

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА**

2013 г

Настоящие рекомендации разработаны экспертной комиссией ООО «Российская гастроэнтерологическая ассоциация», ООО «Ассоциация колопроктологов России» и Общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России в составе:

1. Ивашкин Владимир Трофимович	Москва
2. Шельгин Юрий Анатольевич	Москва
3. Абдулганиева Диана Ильдаровна	Казань
4. Абдулхаков Рустем Аббасович	Казань
5. Алексеева Ольга Поликарповна	Нижний Новгород
6. Барановский Андрей Юрьевич	Санкт-Петербург
7. Белоусова Елена Александровна	Москва
8. Головенко Олег Владимирович	Москва
9. Григорьев Евгений Георгиевич	Иркутск
10. Костенко Николай Владимирович	Астрахань
11. Низов Алексей Александрович	Рязань
12. Николаева Нонна Николаевна	Красноярск
13. Осипенко Марина Федоровна	Новосибирск
14. Павленко Владимир Васильевич	Ставрополь
15. Парфенов Асфольд Иванович	Москва
16. Полуэктова Елена Александровна	Москва
17. Румянцев Виталий Григорьевич	Москва
18. Тимербулатов Виль Мамилович	Уфа
19. Ткачев Александр Васильевич	Ростов-на-Дону
20. Халиф Игорь Львович	Москва
21. Хубезов Дмитрий Анатольевич	Рязань
22. Чашкова Елена Юрьевна	Иркутск
23. Шифрин Олег Самойлович	Москва
24. Щукина Оксана Борисовна	Санкт-Петербург

В разработке настоящих рекомендаций также принимали участие:

Алексеев Сергей Алексеевич	Хабаровск
Болихов Кирилл Валерьевич	Москва
Валуйских Екатерина Юрьевна	Новосибирск
Головенко Алексей Олегович	Москва
Григорьева Галина Алексеевна	Москва
Жигалова Татьяна Николаевна	Санкт-Петербург
Куляпин Андрей Владиславович	Уфа
Лахин Александр Владимирович	Липецк
Морозова Наталья Александровна	Москва
Никитина Наталья Васильевна	Москва
Никулина Инна Вениаминовна	Москва
Одинцова Альфия Харисовна	Казань
Светлова Ирина Олеговна	Новосибирск
Ситкин Станислав Игоревич	Санкт-Петербург
Ткаченко Евгений Иванович	Санкт-Петербург

Юрков Михаил Юрьевич Москва
Яковлев Алексей Александрович Ростов-на-Дону

Оглавление	
СОКРАЩЕНИЯ	4
1. ВВЕДЕНИЕ	5
1.1. ВАЛИДИЗАЦИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ.....	6
1.2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ.....	6
1.3 КОД ПО МКБ-10	6
2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА	6
2.1 ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	6
2.2. КЛАССИФИКАЦИЯ БК	6
2.3 ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА	9
3. ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ КРОНА	9
3.1. КЛИНИЧЕСКИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БК	9
3.2. УСТАНОВЛЕНИЕ ДИАГНОЗА БК	10
3.3. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.....	11
4. КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА	12
4.1. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ	12
4.2. БК ИЛЕОЦЕКАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ (ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ИЛЕИТ, ИЛЕОКОЛИТ). ЛЕГКАЯ АТАКА.....	12
4.3. БК ИЛЕОЦЕКАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ (ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ИЛЕИТ, ИЛЕОКОЛИТ). СРЕДНЕТЯЖЕЛАЯ АТАКА ..	12
4.4. БК ТОЛСТОЙ КИШКИ. ЛЕГКАЯ АТАКА.....	13
4.5. БК ТОЛСТОЙ КИШКИ. СРЕДНЕТЯЖЕЛАЯ АТАКА.	13
4.6. ТЯЖЕЛАЯ АТАКА БК (ЛЮБАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ).....	13
4.7. БК С ПЕРИАНАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ.....	14
4.8. БК ТОНКОЙ КИШКИ (КРОМЕ ТЕРМИНАЛЬНОГО ИЛЕИТА).....	14
4.9. ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ.....	14
5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА	15
5.1. ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ БК.....	15
5.2. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БК ТОНКОЙ КИШКИ И ИЛЕОЦЕКАЛЬНОЙ ЗОНЫ.....	16
5.3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БК ТОЛСТОЙ КИШКИ.....	16
5.4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БК С ПОРАЖЕНИЕМ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ	17
5.5. ЛЕЧЕНИЕ БК С ПЕРИАНАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ.....	17
5.7. ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БК.....	18
6. ПРОГНОЗ	19

СОКРАЩЕНИЯ

С-рБ – С-реактивный белок
5-АСК – 5-аминосалициловая кислота
6-МП – 6-меркаптопурин
АЗА – азатиоприн
БК – болезнь Крона
ГКС - глюкокортикостероиды
ДИ – доверительный интервал
ИАБК – индекс активности болезни Крона
ИАРА – илеоанальный резервуарный анастомоз
ИФМ – инфликсимаб
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МТ – метотрексат
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
РКИ – рандомизированное контролируемое испытание
СР – степень рекомендаций
УД – уровень доказательности
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЯК – язвенный колит

1. ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) названа в честь американского гастроэнтеролога Crohn B.V., который вместе со своими коллегами Ginzburg I. и Oppenheimer G.D. в 1932г. опубликовали 14 случаев этого заболевания с локализацией в терминальном отделе подвздошной кишки.

При БК могут поражаться любые отделы желудочно-кишечного тракта – от полости рта до ануса. Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев БК поражает илеоцекальный отдел, поэтому клиническая картина в острых случаях имеет сходство с острым аппендицитом. БК, в отличие от язвенного колита (ЯК), не может быть излечена ни терапевтическими, ни хирургическими методами лечения¹.

Настоящие рекомендации по диагностике и лечению больных БК являются руководством для практических врачей, осуществляющих ведение и лечение таких пациентов. Рекомендации подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области. Данные рекомендации составлены на основании данных литературы, Европейского доказательного консенсуса по диагностике и лечению БК, представленного Европейским обществом по изучению язвенного колита и болезни Крона².

Рекомендации включают в себя следующие разделы: определение и классификация БК, диагностика, консервативное и хирургическое лечение.

Для отдельных положений рекомендаций приведены уровни доказательности согласно общепринятой классификации Оксфордского Центра доказательной медицины (Таблица 1)³.

Таблица 1. Уровни доказательности и степени рекомендаций на основании руководства Оксфордского центра доказательной медицины

Уровень	Диагностическое исследование	Терапевтическое исследование
1a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований 1 уровня	Систематический обзор гомогенных РКИ
1b	Валидизирующее когортное исследование с качественным «золотым» стандартом	Отдельное РКИ (с узким ДИ)
1c	Специфичность или чувствительность столь высоки, что положительный или отрицательный результата позволяет исключить/установить диагноз	Исследование «Все или ничего»
2a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований >2 уровня	Систематический обзор (гомогенных) когортных исследований
2b	Разведочное когортное исследование с качественным «золотым» стандартом	Отдельное когортное исследование (включая РКИ низкого качества; т.е. с <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 проведения исследования «золотого» стандарта у всех испытуемых	Отдельное исследование «случай-контроль»
4	Исследование случай-контроль или исследование с некачественным или зависимым «золотым» стандартом	Серия случаев (и когортные исследования или исследования «случай-контроль» низкого качества)
5	Мнение экспертов без тщательной критической оценки или основанное на физиологии, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»	Мнение экспертов без тщательной критической оценки, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»

Степени рекомендаций

- A** Согласующиеся между собой исследования 1 уровня
- B** Согласующиеся между собой исследования 2 или 3 уровня или экстраполяция на основе исследований 1 уровня
- C** Исследования 4 уровня или экстраполяция на основе уровня 2 или 3
- D** Доказательства 4 уровня или затруднительные для обобщения или некачественные исследования любого уровня

1.1. ВАЛИДИЗАЦИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей амбулаторного звена. Полученные комментарии 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 2012г. Проект рекомендаций был повторно рецензирован независимыми экспертами и врачами амбулаторного звена. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно 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.

1.2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Данные клинические рекомендации применимы при осуществлении медицинской деятельности в рамках Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности колопроктологического профиля, а также в рамках Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля.

1.3 КОД ПО МКБ-10

K50 Болезнь Крона

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА

2.1 ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Болезнь Крона (БК) - хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений⁴.

Под **обострением (рецидивом, атакой)** БК понимают появление типичных симптомов заболевания у больных БК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой.

Ремиссия БК – исчезновение типичных проявлений заболевания (УД 5, СР D)⁵. Выделяют:

1. Клиническую ремиссию – отсутствие симптомов БК (соответствует значению индекса активности БК <150 (см.ниже));
2. Эндоскопическую ремиссию – отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании;
3. Гистологическую ремиссию – отсутствие микроскопических признаков воспаления.

2.2. КЛАССИФИКАЦИЯ БК

Для описания **локализации поражения** применяется Монреальская классификация (Таблица 2.2)⁶. Поражение верхних отделов ЖКТ редко встречается в изолированном виде и, как правило, дополняет терминальный илеит, колит или илеоколит.

Таблица 2.2.1. Монреальская классификация БК по локализации поражения

Терминальный илеит	± Поражение верхних отделов ЖКТ
Колит	
Илеоколит	

По **распространенности поражения** выделяют:

1. Локализованную БК:
 - а. Поражение протяженностью менее 30 см. Обычно используется для описания изолированного поражения илеоцекальной зоны (<30 см подвздошной кишки + правый отдел толстой кишки);
 - б. Возможно изолированное поражение небольшого участка толстой кишки;
2. Распространенную БК:

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

По **характеру течения** выделяют⁷:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания);
 - а. С фульминантным началом;
 - б. С постепенным началом.
2. Хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии);
3. Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии):
 - а. Редко рецидивирующее (1 раз в год или реже);
 - б. 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 определять **тяжесть текущего обострения (атаки)** (*УД 1b, CP B*), для чего используются простые критерии, разработанные Обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России, и индекс активности БК (индекс Беста; CDAI), как правило, применяемый в клинических испытаниях в виду сложности его расчета. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки БК (Таблицы 2.2.2 и 2.2.3).

Таблица 2.2.2. Тяжесть атаки по критериям Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России⁸

<i>Критерий</i>	<i>Степень тяжести атаки</i>		
	<i>Легкая</i>	<i>Среднетяжелая</i>	<i>Тяжелая</i>
Средняя частота стула/сутки за последние 3 дня	менее 4	4-6	7 и более
Боль в животе	отсутствует или незначительная	умеренная	сильная
Лихорадка, °С	отсутствует	< 38 ⁰	> 38 ⁰
Тахикардия	отсутствует	< 90 уд. в 1 мин.	> 90 уд. в 1 мин.
Снижение массы тела	отсутствует	< 5%	5% и более
Гемоглобин	> 100 г/л	90-100 г/л	< 90 г/л
СОЭ	норма	< 30 мм/час	> 30 мм/час
Лейкоцитоз	отсутствует	умеренный	высокий с изменением формулы
СРБ	норма	< 10 г/л	> 10 г/л
Гипопротеинемия	отсутствует	незначительная	выраженная
Внекишечные проявления (любые)	нет	есть	есть
Кишечные осложнения (любые)	нет	есть	есть

Таблица 2.2.3. Тяжесть атаки БК по индексу активности БК (CDAI; индекс Беста)⁹.

Критерий	Система подсчета	Коэффициент	Сумма баллов
Частота жидкого или кашицеобразного стула	Учитывается сумма дефекаций за последние 7 дней	x2	=
Боль в животе 0 - отсутствие 1 - слабая 2 - умеренная 3 - сильная	Учитывается сумма баллов за 7 дней	x5	=
Общее самочувствие 0 - хорошее 1 - удовлетворительное 2 - плохое 3 - очень плохое 4 - ужасное	Учитывается сумма баллов за 7 дней	x7	=
Другие симптомы (внекишечные или кишечные осложнения) - артрит или атралгия - ирит или увеит - узловая эритема - гангренозная пиодермия - афтозный стоматит - анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) - другие свищи	Каждый из существующих пунктов умножается на коэффициент	x20	=
Лихорадка $\geq 37,5$	Учитывается сумма эпизодов лихорадки за 7 дней	x20	=
Применение лоперамида (других опиатов) для купирования диареи 0 - нет 1 - да		x30	=
Напряжение мышц живота (или пальпируемый инфильтрат) 0 - отсутствует 2 - сомнительно 5 - отчетливо	Оценка производится однократно в момент осмотра	x10	=
Гематокрит 47 минус показатель больного (М) 42 минус показатель больного (Ж)	Учитывается разница между нормальным уровнем и показателем больного (с учетом знака «+» или «-«)	x6	=
Масса тела в кг	1 – (фактическая масса: идеальная масса)	x100	=
Итого			Общее число баллов
< 150 баллов – неактивная БК (клиническая ремиссия), 150-300 баллов – легкая атака, 301-450 баллов – среднетяжелая атака, > 450 –тяжелая атака.			

Болезнь Крона также классифицируется в зависимости от **фенотипического варианта** как:

1. Нестриктурирующий, непенетрирующий тип.
2. Стриктурирующий тип.
3. Пенетрирующий тип.

Перианальные поражения (свищи; анальные трещины, перианальные абсцессы) могут дополнять любой из указанных фенотипических вариантов.

Классификация БК в зависимости от ответа на гормональную терапию совпадает с таковой для ЯК. Выделяют:

1. Гормональная резистентность:

- а. В случае тяжелой атаки – сохранение активности заболевания, несмотря на в/в введение ГКС в дозе, эквивалентной 2 мг/кг/сутки, в течение более чем 7 дней;
- б. В случае среднетяжелого обострения – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону 0,75 мг/кг/сутки в течение 4 недель.

2. Гормональная зависимость:

- а. Увеличение активности болезни при уменьшении дозы ГКС ниже дозы, эквивалентной 10-15 мг преднизолону в сутки в течение 3 месяцев от начала лечения; *или*
- б. Возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.

2.3 ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

При формулировании диагноза следует отразить локализацию поражения с перечислением пораженных сегментов ЖКТ, характер течения заболевания, фазу течения (ремиссия или обострение), тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии, наличие гормональной зависимости или резистентности, а также наличие внекишечных или кишечных и перианальных осложнений (см. раздел «Диагностика»). Ниже приведены примеры формулировок диагноза:

1. Болезнь Крона в форме илеоколита с поражением терминального отдела подвздошной кишки, слепой и восходящей кишки, хроническое рецидивирующее течение, средне-тяжелая форма, осложненная инфильтратом брюшной полости, наружным кишечным свищом и перианальными поражениями (передняя и задняя анальные трещины).
2. Болезнь Крона в форме терминального илеита, хроническое рецидивирующее течение, ремиссия. Стриктура терминального отдела подвздошной кишки без нарушения кишечной проходимости.
3. Болезнь Крона в форме колита с поражением восходящей, сигмовидной и прямой кишки, хроническое непрерывное течение, тяжелая форма. Перианальные проявления в виде заднего экстрасфинктерного свища прямой кишки, осложненного параректальным затеком. Гормональная зависимость.
4. Болезнь Крона с поражением подвздошной, тощей и 12-перстной кишки, хроническое рецидивирующее течение, тяжелая форма, осложненная инфильтратом брюшной полости и стриктурой тощей кишки с нарушением кишечной проходимости. Состояние после резекции илеоцекального отдела в 1999 г по поводу стриктуры терминального отдела подвздошной кишки.

3. ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ КРОНА

3.1. КЛИНИЧЕСКИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БК

К наиболее частым клиническим симптомам болезни Крона относятся хроническая диарея (более 6 недель), боль в животе, лихорадка и анемия неясного генеза, кишечная непроходимость, а также перианальные осложнения (хронические анальные трещины, рецидивирующие после хирургического лечения, парапроктит, свищи прямой кишки) (Таблица 3.1).

Таблица 3.1. Основные клинико-лабораторные проявления БК

✓ Диарея, в том числе с кровью	✓ Кишечная непроходимость
✓ Боль в животе	✓ Аноректальные поражения (трещины, свищи, парапроктит)
✓ Потеря массы тела	✓ Внекишечные симптомы (поражение кожи, слизистых оболочек, суставов, глаз и др.)
✓ Лихорадка	
✓ Анемия	
✓ Пальпируемый инфильтрат брюшной полости	

Кроме того, БК может сопровождаться различными внекишечными проявлениями,¹⁰ схожими с таковыми при ЯК, и кишечными осложнениями:

Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания:	Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания:	Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями:
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Артропатии (артралгии, артриты) ✓ Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) ✓ Поражение слизистых (афтозный стоматит) ✓ Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ревматоидный артрит (серонегативный) ✓ Анкилозирующий спондилоартрит, сакроилеит ✓ Первичный склерозирующий холангит ✓ Остеопороз, остеомалация ✓ Псориаз 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Холелитиаз ✓ Стеатоз печени, стеатогепатит ✓ Тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии ✓ Амилоидоз

К осложнениям БК относятся:

<ul style="list-style-type: none"> ✓ Наружные свищи (кишечно-кожные) ✓ Внутренние свищи (межкишечные, кишечно-пузырные, ректо-вагинальные) ✓ Инфильтрат брюшной полости ✓ Межкишечные или интраабдоминальные абсцессы 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Стриктуры ЖКТ ✓ Кишечная непроходимость ✓ Анальные трещины ✓ Параректит (при аноректальном поражении); кишечное кровотечение
---	---

3.2. УСТАНОВЛЕНИЕ ДИАГНОЗА БК

Как и в случае ЯК, однозначных диагностических критериев БК не существует, и диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений^{11,12}. Для подтверждения диагноза необходимы следующие мероприятия:

- подробный опрос пациента со сбором информации о характере начала заболевания, поездках в южные страны, непереносимости пищевых продуктов, приеме лекарственных препаратов (включая антибиотики и НПВС), наличии аппендэктомии в анамнезе, курении и семейном анамнезе;
- подробный физикальный осмотр (УД 1b, СР В) ;
- осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопия (УД 5, СР D);
- обзорная рентгенография брюшной полости (при симптомах кишечной непроходимости) (УД 5, СР D);
- тотальная колоноскопия с илеоскопией (УД 5, СР D);
- фиброгастроуденоскопия (УД 3a, СР С);
- рентгенологическое исследование пассажа бариевой взвеси по тонкой кишке (после исключения признаков непроходимости) (УД 5, СР D);
- биопсия слизистой оболочки кишки в зоне поражения (УД 5, СР D);
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза (УД 5, СР D)¹³;
- трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки и анального канала (при перианальных поражениях) (УД 5, СР D);
- анализ кала для исключения острой кишечной инфекции (при остром начале), исключение паразитарного колита (при остром начале), исследование токсинов А и В *Cl.difficile* (при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре для исключения псевдомембранозного колита. Для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала^{14,15}) (УД 2b, СР В);
- исследование крови (общий анализ крови, СОЭ, С-реактивный белок, гемокоагулограмма, биохимический анализ крови, группа крови и резус фактор) (УД 2b, СР В);
- общий анализ мочи.

Диагноз должен быть подтвержден:

- эндоскопическим и морфологическим методом; *и/или*
- эндоскопическим и рентгенологическим методом.

При необходимости проводят следующие дополнительные исследования:

- МРТ, КТ (диагностика свищей, абсцессов, инфильтратов);
- фистулография (при наличии наружных свищей);
- капсульная эндоскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки и при отсутствии стриктур). Следует помнить, что задержка капсулы в кишечнике наблюдается у 13% пациентов¹⁶. В настоящее время у больных БК до проведения капсульной эндоскопии рекомендуется выполнять рентгенологические исследования (пассаж бария по кишечнику, КТ-энтерография) или МР-энтерографию для оценки наличия стриктур тонкой кишки^{17,18};
- баллонная энтероскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки).

Общепринятыми являются критерии достоверного диагноза БК по Lennard-Jones, включающие определение шести ключевых признаков заболевания¹⁹:

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

Диагноз БК считается достоверным при наличии 3 любых признаков или при обнаружении гранулемы в сочетании с любым другим признаком.

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

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

Морфологическими признаками БК служат:

- Глубокие щелевидные язвы, проникающие в подслизистую основу или мышечный слой;
- Саркоидные 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;
- Поражение подвздошной кишки со структурными изменениями ворсин, мукоидной или псевдопилорической метаплазией крипт и хроническим активным воспалением²⁰;
- 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.

3.3. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз БК проводят с²¹:

- язвенным колитом;
- острыми кишечными инфекциями:
 - дизентерией;
 - сальмонеллезом;
- туберкулезом кишечника;
- системным васкулитом;
- неоплазиями толстой и тонкой кишки;
- дивертикулитом;

- кампилобактериозом;
- иерсиниозом;
- амебиазом.
- глистными инвазиями;
- паразитозами;
- антибиотико-ассоциированными поражениями кишечника (*Cl. difficile*)²²;
- аппендицитом;
- эндометриозом;
- солитарной язвой прямой кишки;
- ишемическим колитом;
- актиномикозом;
- лучевыми поражениями кишечника;
- синдромом раздраженного кишечника.

4. КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА²³

4.1. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Лечебные мероприятия при БК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетотерапию²⁴.

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью и локализацией поражения ЖКТ, наличием внекишечных проявлений и кишечных осложнений (стриктуры, абсцесса, инфильтрата), длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений БК^{25,26}.

Целями терапии БК являются индукция ремиссии и ее поддержание без постоянного приема ГКС, профилактика осложнений БК, 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 вмешательства²⁷.

Лекарственные препараты, назначаемые пациентам с БК условно подразделяются на:

1. Средства для индукции ремиссии: глюкокортикостероиды (ГКС) [системные (преднизолон и метилпреднизолон) и топические (будесонид)], Биологические препараты: инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб пегол, а также антибиотики и 5-аминосалициловая кислота (5-АСК).
2. Средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства): 5-аминосалициловая кислота и ее производные, иммуносупрессоры [азатиоприн (АЗА), 6-меркаптопурин (6-МП) и метотрексат], инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб пегол.
3. Вспомогательные средства для профилактики осложнений заболевания и нежелательного действия лекарственных препаратов (омепразол, препараты кальция, железа и т.п.).

Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии²⁸.

4.2. БК ИЛЕОЦЕКАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ (*терминальный илеит, илеоколит*). *Легкая атака*

Терапия первой линии заключается в назначении будесонида (9 мг/сут в течение 8 недель, затем – снижение по 3 мг в неделю до полной отмены) (*УД 2а, СР В*)^{29,30}. Возможно назначение месалазина (4 г/сут), однако, хотя мета-анализ 3 крупных исследований, посвященных эффективности месалазина в дозе 4 г/сут продемонстрировал статистически значимое превосходство препарата над плацебо, эти различия не имеют существенного значения для клинической практики, поскольку составили всего 18 баллов при оценке по шкале ИАБК³¹. Таким образом, убедительных доказательств применения препаратов 5-АСК в качестве терапии первой линии не получено.

Терапевтический эффект (наличие клинической ремиссии, ИАБК ≤ 150) следует оценить через 2-4 недели. При наличии ремиссии на фоне монотерапии месалазином лечение пролонгируется до 8 недель. При индукции ремиссии при помощи будесонида терапия проводится по схеме: прием 9 мг/сут в течение 8 недель, затем снижение по 3 мг в неделю. Поддерживающая терапия проводится месалазином 4 г/сут (*УД 5, СР D*)³². При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится как при среднетяжелой атаке БК.

4.3. БК ИЛЕОЦЕКАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ (*терминальный илеит, илеоколит*).

Среднетяжелая атака

Показана терапия ГКС в сочетании с иммуносупрессорами: для индукции ремиссии применяются будесонид (9 мг/сут) (*УД 1а, СР А*) или пероральные ГКС (преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг) (*УД 1а, СР А*)³³. Решение о применении системных ГКС (а не топического ГКС будесонида) принимается с учетом выраженности системных проявлений БК. Наличие внекишечных проявлений

и/или инфильтрата брюшной полости диктует выбор системных ГКС. Одновременно назначаются иммуносупрессоры: АЗА (2 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед п/к или в/м). Эффект от терапии ГКС оценивается в течение 1-3 недель. Терапию полной дозой ГКС не следует проводить более 1-3 недель. При достижении клинической ремиссии (ИАБК<150) на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами проводится снижение дозы ГКС до полной отмены: преднизолон – снижение по 5-10 мг в неделю, метилпреднизолон – по 4-8 мг в неделю, будесонид – прием 9 мг/сут в течение 8 недель, затем снижение по 3 мг в неделю. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель³⁴. Поддерживающая терапия иммуносупрессорами проводится не менее 4 лет (УД 1а, СР А)^{35,36}.

При отсутствии эффекта от кортикостероидов или обострении БК после отмены/ снижения дозы стероидов (гормонозависимая форма) или неэффективности терапии иммуносупрессорами (рецидив через 3-6 месяцев после отмены кортикостероидов) показана биологическая терапия (инфликсимаб, адалимумаб^{37,38}) или хирургическое лечение (УД 1б, СР А)³⁹.

Поддерживающая терапия после достижения ремиссии при помощи биологической терапии проводится инфликсимабом/адалимумабом в комбинации с иммуносупрессорами^{40,41}. Тактика противорецидивной терапии после хирургического лечения описана в «Разделе 5.7. Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК».

4.4. БК ТОЛСТОЙ КИШКИ. Легкая атака.

Лечение легкой атаки БК толстой кишки может эффективно проводиться при помощи перорального сульфасалазина в дозе 4 г или перорального месалазина 4 г (УД 1б, СР А). Оценка терапевтического эффекта выполняется через 2-4 недели. При достижении клинической ремиссии (ИАКБ ≤ 150) поддерживающая терапия проводится также сульфасалазином или месалазином 4 г (не менее 4 лет)⁴². При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится как при среднетяжелой атаке БК (УД 1а, СР В).

4.5. БК ТОЛСТОЙ КИШКИ. Среднетяжелая атака.

Показана терапия системными ГКС в сочетании с иммуносупрессорами: для индукции ремиссии применяются преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг (УД 1а, СР А)⁴³. Одновременно назначаются иммуносупрессоры: АЗА (2 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед п/к или в/м). Эффект от терапии ГКС оценивается в течение 1-3 недель. Терапию полной дозой ГКС не следует проводить более 1-3 недель. При достижении клинической ремиссии (ИАБК<150) на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами проводится снижение дозы ГКС до полной отмены: преднизолон – снижение по 5-10 мг в неделю, метилпреднизолон – по 4-8 мг в неделю. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель⁴⁴. Поддерживающая терапия иммуносупрессорами проводится не менее 4 лет (УД 1а, СР А)⁴⁵.

При отсутствии эффекта от кортикостероидов или обострении БК после отмены/ снижения дозы стероидов (гормонозависимая форма) или неэффективности терапии иммуносупрессорами (рецидив через 3-6 месяцев после отмены кортикостероидов) показана биологическая терапия (инфликсимаб, адалимумаб^{46,47}) или хирургическое лечение (УД 1б, СР А)^{48,49}.

Поддерживающая терапия после достижения ремиссии при помощи биологической терапии проводится инфликсимабом/адалимумабом в комбинации с иммуносупрессорами^{50,51}. Тактика противорецидивной терапии после хирургического лечения описана в «Разделе 5.7. Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК».

4.6. ТЯЖЕЛАЯ АТАКА БК (любая локализация).

Тяжелая атака БК требует проведения интенсивной противовоспалительной терапии системными ГКС:

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

○ 2 линия - цефалоспорины в/в 7-10 дней^{52,53}

Данные, полученные при проведении систематических обзоров и мета-анализов диктуют необходимость дальнейших исследований для оценки целесообразности применения антибиотиков в лечении БК⁵⁴.

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

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

4.7. БК С ПЕРИАНАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ

Перианальные проявления при БК часто требуют хирургического лечения, поэтому рассматриваются в Разделе 5.5 «Хирургическое лечение перианальной БК».

4.8. БК ТОНКОЙ КИШКИ (кроме терминального илеита).

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

Среднетяжелая атака требует проведения системной гормональной терапии в сочетании с иммуносупрессорами: назначаются преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг (*УД 1a, CP A*) в комбинации с иммуносупрессорами: АЗА (2-2,5 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед п/к или в/м). При наличии инфильтрата брюшной полости назначаются антибиотики: метронидазол в/в + фторхинолоны (преимущественно) парентерально 10–14 дней (*УД 1a, CP A*)⁵⁵. При необходимости назначают нутритивную поддержку (энтеральное питание).

При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится иммуносупрессорами в течение не менее чем 4 лет⁵⁶. Неэффективность терапии ГКС или развитие гормональной зависимости является показанием к назначению биологической терапии: инфликсимаба/адалimumаба.

Лечение *тяжелой атаки* описано в разделе 4.6, но обязательным дополнением является нутритивная поддержка (энтеральное питание)⁵⁷.

4.9. ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ

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

При назначении иммуносупрессоров (АЗА, 6-МП, метотрексата) следует помнить, что их действие, обусловленное терапевтической концентрацией препарата в организме, развивается, в среднем, в течение 3 месяцев для тиопуринов и 1 месяца для метотрексата⁵⁸. В период терапии рекомендуется ежемесячный контроль уровня лейкоцитов.

Перед проведением биологической (антицитокиновой) терапии обязательной является консультация врача-фтизиатра и скрининг на туберкулез (квантифероновый тест, а при невозможности проведения – проба Манту, диаскин-тест). Строгое соблюдение доз и графика введения⁵⁹ является обязательным. Нерегулярное введение биологических препаратов повышает риск аллергических реакций и неэффективности лечения.

Терапия инфликсимабом (Ремикейд) проводится в стартовой дозе 5 мг/кг и включает индукционный курс из трех инфузий по схеме «0-2-6», т.е. с вторым введением препарата через 2 недели и третьим введением - через 6 недель после первой инфузии. Инфузии в рамках дальнейшей поддерживающей терапии проводятся каждые 8 недель. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг и сокращение срока введения до 6 недель для достижения эффекта.

Индукционный курс адалимумаба (Хумира) включает подкожные введения в дозе 160 мг, а затем в дозе 80 мг через 2 недели. Дальнейшие введения (в рамках поддерживающей терапии) – выполняются с 4 недели от начала лечения по 40 мг подкожно каждые 2 недели.

Биологическую (антицитокиновую) терапию для большей эффективности необходимо сочетать с иммуносупрессивной (азатиоприн) терапией⁶⁰. Проведение хирургического вмешательства на фоне терапии иммуносупрессорами и биологическими препаратами, как правило, не требует изменения противорецидивной терапии.

Профилактика оппортунистических инфекций⁶¹

К факторам риска развития оппортунистических инфекций относятся:

- Прием лекарственных средств: азатиоприн, внутривенная гормональная терапия 2 мг/кг или перорально более 20 мг в день в течение более 2 недель, биологическая терапия;
- Возраст старше 50 лет;
- Сопутствующие заболевания: хронические заболевания легких, алкоголизм, органические заболевания головного мозга, сахарный диабет.

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

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

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

5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА

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)⁶².

5.1. ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ БК

Показаниями к оперативному вмешательству при БК служат острые и хронические осложнения, а также неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития⁶³.

5.1.1. Острые осложнения БК включают кишечное кровотечение, перфорацию кишки и токсическую дилатацию ободочной кишки.

При кишечном кровотечении экстренное хирургическое вмешательство показано при невозможности стабилизировать гемодинамику пациента, несмотря на переливания эритроцитарной массы и проведения интенсивной гемостатической терапии⁶⁴. 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) с обязательной интраоперационной энтеро- или колоноскопией.⁶⁵

Перфорация тонкой кишки в свободную брюшную полость является достаточно редким осложнением и обычно возникает либо дистальнее, либо проксимальнее участка кишки с наличием стриктуры. При выявлении угрожающих симптомов (перитонеальные симптомы, свободный газ в брюшной полости по данным обзорной R-графии) показано экстренное хирургическое вмешательство, которое в подобной ситуации может быть ограничено резекцией пораженного отдела с формированием анастомоза или стомы⁶⁶. В случае экстренной операции следует избегать формирования первичного анастомоза без протекции при помощи двухствольной илеостомы⁶⁷.

Перфорация толстой кишки при БК встречается крайне редко. Операцией выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илеостомы.

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, гипомagneмия, 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). Операцией выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с одностольной илеостомией.

5.1.2. Хронические осложнения включают стриктуры, инфильтрат брюшной полости, внутренние или наружные кишечные свищи и наличие неоплазии⁶⁸.

5.1.3. Неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития

О неэффективности консервативной терапии свидетельствует наличие гормональной зависимости и резистентности (см. Раздел 2.2. Классификация БК). Проявлением неадекватной лекарственной терапии является также задержка физического развития, чаще всего возникающая при поражении верхних отделов ЖКТ.

5.2. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БК ТОНКОЙ КИШКИ И ИЛЕОЦЕКАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Подобную локализация имеет приблизительно 1/3 всех пациентов с БК и часто осложняется формированием стриктуры подвздошной кишки или илеоцекального клапана. Операцией выбора является резекция илеоцекального отдела с формированием илео-асцендоанастомоза^{69,70}.

При выявлении стриктуры после первого курса консервативного лечения (т.е. применения ГКС) в качестве первого этапа лечения показана резекция пораженного участка кишки, а не повторный курс консервативной (гормональной) терапии.

При наличии активной БК с формированием абсцесса брюшной полости требуется назначение антибиотиков, а также дренирования абсцесса или резекции пораженного участка. 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, что определяет необходимость резекции пораженного отдела.

При наличии непротяженных стриктур тощей или подвздошной кишки, включая стриктуры анастомоза после предшествовавшей резекции, альтернативой резекции является выполнение стриктуропластики, позволяющей избежать обширных резекций тонкой кишки. 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.

При отсутствии инфильтрата и абсцесса предпочтительней выполнение хирургического вмешательства на тонкой кишке и илео-цекальной зоне лапароскопическим способом^{71,72}. Одномоментное формирование двух анастомозов не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и частоты рецидива заболевания⁷³. Предпочтительной методикой формирования анастомоза на тонкой кишке является наложение аппаратного анастомоза по типу «бок-в-бок», что уменьшает вероятность его несостоятельности⁷⁴ и последующего развития стриктуры.

5.3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БК ТОЛСТОЙ КИШКИ

Ограниченное поражение толстой кишки при БК (менее трети толстой кишки) не требует колэктомии. В этом случае можно ограничиться резекцией пораженного сегмента с формированием кишечного анастомоза в пределах здоровых тканей^{75,76}. При наличии поражения в восходящем отделе ободочной кишки проксимальная граница резекции должна располагаться на уровне средних ободочных сосудов с сохранением последних. Правосторонняя гемиколэктомия показана при выявлении необратимых воспалительных процессов в восходящей и (или) поперечной ободочной кишке. В этой ситуации также возможно выполнение расширенной правосторонней гемиколэктомии. При левостороннем поражении выполняется резекция левых отделов с формированием колоректального анастомоза, а при вовлечении в воспалительный процесс также и поперечной ободочной кишки возможно формирование асцендоректального анастомоза.

При протяженной БК толстой кишки с тяжелыми клиническими проявлениями операцией выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с наложением одностольной илеостомы. Дистальную часть толстой кишки возможно не резецировать при условии отсутствия в ней выраженного воспаления и вывести на переднюю брюшную стенку в виде одностольной сигмостомы, либо погрузить ушитый конец под тазовую брюшину.

Альтернативной операцией является колпроктэктомия с формированием концевой одноствольной илеостомы. 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. При этом, по возможности, следует избегать брюшно-промежностной экстирпации в связи с крайне низкими репарационными возможностями и риском формирования обширных промежностных ран, которые в дальнейшем длительно заживают вторичным натяжением, что инвалидизирует больных и ограничивает их социальную активность.

При отсутствии тяжелых клинических проявлений у пациентов с тотальным поражением толстой кишки при минимальной активности воспалительных изменений в прямой кишке, адекватной функции держания кишечного содержимого и отсутствии перианальных поражений, операцией выбора является колэктомия с формированием илео-ректального анастомоза⁷⁷.

Возможность формирования илео-анального 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 пациентов⁷⁸. Основные проблемы, угрожающие пациенту с ИАРА на фоне болезни Крона, это развитие перианальных поражений и болезни Крона тонкокишечного резервуара.

Операция «отключения» транхита кишечного содержимого по толстой кишке путем формирования двуствольной илеостомы или колостомы показана только у крайне истощенных пациентов и у беременных женщин. Данный вид хирургического лечения является временным. Учитывая, что при ЯК отключение пассажа по толстой кишке не является эффективным, необходимо проведение точной дифференциальной диагностики между БК толстой кишки и ЯК.

Все перечисленные хирургические вмешательства возможно безопасно выполнить с использованием лапароскопических технологий⁷⁹.

При выявлении непротяженной стриктуры толстой кишки возможно выполнение эндоскопической дилатации⁸⁰, однако, данная манипуляция связана с более высоким риском рецидива заболевания по сравнению с резекцией пораженного участка кишечника^{81,82}. Выполнение стриктуропластики при стриктурах толстой кишки не рекомендуется.

5.4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БК С ПОРАЖЕНИЕМ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ

Вовлечение в воспалительный процесс участка кишечника проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки часто приводит к формированию множественных стриктур и межкишечных свищей, что обуславливает неблагоприятный прогноз БК. В качестве хирургического лечения возможно формирование обходного анастомоза, стриктуропластика и резекция пораженного участка. Прибегать к формированию обходного тонкокишечного анастомоза следует лишь в исключительных случаях из-за высокого риска развития синдрома избыточного бактериального роста в отключенной части тонкой кишки и малигнизации. Обширные резекции способствуют формированию синдрома короткой тонкой кишки⁸³. При наличии единичных или множественных непротяженных стриктур операцией выбора может быть стриктуропластика в различных вариантах⁸⁴. Стриктуры гастродуоденальной зоны (как правило, 12-перстной кишки) поддаются баллонной дилатации. Также эффективным является выполнение стриктуропластики.

5.5. ЛЕЧЕНИЕ БК С ПЕРИАНАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ⁸⁵

Перианальные проявления развиваются у 26-54% больных, страдающих БК^{86,87}, и чаще встречаются при поражении толстой кишки. Наиболее точными методами диагностики являются МРТ малого таза, местный осмотр под обезболиванием и, в условиях специализированного центра, УЗИ ректальным датчиком. Фистулография обладает меньшей точностью при диагностике перианальных свищей, чем МРТ.

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

Подход к хирургическому вмешательству на перианальной области должен быть индивидуален для каждого пациента^{88,89}.

Перианальные проявления при БК исключают возможность применения салицилатов для поддержания ремиссии и требуют назначения иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) и/или биологических препаратов (инфликсимаб, адалимумаб) в стандартных дозах.

Перианальные проявления БК также требуют назначения метронидазола 0,75 г/сут и/или ципрофлоксацин 1 г/сут⁹⁰. Антибиотики назначаются длительно (до 6 мес. или до появления побочных эффектов). Местное применение стероидных препаратов и аминосалицилатов при параректальных свищах неэффективно. Эффективно подключение к терапии препаратов метронидазола в виде свечей и мазей.

При наличии трещин анального канала хирургическое вмешательство не рекомендуется, а отдается предпочтение вышеописанной консервативной терапии.

Простые свищи, не сопровождающиеся какими-либо симптомами, не требуют хирургического вмешательства. Показано динамическое наблюдение на фоне вышеописанной консервативной терапии. При наличии симптомов возможна ликвидация свища при помощи фистулотомии⁹¹ или его адекватное дренирование при помощи установки латексных дренажей-сетонов. Показанием к установке сетонов в большинстве случаев является вовлечение части сфинктера в свищевой ход. При отсутствии воспаления слизистой оболочки прямой кишки возможно выполнение низведения слизисто-мышечного лоскута прямой кишки с пластикой внутреннего свищевого отверстия⁹².

Лечение сложных свищей включает установку латексных дренажей-сетонов в комбинации с агрессивной медикаментозной терапией. Учитывая высокую эффективность биологической терапии при надлежащем дренировании сложных свищей оправдано раннее назначение инфликсимаба или адалимумаба. Тем не менее, сложные перианальные свищи, с высокой частотой приводящие к развитию гнойных осложнений, часто являются показанием к отключению пассажа по толстой кишке путем формирования двуствольной илеостомы.

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

Наиболее неблагоприятным фактором, повышающим вероятность постоянной илеостомы или колостомы, является наличие стриктуры нижне-ампулярного отдела прямой кишки или стеноза анального канала. В большинстве случаев данные осложнения требуют выполнения проктэктомии или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. В отдельных ситуациях, при отсутствии активного воспаления в вышележащих отделах кишечника, возможно бужирование стриктуры.

5.7. ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БК

Даже при полном удалении всех макроскопически измененных отделов кишечника, хирургическое вмешательство не приводит к полному исцелению: в течение 5 лет клинически значимый рецидив отмечается у 28-45% пациентов, а в течение 10 лет – у 36-61%, что диктует **необходимость продолжения противорецидивной терапии после операции по поводу БК**^{93,94}. 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 фенотип⁹⁵.

В зависимости от сочетания факторов риска, а также от эффективности ранее проводившейся противорецидивной терапии пациенты после операции должны быть стратифицированы на группы с различным риском послеоперационного рецидива. В группе низкого риска рецидива БК целесообразно назначение месалазина (4 г) или сульфасалазина (4 г). Пациенты из группы промежуточного риска являются кандидатами на проведение терапии азатиоприном (2,5 мг/кг/сут) или 6-меркаптопурином (1,5 мг/кг/сут)⁹⁶. Пациентам с высоким риском рецидива целесообразно еще до проведения контрольного эндоскопического исследования начать курс биологической терапии анти-ФНО-препаратами (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол)⁹⁷.

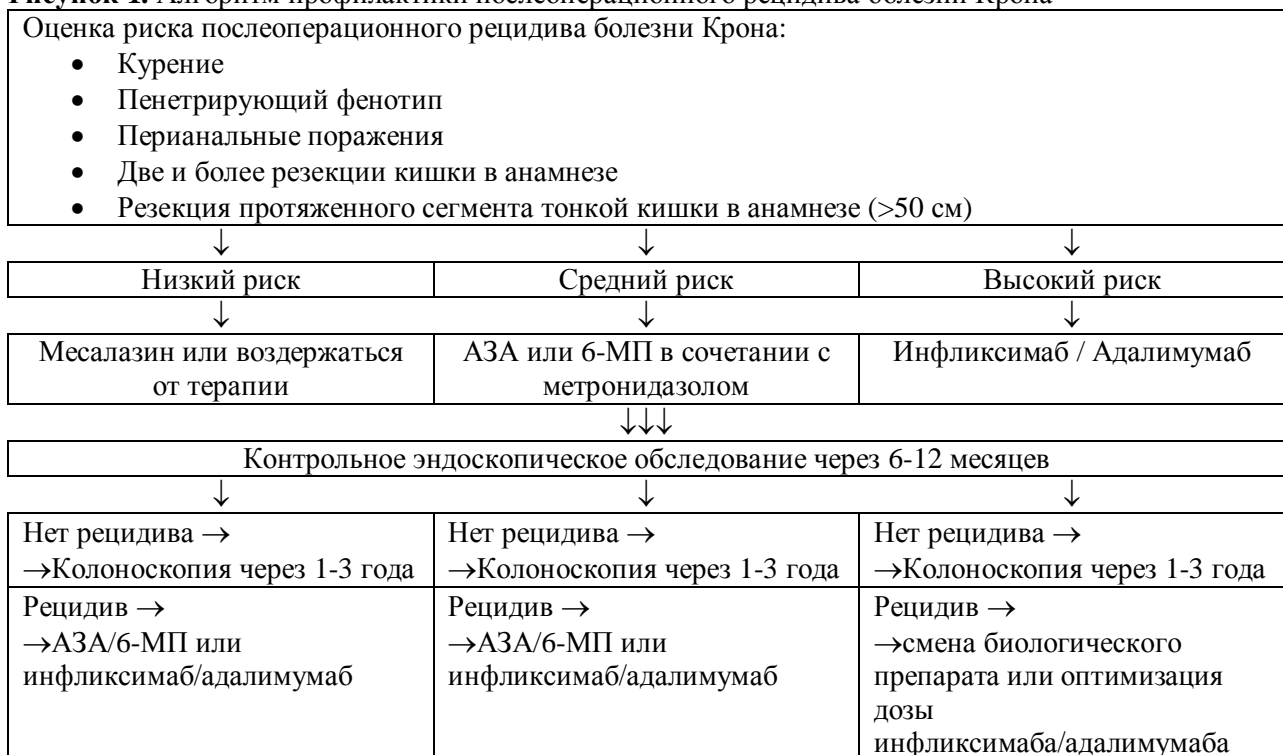
Противорецидивную терапию рекомендуется начинать через 2 недели после оперативного вмешательства. Спустя 6-12 месяцев всем оперированным пациентам с БК показано проведение контрольного обследования, в первую очередь, эндоскопического. При невозможности визуализировать зону анастомоза следует констатировать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

Таблица 5.7. Шкала эндоскопической активности послеоперационного рецидива болезни Крона по Rutgeerts⁹⁸

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

При отсутствии признаков воспаления или обнаружении минимальных (i1 по шкале Rutgeerts) воспалительных изменений проводимая терапия должна быть продолжена. Наличие более выраженных воспалительных изменений (i2-i4) указывает на неэффективность проводимой терапии и должно служить показанием к усилению терапии: подключению иммуносупрессоров у пациентов, ранее их не получавших или к проведению биологической терапии адалимумабом⁹⁹ или инфликсимабом¹⁰⁰ у пациентов, находящихся на поддерживающей терапии азатиоприном/6-меркаптопурином. В дальнейшем, вне зависимости от характера течения заболевания и клинической манифестации БК, следует не реже раза в 1-3 года выполнять контрольное эндоскопическое исследование, следуя этому же алгоритму выбора противорецидивного средства (Рисунок 1)¹⁰¹.

Рисунок 1. Алгоритм профилактики послеоперационного рецидива болезни Крона



6. ПРОГНОЗ

Болезнь Крона характеризуется прогрессирующим поражением кишечника. На момент установления диагноза осложнения (стриктуры, свищи) обнаруживаются лишь у 10-20% больных, 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% больных¹⁰².

Прогностически неблагоприятными факторами при БК являются курение, дебют заболевания в детском возрасте, перианальные поражения, пенетрирующий фенотип заболевания и распространенное поражение тонкой кишки.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. ГЭОТАР Медиа, 2008. – 754 с.
- ² Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4, 7–27
- ³ OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.
- ⁴ Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. Миклош, 2008.
- ⁵ Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, 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
- ⁶ Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, 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
- ⁷ Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244–50
- ⁸ Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. *Фарматека*. 2009. № 13. С. 38-44.
- ⁹ Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976 Mar;70(3):439-44.
- ¹⁰ Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. *Фарматека*. 2011. № 15. С. 44-49
- ¹¹ Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: metaanalysis of prospective studies. *Radiology* 2008;247(1):64–79.
- ¹² Чашкова Е.Ю., Владимиров А.А., Неустров В.Г. и др. Воспалительные заболевания толстой кишки - аспекты диагностики. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2011. № 4-2. С. 209-221
- ¹³ Воробьев Г.И., Орлова Л.П., Самсонова Т.В., Капуллер Л.Л., Михайлова Т.Л., Халиф И.Л. Возможности ультразвукового исследования в диагностике болезни Крона. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2010. № 1. С. 29-36.
- ¹⁴ Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14:1432-42
- ¹⁵ Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML 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
- ¹⁶ Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P et al. the risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 2218-22
- ¹⁷ Spada C, Riccioni ME, Costamagna G. Patients with known small bowel stricture or with symptoms of small bowel obstruction secondary to Crohn's disease should not perform video capsule endoscopy without previously tested for small bowel patency. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:1542-3
- ¹⁸ Spada C, Shah SK, Riccioni ME et al. Video capsule endoscopy in patients with known or suspected small bowel stricture previously tested with the dissolving patency capsule. *J Clin Gastroenterol*. 2007; 42:576-82.
- ¹⁹ Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;170:2-6.
- ²⁰ Тертычный АС, Андреев АИ, Гебоз К. Современные подходы к морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопических биопсий. *Архив патологии*. 2011; Т.73; №1: 40-47
- ²¹ American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116(6):1461–3
- ²² Корнеева О.И., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007. Т. 17. № 3. С. 65-71.
- ²³ Голованчикова В.М., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний кишечника. *Рос. мед. вести*. 2009. Т. 14, № 3. С. 29–37
- ²⁴ Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4, 28–58
- ²⁵ 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.
- ²⁶ Simms L, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002913.
- ²⁷ 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
- ²⁸ 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.
- ²⁹ Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD000296.

- ³⁰ Tromm A, Bunganic I, Tomsova E, et al. Double-blind, double-dummy, randomised, multicentre study to compare the efficacy and safety of oral budesonide (9 mg) and oral mesalazine (4.5 g) in moderately active Crohn's disease patients. *Gastroenterology* 2009;139(Suppl1):391
- ³¹ Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2:379-88.
- ³² Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;113:1465-73
- ³³ Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD006792
- ³⁴ Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:319-30
- ³⁵ Lémann M, Mary JY, Duclos B, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:1054-61
- ³⁶ Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000545
- ³⁷ Sandborn WJ, Feagan B, Radford-Smith G, et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2004;53:1485-93.
- ³⁸ Feagan B, Sandborn WJ, Baker JP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:373-84.
- ³⁹ D'Haens G., Panaccione R., Gassull M., Hanauer S.B., Herfarth H. Hommes D.W., Kamm M.A., Lofberg R., Quary A., Sands B., Sood A., Watermeyer G., Sandborn W.J., Colombel J.F., Travis S.P.L. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: when to start, when to stop and what to do in between? *Am J Gastroenterol* 2010
- ⁴⁰ Pearson DC, May GR, Fick GR, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000067.
- ⁴¹ Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD000067
- ⁴² Bresci G, Petrucci A, Banti S. 5-aminosalicylic acid in the prevention of relapses of Crohn's disease in remission: a long-term study. *Int J Clin Pharmacol Res* 1991;11:200-2
- ⁴³ Lémann M, Mary JY, Duclos B, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:1054-61
- ⁴⁴ Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:319-30
- ⁴⁵ Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European co-operative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-66
- ⁴⁶ Sandborn WJ, Feagan B, Radford-Smith G, et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2004;53:1485-93.
- ⁴⁷ Feagan B, Sandborn WJ, Baker JP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:373-84.
- ⁴⁸ Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008;57 Suppl II:A1
- ⁴⁹ Behm BW, Bickston SJ. Tumour necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD006893.
- ⁵⁰ Pearson DC, May GR, Fick GR, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000067.
- ⁵¹ Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD000067
- ⁵² Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Abadir A, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:661-73.
- ⁵³ 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.
- ⁵⁴ Khan KJ, Ullman TA, Ford AC et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106:661-73
- ⁵⁵ Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD003459
- ⁵⁶ Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674-9
- ⁵⁷ D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-7
- ⁵⁸ Scand J Gastroenterol Suppl. 1998;225:92-9. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. Sandborn WJ.

- ⁵⁹ Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402–13.
- ⁶⁰ Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008;57 Suppl II:A1.
- ⁶¹ Rahier, J.F., et al., European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2009. 3(2): p. 47-91
- ⁶² Strong SA, Koltun WA, Hyman NH, Buie WD, Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the surgical management of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1735–46.
- ⁶³ Справочник по колопроктологии под редакцией проф. Ю.А. Шельгина, проф. Л.А. Благодарного. «Литтерра», 2012. С.460-522.
- ⁶⁴ Хачатурова Э.А., Ерошкина Т.Д., Блинова О.В., и др. Коррекция нарушений метаболизма в раннем послеоперационном периоде при тяжелых формах неспецифического язвенного колита и болезни Крона. // «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии», 2003, т. 8, № 4, с.63-68.
- ⁶⁵ Korzenik JR. Massive lower gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2000;3:211–6.
- ⁶⁶ Bundred NJ, Dixon JM, Lumsden AB, Gilmour HM, Davies GC. Free perforation in Crohn's colitis. A ten-year review. *Dis Colon Rectum*. 1985;28:35–7.
- ⁶⁷ Werbin N, Haddad R, Greenberg R, Karin E, Skornick Y. Free perforation in Crohn's disease. *Isr Med Assoc J*. 2003;5:175–7.
- ⁶⁸ Papi C, Festa V, Fagnani C, Stazi A, Antonelli G, Moretti A, et al. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. *Dig Liver Dis*. 2005;37:247–53.
- ⁶⁹ Poggioli G, Stocchi L, Laureti S, Selleri S, Marra C, Magalotti C, et al. Conservative surgical management of terminal ileitis: side-to-side enterocolic anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:234–7.
- ⁷⁰ Melton GB, Fazio VW, Kiran RP, He J, Lavery IC, Shen B, et al. Long-term outcomes with ileal pouch-anal anastomosis and Crohn's disease: pouch retention and implications of delayed diagnosis. *Ann Surg*. 2008;248:608–16.
- ⁷¹ Варданыан А.В., Кашников В.Н., Болихов К.В., Халиф И.Л. Лапароскопическая илеостомия при болезни Крона. Журнал «Колопроктология», 2011, №3 (37), с. 20-23.
- ⁷² Воробьев Г.И., Болихов К.В., Варданыан А.В. Место лапароскопической илеостомии в лечении болезни Крона толстой кишки (обзор литературы). *Колопроктология*, 2009, №3 (29), с. 52-58.
- ⁷³ Sagar PM, Dozois RR, Wolff BG. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:893–8.
- ⁷⁴ Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50(10):1674–87
- ⁷⁵ Stocchi L, Milsom JW, Fazio VW. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: follow-up of a prospective randomized trial. *Surgery*. 2008;144:622–7.
- ⁷⁶ Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, Athanasiou T, Heriot AG, Orchard TR, et al. A comparison of segmental vs. subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2006;8:82–90.
- ⁷⁷ Vorobiev G.I., Bolikhov K.V., Romanov R.I., Vardanyan A.V., Laparoscopic ileostomy as the stage of surgical treatment complicated Crohn's disease of the colon. *Proktologia*, 2008, 9, p. 145.
- ⁷⁸ Byrne CM, Solomon MJ, Young JM, Selby W, Harrison JD. Patient preferences between surgical and medical treatment in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:586–97.
- ⁷⁹ Воробьев Г.И., Михайлова Т.Л., Болихов К.В., Варданыан А.В. Эффективность илеостомии в лечении пациентов с тяжелой формой болезни Крона толстой кишки. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии» (Василенковские чтения). М., 2010, с. 34.
- ⁸⁰ Tichansky D, Cagir B, Yoo E, Marcus SM, Fry RD. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:911–9.
- ⁸¹ Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, von Roon A, Yamamoto T, Tekkis PP. Strictureplasty vs. resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis*. 2007;9:686–94.
- ⁸² Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1968–86.
- ⁸³ Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i36–58.
- ⁸⁴ Dietz DW, Laureti S, Strong SA, Hull TL, Church J, Remzi FH, et al. Safety and longterm efficacy of strictureplasty in 314 patients with obstructing small bowel Crohn's disease. *J Am Coll Surg*. 2001;192:330–7.
- ⁸⁵ Щукина О.Б. Периаанальная болезнь Крона: диагностика и медикаментозная терапия. *Фарматека*. 2008. № 13. С. 22-30
- ⁸⁶ Keighley MR, Allan RN. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1986;1:104–7
- ⁸⁷ Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1130–4
- ⁸⁸ Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Кашников В.Н., Болихов К.В., Варданыан А.В. Илеостомия в лечении болезни Крона толстой кишки с периаанальными поражениями. «Колопроктология», 2011, №3 (37), с. 133.
- ⁸⁹ Vardanyan A.V., Khalif I.L., Kashnicov V.N., Mikhailova T.L., Bolikhov K.V. Ileostomy effectiveness in the treatment of the patients with the severe form of perianal Crohn's disease. *Falk Symposium* 179, September 30 – October 1, 2011. Brussel, Belgium, p.56.
- ⁹⁰ Prantero C, Zannoni F, Scribano ML, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996;91:328–32
- ⁹¹ van Dongen LM, Lubbers EJC. Perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Arch Surg*. 1986;121:1187–90.
- ⁹² Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J Surg*. 2000;24:1258–62.

-
- ⁹³ Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63
- ⁹⁴ Loftus Jr EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126(6):1504–17
- ⁹⁵ Головенко А.О., Халиф И.Л., Головенко О.В. Профилактика послеоперационных рецидивов болезни Крона. *Колопроктология*. 2012. № 4. С. 40–48.
- ⁹⁶ Peyrin-Biroulet, L., et al., Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2009. 104(8): p. 2089-96.
- ⁹⁷ Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009;136:441–50.
- ⁹⁸ Terdiman, J.P., Prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. 6(6): p. 616-20
- ⁹⁹ Paramichael, K., et al., Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *J Crohns Colitis*, 2012. 6(9): p. 924-31
- ¹⁰⁰ Regueiro, M., et al., Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*, 2009. 136(2): p. 441-50 e1; quiz 716
- ¹⁰¹ Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:948–54.
- ¹⁰² Frosli KF, Jahnsen J, Moum BA, VatnMH. Group I.Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412–22