, можно ставить вопрос о выполнении реконструктивно-восстановительной операции, направленной на возобновление естественного пассажа по ЖКТ.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ

И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

БК характеризуется прогрессирующим поражением кишечника. На момент установления диагноза осложнения (стриктуры, свищи) обнаруживаются лишь у 10-20% пациентов, в то время как в течение 10 лет подобные осложнения развиваются у >90% пациентов. В течение 10 лет хирургическое вмешательство в связи с осложнениями и/или неэффективностью консервативной терапии выполняется у половины пациентов с БК, а у 35-60% в течение 10 лет после операции развивается рецидив заболевания. Гормональная зависимость при БК в течение 10 лет хотя бы раз констатируется у 30% пациентов [21].

В связи с прогрессирующим характером заболевания пациенты, страдающие БК, должны получать постоянную (пожизненную терапию) и проходить регулярный (пожизненный) мониторинг активности заболевания. Контроль активности заболевания позволяют не только инструментальные методы исследования, но и лабораторные методы анализа маркеров воспаления, в первую очередь, уровня фекального кальпротектина, концентрация которого в стуле коррелирует со степенью язвенного поражения ЖКТ.

5С	Периодичность и объем диспансерного наблюдения определяется индивидуально, но у большинства пациентов рекомендовано: пациентам при доступности экспертного исследования рекомендовано выполнять УЗИ кишечника каждые 6 месяцев [11].
----	--

5С	Пациентам рекомендовано ежегодно выполнять рентгенологическое или МР-исследование кишечника для исключения стриктурирующих и иных осложнений [11].
----	--

5С	Пациентам рекомендовано ежегодно выполнять местный осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки для исключения перианальных осложнений, а также при необходимости – УЗИ ректальным датчиком (при доступности экспертного исследования) [11].
----	---

5С	Пациентам, получающим иммуносупрессоры и/или биологические препараты, рекомендована вакцинация в качестве профилактики оппортунистических инфекций и иных осложнений: рекомбинантная вакцина против HBV, поливалентная инактивированная пневмококковая вакцина, трехвалентная инактивированная вакцина против вируса гриппа и для женщин до 26 лет, при отсутствии вируса на момент скрининга рекомендуется вакцинация от вируса папилломы человека [14].
----	---

К факторам риска развития оппортунистических инфекций относят: прием предни-золона** 20 мг в сутки и более в течение 2 недель, прием иммуносупрессоров (АЗА**, #МП**, #МТ**) и биологических препаратов, возраст старше 50 лет, сопутствующие заболевания (хронические заболевания легких, алкоголизм, органические заболевания головного мозга, сахарный диабет).

5С	Всем пациентам, получающим биологическую терапию, не рекомендована смена оригинального препарата на биоаналог, или наоборот, более одного раза [16].
----	--

В настоящее время зарегистрированы биосимиляры (биоаналоги) анти-ФНО препаратов, схожие с оригинальными биологическими лекарственными средствами по эффективности и безопасности, однако их взаимозаменяемость с оригинальными препаратами в настоящее время не доказана. С учетом отсутствия клинических испытаний у пациентов с ВЗК, доказавших безопасность и эффективность чередования или полного переключения с оригинального препарата на биоаналоги и наоборот, подобный терапевтический подход не рекомендован [11].

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-гастроэнтерологом, врачом-колопроктологом и иными врачами-специалистами в медицинских организациях, имеющих лицензию на оказание соответствующие виды медицинской деятельности.

При подозрении или выявлении у пациента БК врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в медицинскую организацию, имеющую в своем составе кабинет врача-гастроэнтеролога, врача-колопроктолога, амбулаторный гастроэнтерологический центр (отделение), амбулаторный колопроктологический центр (отделение), центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника (при наличии в субъекте, организуется на функциональной основе) для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи. Консультация в указанных структурных подразделениях медицинской организации должна быть проведена не позднее 15 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию, а в случаях тяжелых форм БК не позднее 3 рабочих дней с даты выдачи направления на

консультацию.

Врач-гастроэнтеролог, врач-колопроктолог медицинской организации, имеющей в своем составе кабинет врача-гастроэнтеролога, врача-колопроктолога, амбулаторный гастроэнтерологический центр (отделение), амбулаторный колопроктологический центр (отделение), центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника организуют выполнение диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая определение степени выраженности воспалительного процесса, протяженности поражения, наличия кишечных и внекишечных проявлений, в том числе взятие биопсийного материала.

В случае невозможности выполнения диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая определение степени выраженности воспалительного процесса, протяженности поражения, наличия кишечных и внекишечных проявлений, в том числе взятие биопсийного материала, а также при наличии показаний для оказания медицинской помощи в стационарных условиях, пациент направляется лечащим врачом в гастроэнтерологическое отделение, колопроктологическое отделение, центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь в стационарных условиях пациентам по профилю «гастроэнтерология», «колопроктология».

При подозрении и (или) выявлении у пациента БК в ходе оказания ему скорой медицинской помощи, таких пациентов переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь по профилю «гастроэнтерология», «колопроктология» для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного лечения, включая проведение таргетной биологической терапии.

Врач-гастроэнтеролог, врач-колопроктолог медицинской организации, имеющей в своем составе кабинет врача-гастроэнтеролога, врача-колопроктолога, амбулаторный

гастроэнтерологический центр (отделение), амбулаторный колопроктологический центр (отделение), центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника направляет пациента в медицинские организации, имеющие для оказания медицинской помощи в стационарных условиях в своем составе гастроэнтерологическое отделение и/или колопроктологическое отделение, и/или центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза при оказании первичной специализированной медико-санитарной помощи) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи определяется по решению комиссии по отбору пациентов для госпитализации в зависимости от тяжести БК, характера течения, распространенности воспалительного процесса. Срок не должен превышать 30 календарных дней с даты выдачи направления на госпитализацию.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь при БК оказывается врачами-гастроэнтерологами, врачами-колопроктологами в медицинских организациях, имеющих в своем составе гастроэнтерологическое отделение и/или колопроктологическое отделение, и/или центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение БК, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь при БК определяются консилиумом врачей-гастроэнтерологов и врачей-колопроктологов, с привлечением при

необходимости других врачей-специалистов.

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

- 1) наличие осложнений БК, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- 2) наличие осложнений лечения БК (хирургическое вмешательство, биологическая терапия, гормональная и цитостатическая терапия и т.д.).

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме является:

- 1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- 2) наличие показаний к специализированному лечению БК (хирургическое вмешательство, гормональная и цитостатическая терапия, биологическая и таргетная терапия.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации является:

- 1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей лечение болезни Крона при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Прогностически неблагоприятными факторами при БК являются курение, дебют заболевания в детском возрасте, перианальные поражения, пенетрирующий фенотип заболевания и распространенное поражение тонкой кишки. С пациентом-курильщиком в обязательном порядке должна быть проведена беседа о необходимости прекращения табакокурения.

Планирование беременности необходимо осуществлять в период ремиссии ВЗК, что позволяет улучшать исходы беременности. Применение беременными большинства препаратов для лечения ВЗК сопряжено с низким риском неблагоприятного воздействия на плод, за исключением #МТ** и месалазина в таблетках с оболочкой, содержащей дибутилфто-лат. Отмена анти-ФНО возможна лишь у ограниченного числа пациенток с низким риском реактивации ВЗК. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами, не противопоказанными при беременности (см. инструкцию по применению препарата), может быть продолжено, если польза для матери превышает потенциальные риски для плода.

Список литературы:

1. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:512-30.
2. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474:307-17.
3. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. ГЭОТАР Медиа, 2008; 754 с.
4. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1785-94.
5. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., и соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445-463. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>.
6. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. *Фарматека*. 2009; № 13, с. 38-44.
7. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020; 4(1): 4-22.
8. Pimentel AM, Rocha R, Santana GO. Crohn's disease of esophagus, stomach and duodenum. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2019; 10 (2): 35-49.
9. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. *Фарматека*. 2011; № 15, с. 44-49.
10. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's

disease. Gut. 2014;63(9):1381- 92.

11. Steinhart AH, Panaccione R, Targownik L, et al. Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: The Toronto Consensus. Inflamm Bowel Dis. 2019 Jan 1;25(1):1-13. doi: 10.1093/ibd/izy247.

12. Чашкова Е.Ю., Владимирова А.А., Неустроев В.Г. и соавт. Воспалительные заболевания толстой кишки – аспекты диагностики. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СОРАМН. 2011; № 4-2, с. 209-221.

13. Lucendo AJ, Arias Б, Roncero У, Hervnas D, et al. Anemia at the time of diagnosis of inflammatory bowel disease: Prevalence and associated factors in adolescent and adult patients. Sao Paulo Med J. 2014;132(3):140-6.

14. Irwin JR, Ferguson E, Simms LA, Hanigan K, et al. Detectable Laboratory Abnormality Is Present up to 12 Months Prior to Diagnosis in Patients with Crohn's Disease. Dig Dis Sci. 2019 Feb;64(2):503-517.

15. Feng JR, Qiu X, Wang F, Chen PF, et al. Diagnostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Crohn's Disease. Gastroenterol Res Pract. 2017;2017:3526460. doi: 10.1155/2017/3526460.

16. Axelrad JE1, Joelson A, Green PHR, Lawlor G, et al. Enteric Infections Are Common in Patients with Flares of Inflammatory Bowel Disease. Am J Gastroenterol. 2018 Oct;113(10):1530-1539. doi: 10.1038/s41395-018-0211-8.

17. Long B, Robertson J, Koyfman A. Emergency Medicine Evaluation and Management of Small Bowel Obstruction: Evidence- Based Recommendations. J Emerg Med. 2019 Feb;56(2):166-176. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.10.024. Epub 2018 Dec 6.

18. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013;7:982-1018.

19. Bettenworth D, Bokemeyer A, Baker M, Mao R, et al. Assessment of Crohn's disease-associated small bowel strictures and fibrosis on cross-sectional imaging: a

systematic review. *Gut*. 2019 June; 68(6):1115-1126.

20. Chidi VN, Schwartz DA. Imaging of perianal fistulizing Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jun;9(6):797-806. doi: 10.1586/17474124.2015.1031110. Epub 2015 Mar 30.

21. Sheedy SP, Bruining DH, Dozois EJ, Faubion WA, et al. MR Imaging of Perianal Crohn Disease. *Radiology*. 2017 Mar;282(3):628- 645. doi: 10.1148/radiol.2016151491.

22. Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, Clement F, et al. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Mar;23(3):461-472. doi: 10.1097/MIB.0000000000001023.

23. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 3;(6):CD000296. doi: 10.1002/14651858.CD000296.pub4.

24. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53(Suppl 5):V1-V16.

25. Tay GS, Binion DG, Eastwood D, Otterson MF. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery*. 2003;34:565-72 discussion 572-3.97.

26. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD000301.

27. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD000296.

28. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-

mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 26;10:CD000545.

29. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, et al. Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:224-33.

30. McDonald JW1, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 6;(8):CD003459. doi: 10.1002/14651858.CD003459.pub4.

31. Pearson DC, May GR, Fick GR, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000067.

32. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 30;(10):CD000067.

33. Qiu Y, Chen BL, Feng R, Zhang SH, et al. Prolonged azathioprine treatment reduces the need for surgery in early Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar;33(3):664-670. doi: 10.1111/jgh.14000.

34. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Aug;48(4):394-409.

35. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 May;45(10):1291-1302.

36. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 May;45(10):1291-1302. doi: 10.1111/apt.14030. Epub 2017 Mar 22.

37. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, et al. Ustekinumab as

Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.

38. Colombel JF, Adedokun OJ, Gasink C, Gao LL, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Improves Infliximab Pharmacokinetic Features and Efficacy: A Post Hoc Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul;17(8):1525-1532.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.033. Epub 2018 Sep 26.

39. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, et al. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018 May 25;12(6):635-643. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy004.

40. Gece KB, Vigh Z, Lakatos PL. Optimizing biological therapy in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(1):37-45. doi: 10.1586/17474124.2016.1096198. Epub 2015 Oct 16.

41. Kawalec P, Moćko P. An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients. *J Comp Eff Res*. 2018 Feb;7(2):101-111. doi: 10.2217/ce-2017-0041. Epub 2017 Nov 8.

42. Bressler B, Yarur A, Kopylov U, Bassel M, et al. United European Gastroenterol J. 2019;7(8 Suppl):624. Abstract P1091.

43. Gisbert JP1, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Apr;41(7):613-23. doi: 10.1111/apt.13083. Epub 2015 Feb 4.

44. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD006893. doi: 10.1002/14651858.CD006893.

45. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, et al. ECCO Guidelines on

Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(2):155-168 doi:10.1093/ecco-jcc/ jjz187.

46. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 3;7:CD008870. doi: 10.1002/14651858.CD008870.pub2. 100. https://grls.rossminzdru.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=33aa4f17-be46-459a-b95a-c258bb4e29b2&t.