

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом

В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шелыгин, Д. И. Абдулганиева, Р. А. Абдулхаков, О. П. Алексеева, С. И. Ачкасов, А. Ю. Барановский, Е. А. Белоусова, О. В. Головенко, Е. Г. Григорьев, Н. В. Костенко, Т. Л. Лапина, И. В. Маев, А. И. Москалев, А. И. Низов, Н. Н. Николаева, М. Ф. Осипенко, В. В. Павленко, А. И. Парфенов, Е. А. Полуэктова, В. Г. Румянцев, В. М. Тимербулатов, А. С. Тертычный, А. В. Ткачев, А. С. Трухманов, А. Л. Халиф, Д. А. Хубезов, Е. Ю. Чашкова, О. С. Шифрин, О. Б. Щукина

Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults

V. T. Ivashkin, Yu. A. Shelygin, D. I. Abdulganiyeva, R. A. Abdulkhakov, O. P. Alekseyeva, S. I. Achkasov, A. Yu. Baranovsky, Ye. A. Belousova, O. V. Golovenko, Ye. G. Grigor'yev, N. V. Kostenko, T. L. Lapina, I. V. Mayev, A. I. Moskaev, A. I. Nizov, N. N. Nikolayeva, M. F. Osipenko, V. V. Pavlenko, A. I. Parfenov, Ye. A. Poluektova, V. G. Rummyantsev, V. M. Timerbulatov, A. S. Tertychny, A. V. Tkachev, A. S. Trukhmanov, A. L. Khalif, D. A. Khubezov, Ye. Yu. Chashkova, O. S. Shifrin, O. B. Schukina

1. Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся *язвенный колит* (ЯК) и *болезнь Крона* (БК), были и остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии. По уровню распространенности ВЗК значительно уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности они занимают во всем мире одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. Постоянный интерес к ВЗК обусловлен прежде всего тем, что, несмотря на многолетнюю историю изучения, их этиология остается неизвестной, а патогенез раскрыт недостаточно [1, 2].

Язвенный колит — хроническое заболевание, которое поражает только толстую кишку и никогда не распространяется на тонкую кишку. Исключение составляет состояние, обозначенное

термином «ретроградный илеит», однако это воспаление носит временный характер и не является истинным проявлением ЯК.

Распространенность ЯК составляет от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения. Ежегодный прирост заболеваемости достигает 5–20 случаев на 100 тыс. населения и продолжает увеличиваться (приблизительно в 6 раз за последние 40 лет) [3].

Социальную значимость ЯК определяет преобладание заболевания среди лиц молодого трудоспособного возраста (пик заболеваемости приходится на 20–30 лет), а также ухудшение качества жизни из-за хронизации процесса и, следовательно, частого стационарного лечения [4].

Настоящие рекомендации являются руководством для практикующих врачей, осуществляющих ведение и лечение рассматриваемой категории пациентов, и подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми разработками в этой области. Они составлены на основании

Таблица 1

Уровни доказательности и степени рекомендаций на основании классификации Оксфордского центра доказательной медицины [5]

Уровень	Диагностическое исследование	Терапевтическое исследование
1a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований 1-го уровня	Систематический обзор гомогенных <i>рандомизированных контролируемых исследований</i> (РКИ)
1b	Валидизирующее когортное исследование с качественным «золотым» стандартом	Отдельное РКИ
1c	Специфичность или чувствительность столь высоки, что положительный или отрицательный результат позволяет исключить/установить диагноз	Исследование «все или ничего»
2a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований свыше 2-го уровня	Систематический обзор (гомогенных) когортных исследований
2b	Разведочное когортное исследование с качественным «золотым» стандартом	Отдельное когортное исследование (включая РКИ низкого качества, т.е. с менее 80% пациентов, прошедших контрольное наблюдение)
2c	Нет	Исследование «исходов»; экологические исследования
3a	Систематический обзор гомогенных исследований уровня 3b и выше	Систематический обзор гомогенных исследований «случай—контроль»
3b	Исследование с непоследовательным набором или без использования «золотого» стандарта у всех испытуемых	Отдельное исследование «случай—контроль»
4	Исследование «случай—контроль» либо исследование с некачественным или не независимым «золотым» стандартом	Серия случаев (и когортные исследования или исследования «случай—контроль» низкого качества)
5	Мнение экспертов без тщательной критической оценки или основанное на физиологии, лабораторных исследованиях на животных или разработка «первых принципов»	Мнение экспертов без тщательной критической оценки, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»
Степени рекомендаций А — согласующиеся между собой исследования 1-го уровня В — согласующиеся между собой исследования 2-го или 3-го уровня либо экстраполяция на основе исследований 1-го уровня С — исследования 4-го уровня или экстраполяция на основе 2-го или 3-го уровня D — доказательства 4-го уровня или затруднительные для обобщения, или некачественные исследования любого уровня		

данных литературы и Европейского доказательно-го консенсуса по язвенному колиту, являющегося главенствующим руководством по лечению ЯК в странах Европейского Союза.

Рекомендации включают в себя следующие разделы: определение и классификация язвенного колита, диагностика, консервативное и хирургическое лечение. Для отдельных положений приведены *уровни доказательности* (УД) и *степени рекомендаций* (СР) согласно общепринятой классификации Оксфордского центра доказательной медицины (табл. 1).

1.1. Валидизация рекомендаций

Предлагаемые рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций,

доступна для понимания. Комментарии, полученные от врачей амбулаторного звена, тщательно систематизировались и обсуждались на совещаниях экспертной группы.

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии на заседании профильной комиссии «Колопроктология» Экспертного совета Минздрава России 17 декабря 2012 г. Проект рекомендаций был повторно рецензирован независимыми экспертами и врачами амбулаторного звена. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были также проанализированы членами экспертной группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

2. Определение и классификация язвенного колита [6]

2.1. Определения

Язвенный колит — хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки.

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

Под **обострением (рецидивом, атакой)** ЯК понимают появление типичных симптомов заболевания в период клинической ремиссии — спонтанной или медикаментозно поддерживаемой. Ранним называют рецидив, возникший менее чем через 3 месяца после медикаментозно достигнутой ремиссии. На практике признаками клинического обострения являются увеличение частоты дефекаций с выделением крови и/или характерные изменения, обнаруживаемые при эндоскопическом исследовании толстой кишки.

Ремиссией ЯК считают исчезновение основных клинических симптомов заболевания (УД 5, СР D) [7] и заживление слизистой оболочки толстой кишки [8]. Выделяют:

1) клиническую ремиссию — отсутствие примеси крови в кале и императивных/ложных позывов при частоте дефекаций не более 3 раз в сутки;

2) эндоскопическую ремиссию — отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании толстой кишки;

3) гистологическую ремиссию — отсутствие микроскопических признаков воспаления.

2.2. Классификация

Надлежащая классификация ЯК по протяженности поражения, характеру течения, тяжести атаки и наличию осложнений определяет вид и форму введения лекарственных препаратов (УД 1b, СР B), а также периодичность скрининга на колоректальный рак (УД 2, СР B) [9].

Для описания **протяженности поражения** применяется Монреальская классификация (табл. 2), оценивающая область макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки (УД 5, СР D).

По **характеру течения** выделяют:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания):

- с фульминантным началом;
- с постепенным началом.

2. Хроническое непрерывное течение (отсутствии более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии).

3. Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии):

- редко рецидивирующее (1 раз в год или реже);
- часто рецидивирующее (2 и более раз в год).

Тяжесть заболевания в целом определяется: тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и осложнений, рефрактерностью к лечению, в частности развитием гормональной зависимости и резистентности. Однако для формулирования диагноза и определения тактики лечения следует установить тяжесть текущего обострения (атаки) (УД 1b, СР B), для чего используются простые критерии Truelove–Witts, обычно применяемые в повседневной клинической практике, и индекс активности ЯК (индекс Мейо; DAI), как правило, применяемый в клинических испытаниях. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки ЯК (табл. 3 и 4).

Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder применяется для определения эндоскопической активности ЯК [12]: 0 — норма или неактивное заболевание; 1 (минимальная активность) — гиперемия, смазанный сосудистый рисунок, контактная ранимость отсутствует; 2 (умеренная активность) — выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, наличие контактной ранимости, эрозий; 3 (выраженная активность) — спонтанная ранимость, изъязвления.

Классификация ЯК в зависимости **от ответа на гормональную терапию** облегчает выбор рациональной лечебной тактики, поскольку целью консервативной терапии является достижение стойкой ремиссии с прекращением приема глюкокортикоидов (ГКС). Для этого определены:

1. Гормональная резистентность:

- В случае тяжелой атаки — сохранение активности заболевания, несмотря на внутривенное введение ГКС в дозе, эквивалентной 2 мг/кг в сутки преднизолона, в течение более 7 дней; или

Таблица 2

Монреальская классификация ЯК по протяженности поражения [10]

Диагноз	Протяженность поражения
Проктит	Ограничено прямой кишкой
Левосторонний колит	Распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит)
Тотальный колит	Включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом

Таблица 3

Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove—Witts [11]

Показатель	Степень тяжести атаки		
	легкая	среднетяжелая	тяжелая
Частота дефекаций с кровью	<4	≥4, если:	≥6, если:
Пульс	Нормальные значения	≤90 уд./мин	>90 уд./мин или
Температура		≤37,5 °C	>37,5 °C или
Гемоглобин		≥105 г/л	<105 г/л или
СОЭ		≤30 мм/ч	>30 мм/ч
Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки	Нет	Есть	Есть

Таблица 4

Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индексу Мейо)

Показатель	Значение индекса			
	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	На 1–2-й день больше обычной	На 3–4-й день больше обычной	На 5-й день больше обычной
Примесь крови	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Легкая ранимость (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная ранимость (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная ранимость (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное	Средней тяжести	Тяжелое

Примечание. Среднетяжелая и тяжелая атаки констатируются при значении индекса (сумма оценок по четырем параметрам) от 6 и выше.

• В случае среднетяжелой атаки — сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг в сутки преднизолона, на протяжении 4 недель.

2. Гормональная зависимость:

• Увеличение активности болезни при уменьшении дозы ГКС ниже эквивалентной 10–15 мг/кг преднизолона в сутки в течение 3 месяцев от начала лечения; *или*

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

2.3. Формулировка диагноза

При формулировании диагноза следует отразить характер течения заболевания, протяженность поражения, тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии, наличие гормональной зависимости или резистентности, а также внекишечных или кишечных осложнений ЯК (см. раздел «Диагностика»). Ниже приведены примеры формулировок диагноза:

1. Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, проктит, среднетяжелая атака.

2. Язвенный колит, хроническое непрерывное течение, левостороннее поражение, среднетяжелая атака. Гормональная зависимость. Внекишечные проявления (периферическая артропатия).

3. Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, тотальное поражение, тяжелая

атака. Гормональная резистентность. Токсический мегаколон.

3. Диагностика язвенного колита [13]

3.1. Клинические диагностические критерии

К основным клиническим симптомам заболевания относятся диарея и/или ложные позывы с кровью, тенезмы и императивные позывы на дефекацию, а также ночная дефекация. При тяжелой атаке ЯК возможно появление общих симптомов, таких как снижение массы тела, общая слабость, анорексия и лихорадка.

Возможные симптомы болезни в анамнезе:

- эпизоды диарей;
- примесь крови в кале;
- тенезмы;
- внекишечные симптомы (поражение кожи, слизистых оболочек, суставов, глаз и др.).

Типичные клинические симптомы в момент осмотра:

- диарея;
- кровь в кале;
- ночная дефекация (чаще при выраженной активности процесса)

- тенезмы (чаще при проктитах и проктосигмоидитах);
- потеря массы тела;
- лихорадка;
- анемия;
- внекишечные симптомы.

Для ЯК в отличие от БК боль в животе менее характерна и носит умеренный (спастический) характер, чаще перед дефекацией; при проктитах и проктосигмоидитах диарея отсутствует, а частые ложные позывы могут сочетаться с запорами или оформленным стулом.

Системные признаки воспаления (синдром эндотоксемии):

- лихорадка;
- лейкоцитоз;
- повышение СОЭ;
- повышение уровня острофазных белков — *C-реактивный белок* (СРБ), фибриноген, серомукоид.

Метаболические расстройства:

- потеря массы тела;
- общая слабость;
- анемия;
- гипопроотеинемия;
- дисбаланс электролитов.

К внекишечным проявлениям ЯК относятся [14]:

- аутоиммунные, связанные с активностью заболевания:
 - артропатии (артралгии, артриты);
 - поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия);
 - поражение слизистых (афтозный стоматит);
 - поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит);
- аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания:
 - первичный склерозирующий холангит, перихолангит;
 - анкилозирующий спондилоартрит, сакроилеит (редко);
 - серонегативный ревматоидный артрит (редко);
 - псориаз;
- обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями:
 - холелитиаз;
 - стеатоз печени, стеатогепатит;
 - тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии;
 - амилоидоз.

Кишечные осложнения ЯК включают кишечное кровотечение, токсическую дилатацию и перфорацию толстой кишки, а также колоректальный рак. Поскольку эти осложнения требуют хирургического лечения, обстоятельно они рассматриваются в разделах 5.1.2 «Кишечные

осложнения ЯК» и 5.1.3 «Колоректальный рак и рекомендации по скринингу».

3.2. Установление диагноза

Однозначных диагностических критериев ЯК не существует. Диагноз ставится на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений (УД 5, СР D). Для этого врачу необходимо провести:

- Подробный опрос пациента, включающий, в частности, сбор информации о поездках в южные страны, непереносимости каких-либо продуктов, о принимаемых лекарствах, например, антибиотиках и *нестероидных противовоспалительных средствах* (НПВС), курении и о наличии воспалительных и злокачественных заболеваний кишечника у родственников (УД 5, СР D).

- Тщательный физикальный осмотр, при котором оценивают частоту пульса, температуру тела, артериальное давление, индекс массы тела, наличие перитонеальных симптомов и признаков токсической дилатации, состояние ротовой полости (исключение афтозного стоматита), кожного покрова (исключение узловатой эритемы и гангренозной пиодермии), глаз (исключение увеита, иридоциклита и т. п.), суставов (УД 5, СР D).

- Осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию (УД 5, СР D).

- Обзорную рентгенографию брюшной полости — при тяжелой атаке (УД 5, СР D) для исключения токсической дилатации и перфорации толстой кишки.

- Тотальную колоноскопию с илеоскопией:
 - процедура обязательна для установления диагноза ЯК, а также при решении вопроса о колэктомии в случае гормональной зависимости/резистентности;

- при невозможности ее выполнения — ирригоскопия с двойным контрастированием (для оценки протяженности поражения толстой кишки).

- Биопсию слизистой оболочки толстой кишки (УД 1b, СР B):

- при первичной постановке диагноза;
- при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза;

- при длительном анамнезе ЯК (более 7–10 лет) — ступенчатая биопсия (из каждого отдела толстой кишки) для исключения дисплазии эпителия (УД 3a, СР B); см. раздел 5.1.3 «Колоректальный рак и рекомендации по скринингу»;

- рекомендуемым стандартом биопсии является взятие биоптатов из слизистой оболочки прямой кишки и не менее чем из 4 других участков толстой кишки, а также из слизистой оболочки подвздошной кишки (УД 1b, СР B).

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза (УД 3, СР С).

- Анализ кала (УД 2b, СР В):

- для исключения острой инфекции при первичной диагностике язвенного колита;

- исключение паразитарного колита;

- исследование токсинов А и В *Cl. difficile* после проведенного курса антибиотикотерапии или пребывания в стационаре, а также при тяжелом обострении заболевания, резистентного к проводимой терапии [15, 16]. Для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала [17, 18];

- исследование уровня фекального кальпротектина при первичной дифференциальной диагностике язвенного колита с функциональными заболеваниями кишечника, а также для неинвазивной оценки активности воспалительного процесса в кишечнике на фоне лечения [19, 20] (УД 2b, СР В).

- Исследование крови:

- общий анализ, СОЭ;

- на С-реактивный белок;

- гемокоагулограмма;

- биохимический анализ (обязательно: печеночные ферменты, креатинин, мочевины, электролиты);

- группа крови и резус-фактор.

- Общий анализ мочи.

- При необходимости дифференциальной диагностики проводят:

- магнитно-резонансную томографию;

- компьютерную томографию;

- трансабдоминальное ультразвуковое сканирование тонкой и ободочной кишки;

- трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки и анального канала;

- рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки с бариевой взвесью;

- фиброгастродуоденоскопию;

- капсульную эндоскопию;

- одно- или двухбаллонную энтероскопию.

С целью уточнения диагноза и подбора терапии при внекишечных проявлениях ЯК и сопутствующих заболеваниях может потребоваться консультация:

- психотерапевта, психолога (невроз, планируемая операция с наличием стомы и др.);

- эндокринолога (стероидный сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность при длительной гормональной терапии);

- дерматолога (дифференциальная диагностика узловатой эритемы, пиодермии и т. п.);

- ревматолога (артропатии, сакроилеит и др.);

- акушера-гинеколога (беременность).

Эндоскопическое исследование толстой кишки является основным методом диагностики ЯК,

однако специфичные эндоскопические признаки отсутствуют. Наиболее характерными являются непрерывное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее, с четкой границей воспаления. Эндоскопическую активность ЯК наилучшим образом отражают контактная ранимость (выделение крови при контакте с эндоскопом), отсутствие сосудистого рисунка и наличие или отсутствие эрозий и изъязвлений (УД 2b, СР В). Обнаружение стойкого сужения кишки на фоне ЯК требует обязательного исключения колоректального рака (УД 5, СР D).

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

3.3. Дифференциальная диагностика

Воспалительные заболевания кишечника — это группа хронических воспалительных заболеваний с неизвестной этиологией. ЯК и БК входят в эту группу.

При подозрении на ЯК дифференциальная диагностика начинается с исключения воспалительных заболеваний толстой кишки, которые не относятся к ВЗК. 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, дифференциальная диагностика ЯК проводится с:

- болезнью Крона толстой кишки;

- острыми кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз);

- глистными инвазиями, паразитозами;

- антибиотико-ассоциированными поражениями кишечника (псевдомембранозный колит, вызываемый *Cl. difficile*) [21];

- туберкулезом кишечника;

- системным васкулитом;

- раком толстой кишки;

- дивертикулитом;

- микроскопическими колитами (коллагеновым и лимфоцитарным) [22];

- радиационным проктитом.

4. Консервативное лечение язвенного колита [23]

4.1. Принципы терапии

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

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки заболевания, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК [24, 25].

Целью терапии является достижение и поддержание **бесстероидной** ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала терапии) [26], профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений — своевременное назначение хирургического лечения. Поскольку полное излечение больных ЯК возможно только путем удаления субстрата заболевания (колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии.

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

Ниже представлены рекомендации по выбору препаратов для индукции и поддержания ремиссии в зависимости от протяженности поражения и тяжести атаки [27].

4.2. Проктит

4.2.1. Легкая и среднетяжелая атака

Терапия заключается в назначении суппозиторий с месалазином (1–2 г/сут) или ректальной пены месалазина (1–2 г/сут) [28]. Оценка терапевтического ответа проводится в течение 2 недель (УД 1b, СР А) [29]. При ответе на терапию прием указанных доз пролонгируется до 6–8 недель.

В случае неэффективности лечения целесообразно подключение ректальных форм ГКС — суппозиторий с преднизолоном 10 мг 1–2 раза в сутки (УД 5, СР D) [30]. При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия — местное введение месалазина (свечи или ректальная пена) 1–2 г 3 раза в неделю в виде монотерапии не менее 2 лет (УД 1b, СР А) [31]. При неэффективности к лечению следует подключить пероральные формы месалазина в дозе 3–4 г/сут (УД 1b, СР В) [32]. В случае отсутствия эффекта показано назначение системных

ГКС (преднизолон 0,75 мг/кг) в комбинации с азатиоприном (АЗА) 2 мг/кг или 6-меркаптопирином (6-МП) 1,5 мг/кг (УД 4, СР С). Местная терапия (свечи с преднизолоном 10 мг 1–2 раза в сутки) может быть продолжена. При достижении ремиссии, индуцированной при помощи ГКС, поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА 2 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг не менее 2 лет.

4.2.2. Тяжелая атака (развивается крайне редко)

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

4.3. Левосторонний и тотальный колит

4.3.1. Легкая атака

Первая атака или рецидив требуют назначения месалазина внутрь 3 г/сут (или сульфасалазина 4 г/сут) в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут — в зависимости от эндоскопической активности (УД 1a, СР А) [33, 34, 35]. Терапевтический ответ оценивается в течение 2 недель. В случае ответа терапия продолжается до 6–8 недель. При отсутствии эффекта от местных и пероральных препаратов 5-АСК целесообразно подключение ректальных форм ГКС — клизмы с суспензией гидрокортизона 125 мг 1–2 раза в сутки (УД 1a, СР А). Отсутствие ответа на терапию пероральной 5-АСК в сочетании с местным лечением, как правило, является показанием к назначению системных ГКС (см. ниже).

При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится при помощи перорального месалазина 1,5 г/сут [36]. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г 2 раза в неделю (так называемая «терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии (УД 1b, СР А). Допустимо назначение сульфасалазина 3 г/сут вместо месалазина (УД 1b, СР А).

4.3.2. Среднетяжелая атака

При первой атаке или рецидиве необходимо назначение месалазина в таблетках

4–5 г/сут в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут — в зависимости от эндоскопической активности [35] (УД 1а, СР А). Терапевтический ответ оценивается в течение 2 недель. В случае ответа терапия пролонгируется до 6–8 недель. При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия месалазином 1,5–2 г/сут внутрь + месалазин в клизмах по 2 г 2 раза в неделю (УД 1b, СР А) [37]. Допустимо назначение сульфасалазина 3 г/сут вместо месалазина (УД 1b, СР А) [33].

При отсутствии эффекта от 5-АСК показано назначение системных ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг/сут преднизолона в сочетании с АЗА 2 мг/кг/сут или 6-МП 1,5 мг/кг/сут (УД 1b, СР С). В случае достижения ремиссии дальнейшая поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА 2 мг/кг/сут или 6-МП 1,5 мг/кг/сут не менее 2 лет (УД 1а, СР А) [38].

При отсутствии эффекта от системных кортикостероидов в течение 4 недель показано проведение биологической терапии (инфликсимаб 5 мг/кг/сут на 0, 2, 6-й неделях) в сочетании с АЗА 2 мг/кг/сут или 6-МП 1,5 мг/кг/сут (УД 1а, СР А). В целях поддерживающей терапии используется АЗА (или 6-МП) в сочетании с введениями инфликсимаба каждые 8 недель (УД 1b, СР А) в течение не менее 1 года [39]. При невозможности пролонгированного использования инфликсимаба поддерживающая терапия проводится только тиопуринами, в случае его непереносимости — инфликсимабом в виде монотерапии (УД 5, СР D).

4.3.3. Тяжелая атака

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

В случае тяжелой атаки ЯК необходимо проведение следующих мероприятий:

- Внутривенное введение ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут).
- Местная терапия клизмами с месалазином 2–4 г/сут или гидрокортизоном 125 мг/сут.
- Инфузионная терапия — коррекция белково-электролитных нарушений, дезинтоксикация (гипокалемия и гипомagneмия повышают риск токсической дилатации ободочной кишки).
- Коррекция анемии (гемотрансфузии при Hb ниже 80 г/л, далее терапия препаратами железа, предпочтительно парентерально).
- Эндоскопическое исследование толстой кишки — при поступлении процедуру следует выполнять без подготовки больного, поскольку

ее проведение повышает риск токсической дилатации.

- Подключение дополнительного энтерального питания у истощенных пациентов. Полностью парентеральное питание и/или временное ограничение приема пищи внутрь нецелесообразно [40].

- При наличии лихорадки или подозрении на кишечную инфекцию назначаются антибиотики (УД 5, СР D):

- первая линия — метронидазол 1,5 г/сут + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) внутривенно 10–14 дней;

- вторая линия — цефалоспорины внутривенно 7–10 дней [41, 42].

Продолжение гормональной терапии более 7 дней при отсутствии эффекта нецелесообразно.

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

При отсутствии эффекта от применения кортикостероидов через 7 дней показана терапия второй линии, которая включает следующие варианты лечения:

- биологическая терапия инфликсимабом 5 мг/кг — введение в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6-й неделях (УД 1а, СР А) [43, 44] или

- циклоспорин А внутривенно либо внутрь 2–4 мг/кг/сут в течение 7 дней с мониторингом показателей функции почек и определением концентрации препарата в крови (УД 1а, СР А) [45, 46].

В случае ответа на индукционный курс инфликсимаба дальнейшая поддерживающая терапия проводится с инфузиями каждые 8 недель в течение не менее 1 года (УД 1b, СР А) в комбинации с АЗА 2 мг/кг/сут или 6-МП 1,5 мг/кг/сут (УД 1а, СР B) [47, 48].

При достижении эффекта от терапии циклоспорином А через 7 дней необходимо перейти на прием АЗА 2 мг/кг/сут в комбинации с пероральным циклоспорином (на фоне терапевтической дозы кортикостероидов) с постепенной отменой последних в течение 12 недель. Поддерживающая

терапия проводится пероральным циклоспорином на протяжении 3 месяцев до момента достижения терапевтической концентрации АЗА. Дальнейшую поддерживающую терапию проводят при помощи АЗА 2 мг/кг в течение не менее 2 лет (УД 2b, СР В) [49].

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

4.3.4. Прогнозирование эффективности консервативной терапии при тяжелой атаке ЯК

Совместное наблюдение пациента опытным гастроэнтерологом и опытным колопроктологом остается ключевым условием безопасного ведения тяжелой атаки ЯК. Хотя медикаментозная терапия во многих случаях оказывается эффективной, имеются данные, указывающие, что задержка в проведении необходимых хирургических вмешательств пагубно сказывается на исходе лечения, увеличивая, в частности, риск операционных осложнений [50]. Большинство исследований предикторов колэктомии проведены до широкого применения биологической терапии и циклоспорина и позволяют прогнозировать неэффективность ГКС, а не инфликсимаба и иммуносупрессоров.

- Частота стула более 12 раз в сутки на 2-й день внутривенной гормональной терапии повышает риск колэктомии до 55% [51].

- Если на 3-й день гормональной терапии частота стула превышает 8 раз в сутки или составляет от 3 до 8 раз в сутки и при этом величина СРБ более 45 мг/л, вероятность колэктомии достигает 85% (так называемый «оксфордский индекс») [52].

- На 3-й день также можно определить «шведский индекс» по формуле: частота стула $\times 0,14 \times$ уровень СРБ. Его значение 8 и более повышает вероятность колэктомии до 75% [53].

- В 5–9 раз увеличивается риск колэктомии при наличии гипоальбуминемии и лихорадки при поступлении, а также при отсутствии более чем на 40% уменьшения частоты стула за 5 дней внутривенной гормональной терапии [54].

- Наличие глубоких изъязвлений толстой кишки (на фоне которых остаточная слизистая оболочка определяется только в виде «островков») повышает риск колэктомии до 86–93% [55, 56].

Эффективность инфликсимаба при гормональной резистентности по разным данным колеблется от 25 до 80%, что может объясняться различиями в действии препарата у отдельных пациентов. Исследования, посвященные прогнозированию результатов биологической терапии, остаются ограниченными, однако установлено следующее.

- Эффективность инфликсимаба при гормонорезистентной тяжелой атаке ЯК уменьшается с возрастом [57], при наличии тотального поражения толстой кишки [58], а также при выраженной гипоальбуминемии [59], уровне Нб менее 95 г/л и уровне СРБ более 10 мг/л на момент первого введения препарата [60].

- Эффективность инфликсимаба существенно ниже у пациентов, у которых показания к антицитокиновой терапии возникли уже при первой атаке ЯК [48].

- Наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки при колоноскопии до начала терапии инфликсимабом с 78%-ной точностью прогнозирует ее дальнейшую неэффективность [61].

У пациентов с высоким риском колэктомии следует принимать индивидуальное решение о проведении терапии второй линии при помощи циклоспорина или инфликсимаба либо о хирургическом лечении непосредственно после неэффективного курса внутривенного введения ГКС.

4.4. Профилактика осложнений терапии

При назначении гормональной терапии необходимо учитывать следующее:

- Постепенное снижение дозы кортикостероидов до полной отмены — строго обязательно.

- Суммарная продолжительность гормональной терапии не должна превышать 12 недель.

- Обязательным является сопутствующий прием препаратов кальция, витамина D, ингибиторов протонной помпы.

- В период лечения требуется регулярный контроль уровня глюкозы в крови.

При назначении иммуносупрессоров и биологической терапии также необходимо выполнение ряда условий:

- Перед началом биологической терапии консультация фтизиатра — скрининг на туберкулез (рентгенография органов грудной клетки, QuantiFERON-тест, при невозможности его проведения — проба Манту, Диаскин-тест) [62].

При биологической терапии важно строго соблюдать дозы и график введения препаратов (нерегулярное введение повышает риск инфузионных реакций и неэффективности лечения).

На фоне терапии иммуносупрессорами обязательен контроль уровня лейкоцитов (общий анализ крови ежемесячно).

Профилактика оппортунистических инфекций [63]

К факторам риска развития оппортунистических инфекций относятся:

- прием лекарственных средств — азатиоприн, внутривенная гормональная терапия 2 мг/кг или перорально более 20 мг в день в течение более 2 недель, биологическая терапия;

- возраст старше 50 лет;
- сопутствующая патология — хронические заболевания легких, алкоголизм, органические заболевания головного мозга, сахарный диабет.

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

- рекомбинантная вакцина против HBV;
- поливалентная инактивированная пневмококковая вакцина;
- трехвалентная инактивированная вакцина против вируса гриппа.

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

5. Хирургическое лечение язвенного колита

5.1. Показания для хирургического лечения

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

5.1.1. Неэффективность или невозможность продолжения консервативной терапии

О неэффективности консервативной терапии свидетельствуют (см. раздел 2.2):

- гормональная резистентность;
- гормональная зависимость.

Гормональную зависимость удается эффективно преодолеть при помощи биологических препаратов и/или иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-меркаптопурин) в 40–55% случаев [39, 64], а при гормональной резистентности назначение циклоспорина А или биологической терапии позволяет индуцировать ремиссию в 43–80% случаев [45]. Однако у части больных с высоким риском осложнений и неэффективности консервативной терапии при развитии гормональной резистентности или зависимости возможно проведение хирургического лечения без попытки применения биологических препаратов или иммуносупрессоров. Подробно это описано в разделе 4.3.4. «Прогнозирование эффективности консервативной терапии при тяжелой атаке ЯК».

5.1.2. Кишечные осложнения ЯК

К кишечным осложнениям ЯК, требующим хирургического лечения, относятся:

- **Кишечное кровотечение** — его наличие констатируют при потере более 100 мл крови в сутки по результатам лабораторных исследований (сцинтиграфия, определение гемоглобина в каловых массах гемоглобинцианидным методом) или при объеме каловых масс с визуально определяемой примесью крови более 800 мл/сут. Косвенно о кишечном кровотечении свидетельствует прогрессирующее падение содержания Hb на фоне адекватной терапии, но четкие пороговые значения его снижения, указывающие на кишечное кровотечение, не установлены. При развитии данного осложнения показана экстренная операция.

- **Токсическая дилатация** ободочной кишки (токсический мегаколон) — представляет собой не связанное с обструкцией расширение кишки до 6 см и более с явлениями интоксикации. Факторы риска токсической дилатации: гипокалиемия, гипомagneмизм, подготовка кишки к колоноскопии при помощи осмотических слабительных (см. раздел «Диагностика») и прием антидиарейных препаратов. Косвенно о развитии токсической дилатации свидетельствуют внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и учащение симптомов интоксикации (нарастание тахикардии, снижение АД).

При развитии токсической дилатации на фоне адекватной интенсивной терапии показана экстренная операция;

Если токсическая дилатация обнаруживается у пациента, ранее не получавшего полноценной лекарственной (в первую очередь гормональной) терапии, возможно консервативное лечение: внутривенно ГКС в дозе, эквивалентной 2 мг/кг преднизолона в сутки, инфузионная терапия (коррекция электролитных нарушений), метронидазол 1,5 г/сут внутривенно. При отсутствии в течение суток положительной динамики (нормализации диаметра кишки) показана колэктомия.

- **Перфорация толстой кишки** — это наиболее опасное осложнение ЯК с почти 50%-ной смертностью. При выявлении угрожающей симптоматики (перитонеальные симптомы, свободный газ в брюшной полости по данным обзорной рентгенографии) показана экстренная колэктомия.

5.1.3. Колоректальный рак и рекомендации по скринингу

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

- Длительность анамнеза ЯК — риск колоректального рака составляет 2% при 10-летнем, 8% — при 20-летнем и 18% — при 30-летнем анамнезе [65].

- Начало заболевания в детском и подростковом возрасте (хотя этот фактор может отражать лишь длительность анамнеза и не являться независимым предиктором колоректального рака) [66].

- Протяженность поражения — риск наиболее повышен при тотальном ЯК, в то время как у пациентов с проктитом он не отличается от среднего в популяции.

- Наличие первичного склерозирующего холангита [67].

- Семейный анамнез колоректального рака.

- Тяжелые обострения ЯК в анамнезе или непрерывное течение заболевания. Последствием высокой активности ЯК может быть воспалительный полипоз, также являющийся фактором риска развития колоректального рака [68].

В целом скрининг колоректального рака у больных ЯК следует начинать после 6–8 лет от дебюта заболевания. У пациентов, страдающих *первичным склерозирующим холангитом* (ПСХ), регулярное контрольное обследование необходимо начать раньше в связи с высоким риском возникновения рака. Пациенты с поражением, ограниченным прямой кишкой, могут наблюдаться с той же периодичностью, как и здоровые люди, при условии, что прошедшее или активное воспаление проксимальнее прямой кишки исключено при эндоскопическом исследовании и биопсии остальных отделов кишки. Частота рутинных эндоскопических исследований диктуется степенью риска, оцениваемой при колоноскопии через 6–8 недель после дебюта ЯК.

Риск колоректального рака у больных ЯК определяется по данным колоноскопии через 6–8 лет от начала заболевания с учетом следующих факторов: тотальный ЯК, сохраняющееся воспаление (по результатам эндоскопического/гистологического исследования), семейный анамнез колоректального рака, воспалительный полипоз. Низким считается риск возникновения рака при наличии 0–2 из перечисленных факторов, высоким — соответственно 3–4 факторов. При высоком риске скрининговая колоноскопия проводится каждые 1–2 года, а при низком риске — каждые 3–4 года. Контрольная колоноскопия должна выполняться в условиях хорошей подготовки кишки и желательно в период ремиссии, поскольку активное воспаление затрудняет выявление дисплазии.

Для скрининга неопластических изменений слизистой оболочки используются два подхода:

- 1) биопсия слизистой оболочки по 4 фрагментам из каждые 10 см ободочной и прямой кишки (при эндоскопии в белом свете). Такой подход не исключает обязательной биопсии всех подозрительных образований;

- 2) надлежащая квалификация эндоскописта и наличие эндоскопа с высоким разрешением — хромоэндоскопия с прицельной биопсией участков, подозрительных на неоплазию.

Результаты скрининговой биопсии влияют на тактику дальнейшего лечения и наблюдения:

- Дисплазия высокой степени, обнаруживаемая в неизмененной слизистой оболочке (т.е. не в приподнятых образованиях), является абсолютным показанием к колэктомии. Наличие дисплазии должно быть подтверждено вторым независимым патоморфологом.

- При дисплазии легкой степени в неизмененной слизистой оболочке (не в приподнятых образованиях) решение принимается индивидуально — следует обсудить возможность колэктомии, но приемлемым может быть продолжение регулярного эндоскопического скрининга с сокращением интервала между исследованиями до 1 года.

- Если проксимальнее зоны поражения (которая определяется при эндоскопическом/гистологическом исследовании) обнаруживается аденоматозный полип, то может быть выполнена стандартная полипэктомия с последующим рутинным наблюдением.

- Наличие полипа с дисплазией в зоне толстой кишки, пораженной ЯК, не является показанием к колэктомии при условии, что его гистологическое строение соответствует аденоме и признаки дисплазии отсутствуют в окружающей неизмененной слизистой оболочке или где-либо в кишке, а также в краях удаленного полипа.

5.2. Виды хирургических вмешательств

У большинства больных ЯК современная консервативная терапия позволяет контролировать течение воспалительного процесса, однако в 10–30% в связи с неэффективностью медикаментозного лечения приходится прибегать к хирургическому вмешательству (табл. 5) [52, 69]. До начала 1980-х годов стандартом оперативного лечения являлась колпроктэктомия с илеостомией, несмотря на эпизодическое использование илеоректального анастомоза. За последние 20 лет новым «золотым стандартом» стала восстановительно-пластическая операция — колпроктэктомия с *ileoанальным резервуарным анастомозом* (ИАРА) [70, 71]. При успешном выполнении данная операция обеспечивает возможность контролируемой дефекации через задний проход с удовлетворительным качеством жизни [72]: средняя частота дефекации после формирования ИАРА от 4 до 8 раз в сутки [73–75], а суточный объем полуоформленного/жидкого стула составляет около 700 мл в сутки (в сравнении с 200 мл/сут у здорового человека).

Таблица 5

Методы хирургического лечения ЯК

Формирование постоянной илеостомы	Восстановление дефекации через задний проход		
	С формированием ИАРА в 2 этапа:	С формированием ИАРА в 3 этапа:	*Субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илеоректального анастомоза (в исключительных случаях)
Путем колпроктэктомии с наложением постоянной илеостомы по Бруку	1) колпроктэктомия, формирование ИАРА, петлевая илеостомия по Торболлу; 2) закрытие илеостомы	1) субтотальная резекция ободочной кишки (субтотальная колэктомия), илеостомия по Торболлу; 2) проктэктомия, формирование ИАРА; 3) закрытие илеостомы	

5.3. Выбор вида хирургического лечения

Проведение восстановительно-пластической операции с формированием ИАРА (при очевидной привлекательности для пациента) возможно не во всех случаях, поскольку ряд факторов ухудшают функциональный исход вмешательства и увеличивают риск осложнений, приводя к необходимости удаления резервуара у 3,5–10% больных [76–78].

5.3.1. Факторы, влияющие на возможность формирования ИАРА

Несмотря на более высокую частоту сопутствующих заболеваний после 65 лет, само хирургическое вмешательство с формированием ИАРА у лиц старшего возраста безопасно и эффективно [79]. Однако функция анального держания, играющая ключевую роль для нормального функционирования ИАРА, очевидно, ухудшается в старшем возрасте [80]. Кроме того, у пожилых пациентов чаще развиваются осложнения, в частности резервуарит и стриктуры анастомоза [81, 82]. В то же время какой-либо определенный возрастной порог для отказа от ИАРА не определен.

Формирование ИАРА у женщин детородного возраста с ЯК на 30–70% [83, 84–87] повышает риск бесплодия (УД 3b, СР В), вероятно, из-за спаечного процесса с вовлечением маточных труб. Планируемая беременность и молодой возраст не являются противопоказаниями к данной операции, однако пациентка должна быть предупреждена о потенциальном риске бесплодия. В отдельных случаях можно рассмотреть вопрос о создании илеоректального анастомоза в качестве промежуточного этапа хирургического лечения (см. ниже).

Приблизительно у 10% пациентов даже при изучении операционного материала, полученного при колэктомии, не удается провести дифференциальную диагностику между БК и ЯК, в связи с чем выставляется диагноз недифференцирован-

ного неспецифического колита. Решение о формировании ИАРА в таких случаях принимается индивидуально, при этом пациент должен быть предупрежден о рисках неэффективности восстановительно-пластической операции и иных осложнениях, связанных с БК.

Очевидными противопоказаниями к формированию ИАРА служат рак толстой кишки и выраженная недостаточность анального сфинктера.

5.3.2. Двух- и трехэтапное хирургическое лечение с формированием ИАРА

Трехэтапное лечение (с колэктомией на первом этапе) рекомендовано в случаях тяжелой атаки у больных, не ответивших на консервативное лечение (УД 4, СР С), или если пациент принимает 20 мг преднизолона в течение более 6 недель (УД 4, СР С). Субтотальная колэктомия с илеостомией купирует интоксикацию, обусловленную колитом, что позволяет улучшить общее состояние больного, восстановить метаболизм, а изучение операционного препарата также дает возможность уточнить диагноз и исключить болезнь Крона. Субтотальная колэктомия — относительно безопасное вмешательство даже у пациентов в критическом состоянии [88–90], при этом при достаточной квалификации хирурга безопасным является и проведение минимально инвазивных или лапароскопических операций [91, 92].

5.3.3. Илеоректальный анастомоз [93–95]

Формирование илеоректального анастомоза не приводит к исцелению пациента и не исключает возможность рецидива воспаления в прямой кишке и развития рака. Данная операция при ЯК может выполняться только в исключительных случаях у женщин, планирующих беременность. Обязательным условием служит согласие паци-

ентки на регулярное обследование прямой кишки с биопсией слизистой оболочки [94, 96] (см. раздел 5.1.3 «Колоректальный рак и рекомендации по скринингу»).

5.4. Особенности хирургического вмешательства при формировании ИАРА

Реконструктивно-пластические операции с формированием ИАРА при ЯК должны выполняться в специализированных стационарах, поскольку частота осложнений и функциональный исход таких операций существенно зависят от квалификации хирурга, в частности от числа проведенных аналогичных вмешательств [94] (УД 4, СР С).

5.4.1. Длина сохраняемой прямой и/или сигмовидной ободочной кишки

Если после колэктомии по срочным показаниям при язвенном колите планируется формирование ИАРА, следует сохранить всю прямую кишку и нижнебрыжеечные сосуды (УД 4, СР С). Прямую кишку целесообразно пересечь на уровне мыса (т.е. на уровне «ректосигмоидного перехода») или дополнительно сохранить дистальный отдел сигмовидной кишки (решение принимается оперирующим хирургом). При сохранении дистального отдела сигмовидная кишка выводится на переднюю брюшную стенку в виде сигмостомы. Последний вариант является наиболее безопасным, так как в брюшной полости не остается культи кишки. При пересечении прямой кишки на уровне мыса рекомендуется в течение нескольких дней дренировать культю через задний проход для профилактики несостоятельности швов в связи с накоплением в культе слизи.

В случае сохранения отключенной прямой или прямой и сигмовидной кишки, возможно развитие вторичных воспалительных изменений слизистой оболочки по типу колита отключенной кишки. Контролируемые испытания лекарственных средств у больных после колэктомии не проводились, эмпирическое лечение заключается в применении местного месалазина [97], преднизолона, промывании отключенной прямой кишки растворами антисептиков.

5.4.2. Наложение анастомоза при формировании ИАРА

Сохранение протяженного участка прямой кишки (более 2 см над зубчатой линией) при использовании сшивающего аппарата для формирования ИАРА может быть причиной хронического воспаления в ней с дисфункцией резервуара, а также способствует сохранению риска дисплазии и (очень редко) рака [93]. Максимальная длина аноректальной слизистой оболочки между зубчатой линией и анастомозом не должна превышать 2 см (УД 4, СР С). При невозможности сформиро-

вать анастомоз при помощи сшивающего аппарата следует выполнить мукозэктомия и наложить ручной анастомоз. Несмотря на то, что при использовании сшивающего аппарата сохраняется небольшой фрагмент слизистой оболочки, риск развития рака невысок и соответствует таковому при формировании ручного анастомоза (УД 4, СР С). Формирование ИАРА в подавляющем большинстве случаев проводится под прикрытием петлевой илеостомы (УД 3b, СР С).

5.4.3. Наблюдение пациентов с ИАРА

Морфологические изменения эпителиальной выстилки резервуара обычно развиваются через 12–18 месяцев после закрытия илеостомы и характеризуются уплощением и сокращением числа ворсинок, приводящими к их атрофии («толстокишечная метаплазия») [98, 99], что потенциально связано с риском злокачественной трансформации слизистой оболочки резервуара. Кроме того, при наложении аппаратного ИАРА сохраняется небольшой участок слизистой оболочки прямой кишки («манжетка»). Риск развития рака резервуара повышен у пациентов, оперированных по поводу рака или дисплазии на фоне ЯК (и при обнаружении дисплазии в операционном материале), а также у больных ПСХ. Научное обоснование частоты контрольных обследований пациентов с ИАРА не выполнялось, однако у больных с наличием вышеуказанных факторов риска целесообразно проведение контрольных эндоскопических исследований (резервуароскопии) с биопсией слизистой оболочки не реже одного раза в 2 года.

5.5. Медикаментозная терапия в период хирургического лечения

5.5.1. Влияние лекарственной терапии на риск хирургических осложнений

Прием преднизолона в дозе свыше 20 мг в течение более 6 недель увеличивает риск хирургических осложнений [100, 101]. Предоперационный прием азатиоприна не ухудшает исход хирургического лечения [102], в то время как введение инфликсимаба и циклоспорина незадолго до операции может повышать частоту послеоперационных осложнений [103, 104], хотя данные по инфликсимабу остаются противоречивыми [105].

5.5.2. Гормональная терапия перед операцией и в раннем послеоперационном периоде

Резкое прекращение гормональной терапии может вызвать синдром отмены (острую недостаточность коры надпочечников, так называемый Аддисонический криз), что обуславливает необходимость ее временного продолжения после операции до полной отмены. На время оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном

периоде до возможности приема пациентом ГКС внутрь рекомендуется их внутривенное введение в дозе, эквивалентной 2 мг/кг преднизолона (доза, таким образом, может превышать принявшуюся до хирургического вмешательства).

На настоящий момент отсутствует надежная научная база для обоснования какой-либо схемы прекращения гормональной терапии после колэктомии по поводу ЯК. Доза ГКС для дальнейшего перорального приема в период отмены гормональной терапии определяется длительностью предшествовавшего лечения и величиной использованных доз. Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению ЯК и БК (ЕССО) [106], в случае если ГКС перед операцией применялись не более месяца, сразу после нее возможно прекращение их приема.

Если перед операцией прием продолжался более месяца, после хирургического вмешательства целесообразно перейти с вышеописанной высокой парентеральной дозы (2 мг/кг) на пероральный прием внутрь в дозе не ниже верхней границы суточной продукции кортизола, т.е. не ниже 20 мг преднизолона. Дальнейшее снижение дозы и отмена ГКС проводятся под наблюдением эндокринолога.

5.6. Резервуарит и другие осложнения хирургического лечения с формированием тонкокишечного резервуара

Резервуарит представляет собой неспецифическое воспаление тонкокишечного резервуара и наиболее частое осложнение ИАРА. Частота его возникновения в крупных специализированных центрах колеблется от 15 до 50% в течение 10 лет после формирования ИАРА [75, 107, 108]. Такие различия могут быть обусловлены существенно большим риском резервуарита при ЯК, превышающим частоту этого осложнения при формировании ИАРА по поводу других заболеваний (в частности, семейного аденоматоза толстой кишки [109, 110]).

5.6.1. Диагностика резервуарита

Диагноз устанавливается на основании клинических симптомов, а также характерных эндоскопических и гистологических изменений (УД 3а, СР В). Риск резервуарита, по-видимому, выше у некурящих и принимающих НПВС лиц, а также у пациентов с протяженным ЯК и внекишечными проявлениями, такими, например, как ПСХ (УД 3б, СР D).

К симптомам резервуарита относятся учащение дефекаций, в том числе жидким содержанием, спастические боли в животе, недержание кала (может быть самостоятельным симптомом) и тенезмы. В редких случаях возможно появление лихорадки и внекишечных проявлений. Выделение крови не является характерным и, как

правило, наблюдается при воспалении сохраненной слизистой оболочки прямой кишки (УД 1с, СР В).

У пациентов с симптомами, соответствующими резервуариту, для подтверждения диагноза необходимо провести *резервуароскопию с биопсией слизистой оболочки резервуара*. У больных с илеоанальным резервуаром нередко имеется стриктура резервуаро-анального анастомоза, поэтому для резервуароскопии предпочтительнее использовать фистулоскоп, а не колоноскоп. Всегда целесообразно предпринимать попытку провести аппарат в приводящую петлю подвздошной кишки. Следует отметить, что при достижении клинической ремиссии рутинная резервуароскопия не требуется (УД 5, СР D).

Эндоскопические признаки, соответствующие резервуариту, включают диффузную эритему, которая может быть очаговой в отличие от таковой при ЯК, характерными являются также отек и зернистость слизистой оболочки, спонтанная и контактная кровоточивость, эрозии и изъязвления. Эрозии и/или язвы по линии скобок не обязательно свидетельствуют о резервуарите. Биоптаты следует брать из слизистой оболочки резервуара и приводящей петли над ним, а не из линии скобок.

Гистологические проявления резервуарита также неспецифичны и включают признаки острого воспаления с полиморфно-ядерной лейкоцитарной инфильтрацией, крипт-абсцессами и изъязвлениями на фоне хронической воспалительной инфильтрации.

К осложнениям резервуарита относятся абсцессы, свищи, стеноз резервуаро-анального анастомоза и аденокарцинома резервуара. Последнее осложнение встречается очень редко и почти всегда при выявлении дисплазии или рака в операционном препарате, полученном при выполнении колэктомии.

Дифференциальная диагностика при подозрении на резервуарит проводится с *синдромом раздраженного резервуара* (СРР), ишемическими поражениями, болезнью Крона и в случае других редких причин дисфункции резервуара, таких как коллагенозный, цитомегаловирусный и *Cl. difficile*-ассоциированный резервуарит. Следует учитывать возможность возникновения неспецифического илеита, вызываемого приемом НПВС, и развития синдрома избыточного бактериального роста.

5.6.2. Лечение резервуарита и поддержание ремиссии

Основными препаратами, применяемыми для лечения резервуарита, остаются *антибиотики* (АБ), что позволяет классифицировать резервуарит как АБ-чувствительный, АБ-зависимый и АБ-резистентный. Первая линия терапии вклю-

чает 14-дневный курс перорального метронидазола (15–20 мг/кг/сут) или ципрофлоксацина (1000 мг/сут). Нежелательные явления значительно чаще отмечаются при приеме метронидазола. При отсутствии эффекта или развитии зависимости от указанных препаратов возможно назначение резервных препаратов — рифаксимина (2000 мг/сут), тинидазола, ректальных ГКС, ректальных препаратов месалазина, азатиоприна, в случаях АБ-резистентного резервуарита — пероральный прием будесонида (9 мг) в течение 8 недель.

Обязательное условие эффективной терапии при резистентном резервуарите — надежное исключение альтернативных причин дисфункции резервуара.

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

Другим потенциальным осложнением ИАРА является воспаление слизистой оболочки прямой кишки, сохраняемой при наложении аппаратного анастомоза. В качестве лечебного средства при воспалении «манжетки» применяются свечи месалазина 500 мг 2 раза в сутки и/или ректальные ГКС.

Синдром раздраженного резервуара [111] представляет собой функциональное расстройство, симптомы которого совпадают с проявлениями резервуарита. СРР чаще встречается у лиц,

принимавших анксиолитики или антидепрессанты до колэктомии, что косвенно свидетельствует о проявлениях у таких пациентов синдрома раздраженного кишечника до операции. Методы лечения этих двух функциональных расстройств совпадают и включают психотерапевтическую помощь и прием антидепрессантов, назначение пищевых волокон, противодиарейных препаратов, спазмолитиков, а также неабсорбируемых антибиотиков для коррекции синдрома избыточного бактериального роста.

6. Прогноз

Риск тяжелого обострения ЯК в течение жизни составляет 15%, при этом возможность тяжелой атаки выше у больных с тотальным поражением толстой кишки. При проведении адекватной противорецидивной терапии на протяжении 5 лет удается избежать обострений у половины пациентов, а в течение 10 лет — у 20%. В первый год после постановки диагноза вероятность колэктомии составляет 4–9% (при тяжелой атаке около 50%), в дальнейшем с каждым годом риск колэктомии увеличивается на 1%. Факторами риска агрессивного течения ЯК являются прогрессирование поражения от дистального (проктита) к тотальному, первичный склерозирующий холангит, а также детский и подростковый возраст на момент начала заболевания.

Список литературы

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР Медиа, 2008.
2. Gastroenterology. national manual / Ed.: V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. M.: GEOTAR Media, 2008.
3. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008.
4. Vorob'yev G.I., Khalif I.L. Nonspecific inflammatory bowel diseases. M.: Miklosh, 2008.
5. Marchal J., Hilsden R. Environment and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Inflammatory bowel disease / Eds. Satsangi J., Sutherland L. Churchill-Livingstone, 2003:17-28.
6. Farrokhyar F., Swarbrick E.T., Irvine E.J. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2001; 36(1):2-15.
7. OCEBM Levels of Evidence Working Group. «The Oxford 2011 Levels of Evidence». Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.
8. Dignass A., Eliakim R., Magro F., Maaser C., Chowers Y., Geboes K., Mantzaris G., Reinisch W., Colombel J.F., Vermeire S., Travis S., Lindsay J.O., Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis. 2012; 6(10):965-90.
9. Travis S.P., Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? Pract Gastroenterol 2010; 30:17-20.
10. D'Haens G., et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. Gastroenterology 2007; 132:763-86.
11. Katsanos K.H., Vermeire S., Christodoulou D.K., Riis L., Wolters F., Odes S., et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. Digestion 2007; 75:113-21.
12. Silverberg M.S., et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol 2005; 19(Suppl A):5-36.
13. Truelove S.C., et al. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 2:1041-8.
14. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med 1987; 317:1625-9.
15. Чашкова Е.Ю., Владимирова А.А., Неустроев В.Г. и др. Воспалительные заболевания толстой кишки — аспекты диагностики. Бюлл Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН, 2011; 4-2:209-21.
16. Chashkova Ye.Yu., Vladimirova A.A., Neustroyev V.G., et al. Inflammatory bowel diseases - diagnostics aspects. Bull Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN, 2011; 4-2:209-21.
17. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Фарматека. 2011; 15:44-9.
18. Grigor'yeva G.A., Meshalkina N.Yu. Issue of inflammatory bowel diseases systemic manifestations. Farmateka. 2011; 15:44-9.

15. Issa M., Vikayapal A., Gracham M.B., et al. Impact of *Clostridium difficile* in inflammatory bowel disease patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:345-51.
16. Rodeman J.F., Dubberke E.R., Reske K.A., et al. Incidence of *Clostridium difficile* in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:339-44.
17. Issa M., Ananthakrishnan A.N., Binion D.G. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2008; 14:1432-42.
18. Nguyen G.C., Kaplan G.G., Harris M.L., et al. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. Am J Gastroenterol 2008; 103:1443-50.
19. Mindenmark M., Larsson A. Ruling out IBD estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. Clin Biochem 2012; 45:552-5.
20. Costa F., Mumolo M.G., Bellini M., Romano M.R., Ceccarelli L., Arpe P., et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. Dig Liver Dis 2003; 35:642-7.
21. Корнеева О.И., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(3):65-71.
21. Korneyeva O.I., Ivashkin V.T. Antibiotic-associated colitis: pathomorphology, clinical presentation, treatment. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(3):65-71.
22. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Галимова С.Ф., Юрманова Е.Н. Микроскопический колит: клинические формы, диагностика, лечение. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16(6):56-60.
22. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Galimova S.F., Yurmanova Ye.N. Microscopic colitis: clinical forms, diagnostics, treatment. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16(6):56-60.
23. Голованчикова В.М., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний кишечника. Рос мед вести 2009; 14(3):29-37.
23. Golovanchikova V.M., Shifrin O.S., Ivashkin V.T. Modern approaches to treatment of chronic inflammatory bowel diseases. Ros med vesti 2009; 14(3):29-37.
24. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. Фарматека 2013; 2:42-6.
24. Belousova Ye.A., Nikitina N.V., Tsodikova O.M. Treatment of mild and moderate ulcerative colitis. Farmateka 2013; 2:42-6.
25. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16(3):58-62.
25. Khalif I.L. Medical tactics at ulcerative colitis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16(3):58-62.
26. Dignass A., et al. Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. J Crohn's Colitis, Reprinted from: 2012; 6(10):991-1030.
27. Халиф И.Л. Принципы лечения язвенного колита (рекомендации российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника). Колопроктология 2006; 2:31-3.
27. Khalif I.L. Principles of treatment of ulcerative colitis (guidelines of the Russian group on inflammatory bowel diseases). Koloproctologiya 2006; 2:31-3.
28. Su C., Lewis J.D., Goldberg B., Brensinger C., Lichtenstein G.R. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. Gastroenterology 2007; 132:516-26.
29. Marshall J.K., Thabane M., Steinhart A.H., Newman J.R., Anand A., Irvine E.J. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2010 CD004115-CD004115.
30. Marshall J.K., Irvine E.J. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 1997; 40:775-81.
31. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. Dig Dis Sci 2011; 56:513-22.
32. Safdi M., De Micco M., Sninsky C., Banks P., Wruble L., Deren J., et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1997; 92:1867-71.
33. Sutherland L., Macdonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD000543.
34. Regueiro M., Loftus Jr.E.V., Steinhart A.H., Cohen R.D. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. Inflamm Bowel Dis 2006; 12:979-94.
35. Ford A.C., Achkar J.-P., Khan K.J., Kane S.V., Talley N.J., Marshall J.K., et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011; 106:601-16.
36. Kane S.V., Bjorkman D.J. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. Rev Gastroenterol Disord 2003; 3:210-8.
37. Kane S.V., Bjorkman D.J. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. Rev Gastroenterol Disord 2003; 3:210-8.
38. Gisbert J.P., Linares P.M., McNicholl A.G., Mate J., Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30:126-37.
39. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S., et al. Infliximab, azathioprine or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis. The UC SUCCESS trial. J Crohn's Colitis 2011; 5:13.
40. Gonzalez-Huix F., Fernandez-Banares F., Esteve-Comas M., Abad-Lacruz A., Cabre E., Acero D., et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1993; 88:227-32.
41. Khan K.J., Ullman T.A., Ford A.C., Abreu M.T., Abadir A., Abadir A., et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011; 106:661-73.
42. Ohkusa T., Kato K., Terao S., Chiba T., Mabe K., Murakami K., et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. Am J Gastroenterol 2010; 105:1820-9.
43. Järnerot G., Hertervig E., Friis-Liby I., Blomquist L., Karlen P., Granno C., et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology 2005; 128:1805-11.
44. Lees C.W., Heys D., Ho G.T., Noble C.L., Shand A.G., Mowat C., et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26:411-9.
45. Van Assche G., D'Haens G., Noman M., Vermeire S., Hiele M., Asnong K., et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2003; 125:1025-31.
46. Sjöberg M., Walch A., Meshkat M., Gustavsson A., Järnerot G., Vogelsang H., et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. Inflamm Bowel Dis 2012; 18(2):212-8.
47. Sokol H., Seksik P., Carrat F., Nion-Larmurier I., Vienne A., Beaugerie L., et al. Usefulness of

- co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010; 59:1363-8.
48. *Reinisch W., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Feagan B.G., Rachmilewitz D., Hanauer S.B., et al.* Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:201-11.
 49. *Chebli L.A., Chaves L., Dd.M., Pimentel F.F., Guerra D.M., Barros R. Md.F., Gaburri P.D., et al.* Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:613-9.
 50. *Randall J.S.B., Warren B.F., Travis S.P., Mortensen N.J., George B.D.* Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010; 97:404-9.
 51. *Lennard-Jones J.E., Ritchie J.K., Hilder W., Spicer C.C.* Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975; 16:579-84.
 52. *Travis S.P., Farrant J.M., Ricketts C., et al.* Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38:905-10.
 53. *Lindgren S.C., Flood L.M., Kilander A.F., Lofberg R., Persson T.B., Sjodahl R.I.* Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:831-5.
 54. *Benazzato L., D'Inca R., Grigoletto F., Perissinotto E., Medici V., Angriman I., et al.* Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment. *Dig Liver Dis* 2004; 36:461-6.
 55. *Almer S., Bodemar G., Franzen L., Lindstrom E., Nystrom P., Strom M.* Use of air enema radiography to assess depth of ulceration during acute attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1996; 347:1731-5.
 56. *Carbonnel F., Lavergne A., Lemann M., Bitoun A., Valleur P., Hautefeuille P., et al.* Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1550-7.
 57. *Ferrante M., Vermeire S., Katsanos K.H.* Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(2):123-8.
 58. *Gonzalez-Lama Y., Fernandez-Blanco I., Lopez-San-Roman A.* Open-label infliximab therapy in ulcerative colitis: a multicenter survey of results and predictors of response. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(86-87):1609-14.
 59. *Fasanmade A.A., Adedokun O.J., Olson A., Strauss R., Davis H.M.* Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48(5):297-308.
 60. *Oussalah A., Evesque L., Laharie D., Roblin X.* A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(12):2617-25.
 61. Головенко А.О., Халиф И.Л., Головенко О.В., Веселов В.В. Предикторы эффективности инфликсимаба у больных с тяжелой атакой язвенного колита. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2013; 23(5):65-73.
 61. *Golovenko A.O., Khalif I.L., Golovenko O.V., Veselov V.V.* Predictors of efficacy of infliximab at patients with severe attack of ulcerative colitis. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2013; 23:65-73.
 62. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(9):1169-227.
 63. *Rahier J.F., et al.* European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3(2):47-91.
 64. *Ardizzone S., Maconi G., Russo A., Imbesi V., Colombo E., Bianchi P.G.* Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55:47-53.
 65. *Eaden J.A., Abrams K.R., Mayberry J.F.* The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48:526-35.
 66. *Jess T., Loftus Jr E.V., Velayos F.S., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Smyrk T.C., et al.* Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006; 130:1039-46.
 67. *Bergeron V., Vienne A., Sokol H., Seksik P., Nion-Larmurier I., Ruskone-Fourmestraux A., et al.* Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(11):2405-11.
 68. *Rutter M., Saunders B., Wilkinson K., Rumbles S., Schofield G., Kamm M., et al.* Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126:451-9.
 69. Справочник по колопроктологии / Под ред. Ю.А. Шельгина, Л.А. Благодарного. М.: Литтерра, 2012:460-522.
 69. *Manual on coloproctology / ed.: Yu.A. Shelygin, L.A. Blagodarny.* M.: Litterra, 2012 : 460-522
 70. *Richards D.M., Hughes S.A., Irving M.H., Scott N.A.* Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal. *Colorectal Dis* 2001; 3:223-6.
 71. *McLaughlin S.D., Clark S.K., Thomas-Gibson S., Tekkis P., Ciclitira P.J., Nicholls R.J.* Guide to endoscopy of the ileoanal pouch following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis; indications, technique, and management of common findings. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1256-63.
 72. *Berndtsson I., Oresland T.* Quality of life before and after proctocolectomy and IPAA in patients with ulcerative proctocolitis — a prospective study. *Colorectal Dis* 2003; 5:173-9.
 73. *Marcello P.W., Roberts P.L., Schoetz Jr.D.J., Collier J.A., Murray J.J., Veidenheimer M.C.* Long-term results of the ileoanal pouch procedure. *Arch Surg* 1993; 128:500-3 discussion 503-4.
 74. *Sagar P.M., Pemberton J.H.* Ileoanal pouch function and dysfunction. *Dig Dis* 1997; 15:172-88.
 75. *Meagher A.P., Farouk R., Dozois R.R., Kelly K.A., Pemberton J.H.* J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998; 85:800-3.
 76. *Setti-Carraro P., Ritchie J.K., Wilkinson K.H., et al.* The first 10 years' experience of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1994; 35:1070-5.
 77. *Fazio V.W., Ziv Y., Church J.M., et al.* Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995; 222:120-7.
 78. *Belliveau P., Trudel J., Vasilevsky C.A., et al.* Ileoanal anastomosis with reservoirs: complications and long-term results. *Can J Surg* 1999; 42:345-52.
 79. *Pinto R.A., Canedo J., Murad-Regadas S., Regadas S.F., Weiss E.G., Wexner S.D.* Ileal pouch-anal anastomosis in elderly patients: is there a difference in morbidity compared with younger patients? *Colorectal Dis* 2011; 13:177-83.
 80. *Church J.M.* Functional outcome and quality of life in an elderly patient with an ileal pouch-anal anastomosis: a 10-year follow up. *Aust N Z J Surg* 2000; 70:906-7.
 81. *Chapman J.R., Larson D.W., Wolff B.G., Dozois E.J., Cima R.R., Pemberton J.H., et al.* Ileal pouch-anal anastomosis: does age at the time of surgery affect outcome? *Arch Surg* 2005; 140:534-40.
 82. *Delaney C.P., Dadvand B., Remzi F.H., Church J.M., Fazio V.W.* Functional outcome, quality of life, and complications after ileal pouch-anal anastomosis in selected septuagenarians. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:890-4.

83. Olsen K.O., Joelsson M., Laurberg S., Oresland T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg* 1999; 86:493-5.
84. Ording O.K., Juul S., Berndtsson I., Oresland T., Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122:15-9.
85. Gorgun E., Remzi F.H., Goldberg J.M., Thornton J., Bast J., Hull T.L., et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery* 2004; 136:795-803.
86. Johnson P., Richard C., Ravid A., Spencer L., Pinto E., Hanna M., et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1119-26.
87. Oresland T., Palmblad S., Ellstrom M., Berndtsson I., Crona N., Hulten L. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 1994; 9:77-81.
88. Alves A., Panis Y., Bouhnik Y., Maylin V., Lavergne-Slove A., Valleur P. Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *J Am Coll Surg* 2003; 197:379-85.
89. Berg D.F., Bahadursingh A.M., Kaminski D.L., Longo W.E. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002; 184:45-51.
90. Hyman N.H., Cataldo P., Osler T. Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:70-3.
91. Holubar S.D., Larson D.W., Dozois E.J., Pattana-Arun J., Pemberton J.H., Cima R.R. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? *Dis Colon Rectum* 2009; 52:187-92.
92. Marceau C., Alves A., Ouassii M., Bouhnik Y., Valleur P., Panis Y. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery* 2007; 141:640.
93. Annibali R., Oresland T., Hulten L. Does the level of stapled ileoanal anastomosis influence physiologic and functional outcome? *Dis Colon Rectum* 1994; 37:321-9.
94. Burns E.M., Bottle A., Aylin P., Clark S.K., Tekkis P., Darzi A., et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2011; 98:408-17.
95. Tekkis P.P., Fazio V.W., Lavery I.C., Remzi F.H., Senagore A.J., Wu J.S., et al. Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. *Ann Surg* 2005; 241:262-8.
96. Lepisto A.J.J.H. Fate of the rectum after colectomy with ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Surg* 2005; 94:40-2.
97. Edwards C.M., George B., Warren B.F. Diversion colitis: new light through old windows. *Histopathology* 1999. 35(1):86-7.
98. Shepherd N.A., Jass J.R., Duval I., Moskowitz R.L., Nicholls R.J., Morson B.C. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1987; 40:601-7.
99. Setti Carraro P.G., Talbot I.C., Nicholls J.R. Patterns of distribution of endoscopic and histological changes in the ileal reservoir after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. A long-term follow-up study. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13:103-7.
100. Ferrante M., D'Hoore A., Vermeire S., et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1062-70.
101. Lake J.P., Firoozmand E., Kang J.C., Vassiliu P., Chan L.S., Vukasin P., et al. Effect of high-dose steroids on anastomotic complications after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *J Gastrointest Surg* 2004; 8:547-51.
102. Mahadevan U., Loftus Jr.E.V., Tremaine W.J., Pemberton J.H., Harmsen W.S., Schleck C.D., et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:311-6.
103. Pugliese D., Armuzzi A., Rizzo G., et al. Effect of anti-TNF-alpha treatment on short-term post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2010; 59(Suppl III): A13.
104. Subramanian V., Pollok R.C., Kang J.Y., Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg* 2006; 93:793-9.
105. Yang Z., Wu Q., Wang F., Wu K., Fan D. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(10):922-8.
106. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.F., Allez M. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012. 6(10):991-1030.
107. Simchuk E.J., Thirlby R.C. Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomoses. *World J Surg* 2000; 24:851-6.
108. Stahlberg D., Gullberg K., Liljeqvist L., HELLERS G., Lofberg R. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. Incidence, cumulative risk, and risk factors. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:1012-8.
109. Penna C., Tiret E., Kartheuser A., Hannoun L., Nordlinger B., Parc R. Function of ileal J pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1993; 80:765-7.
110. Tjandra J.J., Fazio V.W., Church J.M., Oakley J.R., Milsom J.W., Lavery I.C. Similar functional results after restorative proctocolectomy in patients with familial adenomatous polyposis and mucosal ulcerative colitis. *Am J Surg* 1993; 165:322-5.
111. Shen B., Achkar J.P., Lashner B.A. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (4):972-7.