

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
4 апреля 2024 г. № 66

Об утверждении клинических протоколов

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХІІ «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8 и подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить:

клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с болезнью Крона при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях» (прилагается);

клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с язвенным колитом при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях» (прилагается).

2. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

А.В.Ходжаев

СОГЛАСОВАНО

Брестский областной
исполнительный комитет

Витебский областной
исполнительный комитет

Гомельский областной
исполнительный комитет

Гродненский областной
исполнительный комитет

Минский городской
исполнительный комитет

Минский областной
исполнительный комитет

Могилевский областной
исполнительный комитет

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
04.04.2024 № 66

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Диагностика и лечение пациентов (детское население) с язвенным колитом при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объемам медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных и стационарных условиях при диагностике и лечении пациентов (детское население) с язвенным колитом (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра – K51 Язвенный колит: K51.0 Язвенный (хронический) панколит; K51.2 Язвенный (хронический) проктит; K51.3 Язвенный (хронический) ректосигмоидит; K51.5 Левосторонний колит; K51.9 Язвенный колит неуточненный).

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством о здравоохранении.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», Законом Республики Беларусь от 20 июля 2006 г. № 161-З «Об обращении лекарственных средств», Законом Республики Беларусь от 19 ноября 1993 г. № 2570-ХП «О правах ребенка», а также следующий термин и его определение:

язвенный колит (далее – ЯК) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки с распространением поражения непрерывно от прямой кишки в проксимальном направлении.

4. Для лечения ЯК рекомендованы базовые схемы фармакотерапии, включающие основные фармакотерапевтические группы лекарственных препаратов (далее – ЛП).

ЛП представлены по международным непатентованным наименованиям, а при их отсутствии – по химическим наименованиям по систематической или заместительной номенклатуре, с указанием пути введения; лекарственных форм и дозировок, режима дозирования с указанием разовой (при необходимости суточной, максимальной разовой) дозы.

5. ЛП и медицинские изделия (далее – МИ) назначают и применяют в соответствии с настоящим клиническим протоколом с учетом всех индивидуальных особенностей пациента (медицинских противопоказаний, аллергологического и фармакологического анамнезов) и клинико-фармакологической характеристики ЛП и МИ.

6. Применение ЛП осуществляется по медицинским показаниям в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем). Допускается включение в схему лечения ЛП по медицинским показаниям или в режиме дозирования, не установленным инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) и общей характеристикой ЛП (off-label), дополнительно указываются особые условия назначения, способ применения, дозы, длительность и кратность приема.

ГЛАВА 2 ДИАГНОСТИКА ЯК

7. Обязательные клинические диагностические мероприятия при обращении пациента за медицинской помощью при подозрении на ЯК:

сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания, в том числе на наличие наследственной отягощенности по иммунопатологии и онкопатологии органов пищеварения, воспалительным заболеваниям кишечника;

медицинский осмотр, общая термометрия, подсчет частоты сердечных сокращений, аускультация легких, пальпация и перкуссия живота, осмотр и пальпация паховых областей, наружных половых органов, антропометрия, наружный осмотр анальной зоны.

8. Обязательному обследованию с целью исключения ЯК подлежат пациенты с хронической (более 4 недель) или повторяющейся (более 2 эпизодов в течение 6 месяцев) диареей, абдоминальными болями, кровью в стуле, тенезмами, императивными позывами и ночными дефекациями.

9. Обязательными диагностическими мероприятиями являются:

лабораторные диагностические исследования:

общий анализ крови (далее – ОАК);

общий анализ мочи (далее – ОАМ);

биохимический анализ крови (далее – БАК) с определением билирубина, аспаратаминотрансферазы (далее – АсАТ), аланинаминотрансферазы (далее – АлАТ), щелочной фосфатазы (далее – ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (далее – ГГТП), общего белка, альбумина, С-реактивного белка (далее – ЦРБ), мочевины, креатинина, глюкозы, холестерина, амилазы, железа, ферритина;

серологический скрининг на целиакию (уровень антител к диамирированному глиадину / глиадину IgG, антител к тканевой трансглутаминазе классов IgA) (выполняется в областных (г. Минск) и республиканских организациях здравоохранения);

иммунограмма (выполняется в областных (г. Минск) и республиканских организациях здравоохранения);

молекулярно-биологическое исследование крови для обнаружения ДНК цитомегаловируса (далее – ЦМВ) и к вирусу Эпштейна-Барр;

уровень фекального кальпротектина;

копрологическое исследование;

бактериологическое исследование мазка из прямой кишки и (или) бактериологическое исследование кала на патогенную кишечную флору (далее – ПКФ)

и *Clostridioides difficile* (далее – *Cl. difficile*) не менее чем в 3 отдельных порциях стула с определением чувствительности выделенной культуры к антибиотикам;

- анализ кала на токсин *Cl. difficile* (при первичном обращении или при атипичном (тяжелом) течении рецидива);
- анализ кала на яйца гельминтов, лямблиоз, амебиаз;
- инструментальные диагностические исследования:
 - ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) органов брюшной полости (далее – ОБП);
 - трансабдоминальное УЗИ кишечника;
 - колоноилеоскопия с множественной биопсией (не менее 2 фрагментов из каждого осмотренного отдела кишечника; биоптаты берутся как из измененных, так и из эндоскопически нормальных участков; фрагменты из каждого отдела маркируются и помещаются в отдельные флаконы); при высокой активности колита и тяжелом состоянии пациента для первичного установления диагноза допускается проведение ректосигмоскопии с множественной биопсией, колоноилеоскопия откладывается до стабилизации состояния пациента;
 - эзофагогастродуоденоскопия (далее – ЭГДС) с биопсией из пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки;
 - УЗИ сердца;
 - электрокардиограмма (далее – ЭКГ);
 - консультация врача-офтальмолога, врача-фтизиатра, врача-аллерголога-иммунолога.

10. Дополнительными диагностическими мероприятиями являются:

- лабораторные диагностические исследования:
 - определение группы крови по системам АВ0 и резус;
 - исследование показателей гемостаза: определение активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени с расчетом международного нормализованного отношения, определение концентрации фибриногена;
 - обнаружение антител к вирусу иммунодефицита человека;
 - определение в кале антигенов *Campylobacter* и *Escherichia coli* O157:H7 (при первичном обращении или при атипичном (тяжелом) течении рецидива), определение в кале антигенов *Yersinia enterocolitica* и (или) анализ крови на антитела к *Yersinia enterocolitica* (при первичном обращении в случае поражения тонкой кишки);
 - определение концентраций антител к цитоплазме нейтрофилов (p-ANCA) и антител к сахаромицетам (ASCA) (при трудностях в дифференциальной диагностике с болезнью Крона) (выполняется в областных (г. Минск) и республиканских организациях здравоохранения);
 - определение уровня общего IgE и специфических IgE к пищевым аллергенам (выполняется в областных (г. Минск) и республиканских организациях здравоохранения);
 - определение уровня общего 25-гидроксивитамина D;
 - определение уровня альфа-1 гликопротеина;
 - проба Манту, или диаскинтест, или квантифероновый тест (при дифференциальной диагностике с туберкулезом, перед началом лечения генно-инженерными биологическими ЛП (далее – ГИБП), а также ежегодно пациентам, получающим лечение ГИБП);
 - исследования биоптатов кишки на ЦМВ при остром стероидрезистентном колите с целью подтверждения/исключения колита цитомегаловирусной этиологии;
 - инструментальные диагностические исследования:
 - ирригоскопия (при стриктурах, деформациях толстой кишки и (или) недостаточной информативности эндоскопического исследования);
 - магнитно-резонансная томография таза (с целью визуализации свищевых ходов и уточнения степени воспаления и протяженности поражения прямой кишки и анального канала);
 - магнитно-резонансная холангиопанкреатография (при подозрении на вовлечение в патологический процесс печени и (или) желчных протоков);

обзорная рентгеноскопия ОБП (при высокой активности колита и необходимости исключения осложнений);

капсульная колоноскопия (при тяжелом состоянии пациента, препятствующем проведению стандартной колоноскопии; при высоком риске осложнений стандартной колоноскопии);

рентгенография органов грудной полости (при дифференциальной диагностике с туберкулезом, перед началом лечения ГИБП, а также ежегодно пациентам, получающим лечение ГИБП);

рентгеновская денситометрия при установлении диагноза и далее с кратностью 1 раз в год (при наличии медицинских показаний – чаще, с минимальным интервалом между денситометрическими исследованиями не менее 6 месяцев);

консультация врача-детского хирурга (при тяжелой атаке, не отвечающей на консервативную терапию, при кровотечении, не поддающемся консервативной терапии, при непрерывном течении заболевания).

11. Диагноз ЯК устанавливается на основании данных клинических, лабораторных, эндоскопических и гистологических методов исследования:

11.1. клинические данные:

общеклинические симптомы воспаления и недостаточности питания: повышение температуры, слабость, отсутствие аппетита, потеря массы тела, значительный дефицит массы тела, отставание в росте, анемия, задержка полового развития;

кишечные симптомы: хроническая диарея, наличие явной крови в каловых массах; абдоминальная боль (возможна острая манифестация заболевания, по клиническим проявлениям напоминающая аппендицит), хроническая диарея, ложные позывы на дефекацию;

внекишечные проявления (при их наличии): спондилоартропатии, узловая эритема, поражения глаз (ирит, иридоциклит, увеит), афтозный стоматит, гангренозная пиодермия, первичный склерозирующий холангит, другие согласно приложению 1;

осложнения ЯК (при их наличии): кишечное кровотечение, токсическая дилатация толстой кишки, перфорация толстой кишки;

11.2. эндоскопические данные:

воспаление слизистой оболочки толстой кишки (отек, гиперемия, ослабление или исчезновение сосудистого рисунка, гранулярность, контактная или спонтанная кровоточивость, эрозии, язвы, налеты фибрина, псевдополипы);

непрерывный характер воспаления (начинается дистально с распространением в проксимальном направлении, последовательно вовлекает все анатомические сегменты кишечника);

диффузный характер воспаления (в пределах одного анатомического сегмента поражается вся слизистая оболочка); в фазу ремиссии эндоскопические признаки воспаления отсутствуют; могут обнаруживаться псевдополипы толстой кишки; участки стенозирования просвета и деформаций кишки;

в качестве эндоскопической оценки степени тяжести поражения слизистой используется эндоскопическая шкала Мейо активности ЯК или индекс эндоскопической активности ЯК (далее – ИЭАЯК) согласно приложениям 2 и 3;

ретроградный илеит – поражение нескольких сантиметров терминального отдела подвздошной кишки с небольшим количеством язв и стриктур подвздошной кишки; в случае панколита в сочетании с ретроградным илеитом необходимо проводить дифференциальный диагноз с болезнью Крона;

11.3. гистологические данные:

признаки хронического колита – инфильтрация плазматическими клетками базальных отделов собственной пластинки слизистой оболочки, повышение клеточности собственной пластинки, ветвление и (или) изменение формы крипт, разрежение (уменьшение количества на единицу площади) крипт, панетоклеточная метаплазия дистальнее селезеночного угла, уменьшение количества бокаловидных клеток, неровность (виллиформность) поверхности слизистой оболочки, базальные лимфоидные агрегаты;

в активную фазу заболевания – инфильтрация эпителия крипт нейтрофилами (крипит, крипт-абсцессы);

диффузный характер воспаления (присутствует в равной степени во всех фрагментах, взятых из одного анатомического сегмента кишки);

непрерывный характер воспаления (присутствует во фрагментах, взятых из одного сегмента и последовательно распространяется на проксимальные отделы), степень воспалительной инфильтрации может уменьшаться по мере удаления от прямой кишки;

на момент начала заболевания у пациентов раннего возраста прямая кишка может быть интактной или с очаговыми макроскопическими изменениями, с нормальной или минимально измененной архитектонике крипт;

при длительном анамнезе ЯК (более 7–10 лет) необходимо исключение дисплазии эпителия;

11.4. данные лабораторных методов исследования:

изменения имеют неспецифический характер;

в ОАК могут быть обнаружены анемия (чаще железодефицитная или анемии хронического заболевания), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления, на фоне стероидной терапии), ускорение скорости оседания эритроцитов, тромбоцитоз;

в БАК – повышение ЦРБ, уровня кислого альфа-1 гликопротеина, диспротеинемия; повышение ЩФ, ГГТП может являться признаком ассоциированного с ЯК первичного склерозирующего холангита;

уровень маркеров воспаления у пациентов с ЯК низкой степени активности может быть нормальным;

наличие ANCA может быть использовано для дифференциальной диагностики между ЯК и болезнью Крона;

повышение уровня фекального кальпротектина.

12. Дифференциальный диагноз проводят с болезнью Крона, острыми кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз, паразитозы), *C. difficile*-ассоциированной диареей, цитомегаловирусным колитом, туберкулезом кишечника, системными васкулитами, неоплазиями толстой и тонкой кишки, болезнью Бехчета, аппендицитом, синдромом раздраженного кишечника, целиакией, реакцией трансплантат против хозяина, эозинофильными поражениями желудочно-кишечного тракта (далее – ЖКТ), аллергическими колитами, иммунодефицитными состояниями.

13. Формулировка диагноза ЯК включает:

13.1. протяженность поражения кишечника:

проктит (поражена прямая кишка);

левосторонний колит (поражение не далее селезеночного угла);

распространенный колит (поражение распространяется проксимальнее селезеночного угла), что включает субтотальный колит (поражение до печеночного угла) и тотальный колит или панколит (поражена вся толстая кишка);

13.2. фазу течения – обострение или ремиссия:

обострение (рецидив, атака) ЯК – появление симптомов заболевания у пациентов с ЯК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой;

степень активности ЯК определяется тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и осложнений, рефрактерностью к лечению. Для градации обострения (атаки) используют педиатрический индекс активности ЯК (далее – ПИАЯК) и выделяют низкую (легкую), умеренную (среднюю) и высокую активность согласно приложению 4;

ремиссия ЯК – исчезновение основных симптомов заболевания и заживление слизистой оболочки толстой кишки («глубокая ремиссия»). Ремиссия может быть клинической (отсутствие клинических симптомов заболевания и воспалительной активности по результатам лабораторных исследований крови и ПИАЯК < 10 баллов), эндоскопической (отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при

эндоскопическом исследовании толстой кишки), гистологической (отсутствие микроскопических признаков воспаления);

13.3. характер течения:

острое (менее 6 месяцев от начала заболевания);

хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии);

хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии);

13.4. тяжесть текущего обострения в соответствии с ПИАЯК;

13.5. дополнительно в диагнозе может быть указан ответ на терапию на ЛП на основе 5-аминосалициловой кислоты (далее – 5-АСК), системные кортикостероиды (далее – СК), иммунодепрессанты, ГИБП, в зависимости от ответа на ЛП на основе 5-АСК, СК, иммунодепрессанты, ГИБП выделяют:

отвечающий на ЛП на основе 5-АСК;

стероидорезистентность – сохранение активности заболевания, несмотря на пероральный прием адекватной дозы СК в течение 7–14 дней;

стероидозависимость – определяется при достижении клинической ремиссии на фоне терапии СК и возобновлении симптомов при снижении дозы или в течение 3 месяцев после полной отмены, а также в случаях, если терапию СК не удается прекратить в течение 14–16 недель;

рефрактерность к иммунодепрессантам – сохраняется активность заболевания или развивается обострение, несмотря на прием в адекватной дозе в течение не менее 3 месяцев (азатиоприн 2–2,5 мг/кг/сутки или 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг/сутки в отсутствие лейкопении);

рефрактерность к ГИБП – нет снижения активности заболевания/достижения клинической ремиссии к 12–14 неделям терапии; после достижения ответа на лечение в дальнейшем наблюдается его потеря;

13.6. наличие кишечных, внекишечных и перианальных осложнений;

13.7. при хирургическом лечении – дату его проведения и название выполненного хирургического вмешательства.

ГЛАВА 3 ЛЕЧЕНИЕ ЯК

14. Цель терапии ЯК – достижение клинической, эндоскопической, гистологической ремиссии в максимально короткие сроки; ее длительное поддержание без приема СК, коррекция и медицинская профилактика сопутствующих нарушений и осложнений, своевременное назначение хирургического лечения, улучшение качества жизни; обеспечение нормальных темпов роста и развития пациента.

Питание пациентов с ЯК должно быть сбалансированным по составу питательных веществ и отвечать потребностям в них, при наличии медицинских показаний назначается элиминационная диета.

15. Медицинскими показаниями для диагностики и лечения пациента с ЯК в стационарных условиях являются:

первые или ранее установленный диагноз ЯК;

непрерывное течение ЯК;

невозможность организации обследования и лечения в амбулаторных условиях;

пересмотр схемы лечения;

наличие осложнений ЯК – кишечная непроходимость, перфорация, кровотечение, токсический мегаколон (при наличии осложнений пациенты госпитализируются в хирургические отделения областных (г. Минск) или республиканских организаций здравоохранения).

16. Медикаментозное лечение пациента с ЯК включает индукцию ремиссии и поддержание ремиссии. Выбор объема лекарственной терапии должен проводиться

в соответствии с локализацией, распространенностью и тяжестью, ответом на предыдущее лечение, возрастом. По достижении ремиссии проводится дальнейшая поддерживающая терапия.

17. Индукция ремиссии:

17.1. легкая и умеренная активность ЯК:

ЛП 5-АСК и ее производные (предпочтение следует отдавать месалазину из-за меньшей выраженности нежелательных реакций):

месалазин (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 250 мг; 400 мг; 500 мг; гранулы пролонгированного действия в саше 500 мг, 1 г, 1,5 г, 2 г, 3 г; гранулы кишечнорастворимые с пролонгированным действием 1,5 г, 3 г, 500 мг) пациентам старше 6 лет в дозе 60–80 мг/кг в сутки до 4,8 г/сутки; доза может быть разделена на несколько приемов или приниматься однократно; пациентам до 6 лет месалазин назначается по решению врачебного консилиума;

сульфасалазин, таблетки 500 мг, пациентам старше 2 лет в дозе 40–70 мг/кг в сутки до 4 г/сутки, доза может быть разделена на несколько приемов или приниматься однократно; сульфасалазин пациентам в возрасте до 2 лет назначается по решению врачебного консилиума;

при отсутствии через 10–14 дней снижения активности заболевания на фоне перорального приема 5-АСК, при проктите (поражена прямая кишка) и (или) левостороннем колите (поражение не далее селезеночного угла) назначается комбинированная пероральная и ректальная терапия месалазином в виде свечей, клизм (суппозитории ректальные 250 мг, суппозитории ректальные 500 мг, суспензия ректальная 4 г/60 мл во флаконах 60 мл) в дозе 25 мг/кг (до 1 г/сутки); ректальная терапия месалазином назначается по решению врачебного консилиума; суппозитории назначаются при ограниченном проктите, суспензии ректальные – при левостороннем колите.

Непереносимость 5-АСК может имитировать обострение колита. Улучшение, доказанное после их отмены, и появления симптомов после повторного назначения позволяют диагностировать непереносимость и исключать дальнейшее их использование. Необходимо обращать внимание на ситуации, когда пациенты не переносят ЛП конкретного торгового наименования с одним и тем же международным непатентованным наименованием месалазин. В этой ситуации проводится врачебный консилиум и рассматривается в индивидуальном порядке вопрос о смене на ЛП других производителей.

При достижении ремиссии прием месалазина продолжается в качестве поддерживающей терапии в дозе не менее 50 мг/кг, длительность приема решается индивидуально;

17.2. при отсутствии ответа на монотерапию ЛП 5-АСК дополнительно в схему индукции ремиссии при низкой и умеренной активности ЯК включаются СК. При высокой активности (ПИАЯК ≥ 65) данная комбинация является стартовой. Суточная доза для перорального приема преднизолона, таблетки 5 мг, составляет 1 мг/кг (до 60 мг/сутки при высокой активности) 1–2 раза в сутки в первой половине дня в течение 2–3 недель с последующим снижением дозы до полной отмены в течение 10 недель по схеме снижения дозы преднизолона при проведении индукционной терапии ЯК в соответствии с рекомендациями European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) (ESPGHAN, ECCO, 2018) – согласно приложению 5.

В эквивалентной дозе (5 мг преднизолона соответствует 4 мг метилпреднизолона) может быть назначен метилпреднизолон, таблетки 4 мг, 8 мг, 16 мг и 32 мг, внутрь. Возможны сокращение каждого этапа с 7 до 5 дней или любое другое изменение режима дозирования и кратности приема, которое рассматривается и назначается в индивидуальном порядке.

При отсутствии эффекта от перорального применения СК и высокой активности ЯК по решению врачебного консилиума назначается преднизолон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения (для инъекций) 30 (25) мг/мл, или метилпреднизолон,

стерильный порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для инъекций 40 мг, 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг, вводится внутривенно в течении нескольких дней в эквивалентных дозах с последующим переводом на пероральный прием СК;

17.3. если не наблюдается значительного улучшения на фоне СК (уменьшение ПИАЯК <20 баллов) через 7–14 дней или увеличение ПИАЯК \geq 20 баллов, после исключения других причин стероидрезистентности следует усилить терапию иммунодепрессантами (азатиоприн, 6-меркаптопурин); иммунодепрессанты не должны использоваться для индукции ремиссии у пациентов с ЯК.

Повышенный уровень кальпротектина не требует продолжения приема СК, если пациент находится в состоянии клинической ремиссии. При стероидрезистентности или стероидозависимости назначаются ГИБП по решению врачебного консилиума; поддержание ремиссии с использованием СК не рекомендуется;

17.4. при первичном склерозирующем холангите к базисной терапии ЯК дополнительно назначается урсодезоксихолевая кислота, капсулы 250 мг, 300 мг; таблетки 500 мг; суспензия для приема внутрь 250 мг/5 мл во флаконах 100 мл, 250 мл, пациентам в возрасте старше 6 лет 10–20 мг/кг/сутки внутрь длительно; пациентам в возрасте до 6 лет ЛП урсодексихолевой кислоты назначают после получения добровольного информированного согласия законного представителя.

18. ГИБП:

18.1. ГИБП назначаются по решению врачебного консилиума;

18.2. медицинские показания для назначения по решению врачебного консилиума – индукция и поддержание ремиссии в случаях хронического активного стероидозависимого или стероидрезистентного ЯК, не контролируемого 5-АСК и иммунодепрессантами;

18.3. ЛП первого выбора – инфликсимаб, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 100 мг, порошок лиофилизированный для приготовления концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения 100 мг; первоначальная доза инфликсимаба составляет 5 мг/кг в/в, затем инфликсимаб вводится в такой же дозе через 2 и 6 недель после первого с последующим введением по 5 мг/кг в/в каждые 8 недель в качестве поддерживающей терапии пациентам в возрасте старше 6 лет. При высокой активности процесса, при признаках нарастания активности ЯК на фоне длительного приема инфликсимаба по решению врачебного консилиума возможно назначение инфликсимаба до 10 мг/кг и (или) сокращение продолжительности интервалов между введениями до 4 недель. Пациентам с гипогаммаглобулинемией, пациентам с низкой массой тела (<30 кг) или высоким индексом массы тела может потребоваться индивидуальный подбор дозы. Для снижения риска развития резистентности к инфликсимабу, а также для повышения его эффективности в индивидуальном порядке по решению врачебного консилиума решается вопрос о продолжении приема иммунодепрессантов или их назначении, если пациент не получал иммунодепрессанты ранее. Длительность приема иммунодепрессантов решается в индивидуальном порядке врачебным консилиумом;

18.4. в случаях утраты ответа на инфликсимаб или непереносимости инфликсимаба пациентам старше 6 лет по решению врачебного консилиума назначается адалимумаб, раствор для подкожного введения 40 мг/0,8 мл в предварительно наполненных шприцах в контурной ячеечной упаковке в комплекте со спиртовыми салфетками; раствор для инъекций 100 мг/мл в предварительно наполненных шприцах 0,2 мл, 0,4 мл в комплекте с салфеткой, пропитанной изопропиловым спиртом 70 %.

Адалимумаб пациентам старше 6 лет назначают в дозе 2,4 мг/кг (максимальная доза 160 мг) на первую инъекцию, 1,2 мг/кг (максимальная доза 80 мг) через 2 недели, с последующим введением ЛП в дозе 0,6 мг/кг (максимальная доза 40 мг) каждые 2 недели; в качестве альтернативы можно использовать следующую схему: пациентам с массой тела до 40 кг в первую неделю, через 2 недели и далее каждые 2 недели – 80–40–20 мг, пациентам с массой тела более 40 кг – 160–80–40 мг. Клинический ответ обычно достигается в течение 2–8 недель лечения. В индивидуальном порядке

по решению врачебного консилиума пересматривается схема лечения адалимумабом для пациентов, у которых не наблюдается клинического ответа в течение более 8 недель введения ЛП.

19. Острый тяжелый колит (далее – ОТК) – ургентная ситуация у пациентов с ЯК:

19.1. клинические симптомы ОТК – острое начало, быстро прогрессирующее течение, ПИАЯК более 65 баллов, в ряде случаев – рефрактерность к терапии. При ведении пациентов с ОТК важно соблюдение алгоритма, который включает инфекционный скрининг, организацию питания, диагностику токсического мегаколона, поэтапную иммуносупрессивную терапию, симптоматическое лечение;

19.2. питание: при функционирующем ЖКТ пациент получает индивидуальное диетическое питание и (или) энтеральное питание; перевод на парентеральное питание осуществляется при кишечной непроходимости, токсическом мегаколоне или подготовке пациента к хирургическому лечению; питание должно удовлетворять энергетические потребности пациента, быть сбалансированным по составу питательных веществ и отвечать потребностям в них;

19.3. инфекционный скрининг: при подозрении на ОТК должны быть исключены бактериальные, паразитарные и вирусные инфекции, в том числе: *Cl. difficile*, ЦМВ-ассоциированный колит, а при указании в анамнезе на пребывание в эндемичных районах пациента или членов его семьи – криптоспоридиоз и амебиаз. При отсутствии медицинских показаний антибактериальная терапия не рекомендуется, однако она может быть назначена при подозрении на *Cl. difficile* или другие кишечные инфекции до результатов лабораторного подтверждения. Лечение *Cl. difficile*, ЦМВ-ассоциированного колита осуществляется после консультации врача-инфекциониста;

19.4. для купирования болевого синдрома предпочтительно назначать парацетамол (таблетки 500 мг, 200 мг; суспензия/сироп для приема внутрь 120 мг/5 мл, раствор для приема внутрь 30 мг/мл; суппозитории ректальные 50 мг, 80 мг, 100 мг, 125 мг, 170 мг, 250 мг, 300 мг, 330 мг; раствор для инфузий 10 мг/мл) в дозе 10–15 мг/кг не более 4 раз в сутки (максимум 60 мг/кг/сутки). При сохранении и нарастании болевого синдрома необходимо исключить перфорацию и токсический мегаколон;

с целью медицинской профилактики тромбозов необходимо оценить риски развития тромбоза, к которым относятся отягощенный семейный анамнез, курение, прием оральных контрацептивов, иммобилизация, наличие центрального венозного катетера, ожирение, сопутствующие инфекции и другие факторы; при наличии факторов риска рекомендуется назначение антикоагулянтной терапии;

ЛП 5-АСК должны быть отменены для оценки их переносимости, повторное назначение может быть рассмотрено после стойкого клинического улучшения;

19.5. иммуносупрессивная терапия:

в качестве начальной при ОТК назначаются СК – преднизолон/метилпреднизолон внутривенно 1 мг/кг/день однократно (до 60 мг в день) или в дозе, разделенной на 1 или 2 введения; оценка эффективности основывается на данных клинической и лабораторной диагностики, подсчитывается ПИАЯК; при сохранении ПИАЯК выше 45 баллов на 3–5-й день терапии решается вопрос либо о продолжении терапии СК, либо о переходе на следующую линию.

Лекарственная терапия второй линии должна быть инициирована не позднее 5-го дня пациентам с ПИАЯК более 65 баллов. При ПИАЯК от 35 до 65 баллов решение о переходе на терапию второй линии рассматривается на 7–10-й день.

ЛП второй линии являются ГИБП (если ранее не назначались), или ингибиторы кальциневрина (циклоспорин или такролимус), или хирургическое лечение. Схема лечения корректируется в индивидуальном порядке по решению врачебного консилиума.

При назначении ГИБП возможно повышение стартовой дозы инфликсимаба до 10 мг/кг на одно введение, а также уменьшение интервалов между введениями (например, 0, 1 и 4–5 недели). При клиническом ответе на инфликсимаб, далее дозы должны быть снижены до стандартных, при возможности необходимо осуществлять мониторинг уровня ЛП в сыворотке.

Начальная доза циклоспорина (концентрат для раствора для инфузий 50 мг/1 мл в ампулах 1 мл; раствор для внутреннего применения 100 мг/мл во флаконах 50 мл с дозирующим комплектом) составляет 2 мг/кг; стартовая доза циклоспорина (капсулы 25 мг, 50 мг, 100 мг) пациентам старше 12 лет составляет 2 мг/кг. Необходим мониторинг уровня ЛП в крови, который в период индукции для циклоспорина составляет 150–300 нг/мл. Соответственно, рекомендуемые уровни поддерживающей терапии составляют 100–200 нг/мл и 5–7 нг/мл.

Ответ на инфликсимаб или циклоспорин контролируется ежедневно путем переоценки ПИАЯК, уровня ЦРБ и альбумина. Он расценивается как позитивный, если в период с четвертого по седьмой день лечения ПИАЯК снизился на 20 баллов. При отсутствии ответа на терапию ГИБП или ингибиторы кальциневрина рассматривается вопрос об их последовательной смене, то есть, ингибиторы кальциневрина после инфликсимаба или наоборот. Стратегия постепенного снижения или отмены СК должна реализовываться индивидуально, основываясь на длительности предыдущей кортикостероидной терапии и клиническом состоянии пациента.

При использовании ингибиторов кальциневрина через 2–4 месяца их необходимо отменить с переходом на иммунодепрессанты (азатиоприн, 6-меркаптопурин) или другую терапию для поддержания ремиссии. При последовательной терапии с целью медицинской профилактики пневмоцистной пневмонии (*Pneumocystis jirovecii pneumonia*) назначается триметоприм/сульфаметоксазол (таблетка содержит: действующих веществ – сульфаметоксазола – 400 мг, триметоприма – 80 мг) пациентам с 6 лет 450 мг/м² 2 раза в день в течение 3 дней каждую неделю (максимальная суточная доза 1,92 г), либо последовательное, либо альтернативное дневное дозирование (пациентам до 6 лет данная лекарственная форма назначается по решению врачебного консилиума).

20. Токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон) – не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки с явлениями интоксикации. О развитии токсической дилатации свидетельствует внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся ранее диареи, вздутие живота, внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и нарастание симптомов интоксикации.

Факторы риска токсической дилатации: гипокалиемия, гипомагниемия, подготовка к колоноскопии при помощи осмотических слабительных и прием противодиарейного ЛП.

Критерии токсического мегаколона: диаметр поперечно-ободочной кишки более 5,6 см (у пациентов младше 10 лет более 4 см) по данным лучевой диагностики, лихорадка выше 38,8 °С, увеличение частоты сердечных сокращений на более чем 2 стандартных отклонения в соответствии с возрастом, дегидратация, электролитные нарушения, гипотензия, нарушение сознания.

Пациент с токсическим мегаколоном должен быть госпитализирован в хирургические отделения областных (г. Минск) или республиканских организаций здравоохранения. Лечение определяется по решению врачебного консилиума в индивидуальном порядке.

21. Поддерживающая терапия:

21.1. здоровый образ жизни, отказ от курения, полноценное сбалансированное питание, коррекция нутритивного дефицита при его наличии;

21.2. поддерживающая лекарственная терапия:

будет определяться тяжестью течения и объемом лекарственной терапии на этапе индукции ремиссии;

если ремиссия была индуцирована ЛП на основе 5-АСК, то далее продолжается их прием в качестве поддерживающей терапии в дозе, на которой была достигнута ремиссия (перорально и (или) ректально). Снижение дозы (на 1/3–1/2) может рассматриваться в индивидуальном порядке только после нескольких месяцев устойчивой ремиссии, прием длительный;

азатиоприн или 6-меркаптопурин рекомендовано назначать для поддержания ремиссии при непереносимости 5-АСК или у пациентов с часто рецидивирующим течением (2–3 обострения в год) или развитием гормонозависимой формы заболевания на фоне проведения терапии 5-АСК в максимальных дозах;

азатиоприн (таблетки 50 мг, капсулы 50 мг) назначается в дозе 2,0–2,5 мг/кг, 6-меркаптопурин (таблетки 50 мг) – в дозе 1,0–1,5 мг/кг в сутки; в начале лечения может быть назначена как полная, так и половинная доза с постепенным увеличением до полной под контролем ОАК еженедельно в течение 2 недель; если не отмечаются нежелательные реакции, миелосупрессии азатиоприн (или 6-меркаптопурин) назначается длительно; снижение их дозы в 2 раза необходимо при снижении лейкоцитов в крови ниже $3000/\text{мм}^3$; иммунодепрессанты (азатиоприн, меркаптопурин) противопоказаны, когда абсолютное количество лейкоцитов снижается ниже $2000\text{--}1500/\text{мм}^3$; замена азатиоприна на 6-меркаптопурин и наоборот осуществляется при отсутствии/утрате ответа или наличии нежелательных реакций (у пациентов с гриппоподобным синдромом; острыми симптомами со стороны ЖКТ; другими нежелательными реакциями); длительность поддерживающей терапии азатиоприном или 6-меркаптопурином при хорошей переносимости составляет 4 года, дальнейшая тактика определяется индивидуально;

если ремиссия была индуцирована ГИБП, далее продолжается их длительный прием в дозах в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладышем) (инфликсимаб каждые 8 недель в дозе 5 мг/кг или адалимумаб каждые 2 недели пациентам с массой тела до 40 кг – 20 мг, пациентам с массой тела более 40 кг – 40 мг). Индивидуально решается вопрос о проведении комбинированного лечения 5-АСК с ГИБП, а также о дополнительном назначении иммуносупрессоров пациентам, получающим инфликсимаб;

терапию циклоспорином, назначенную при острой тяжелой атаке ЯК, рекомендовано прекратить спустя 4 месяца с переходом на прием азатиоприна или 6-меркаптопурина.

22. Контроль эффективности терапии:

22.1. эффективность индукционной терапии контролируется путем регулярной оценки ПИАЯК, контрольным УЗИ ОБП, забрюшинного пространства, кишечника, малого таза; эндоскопическим исследованием;

22.2. медицинские показания для контрольной эндоскопии: контроль заживления слизистой при клинической ремиссии; резистентность к проводимой терапии и коррекция лечения; оптимизация/интенсификация лечения ГИБП; наличие симптомов, не связанных напрямую с признаками воспаления (например, сопутствующий синдром раздраженной кишки);

частота проведения контрольной эндоскопии решается врачебным консилиумом в индивидуальном порядке;

22.3. при наличии сопутствующего первичного склерозирующего холангита, пациентам старше 12 лет колоноилеоскопия проводится 1–2 раза в год, пациентам до 12 лет периодичность обследования решается в индивидуальном порядке с учетом факторов риска (длительность заболевания, семейный анамнез, тяжесть течения);

22.4. при левостороннем ЯК для контроля эффективности проводимой терапии возможно проведение ректосигмоидоскопии;

22.5. при длительном анамнезе ЯК (более 7–10 лет) проводится хромоэндоскопия с прицельной биопсией или ступенчатой биопсией (из каждого отдела толстой кишки) для исключения дисплазии эпителия;

22.6. при обнаружении стеноза кишки на фоне лечения ЯК необходимо исключить колоректальный рак с целью своевременной его диагностики.

ГЛАВА 4

МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА, МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЯК В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

23. Основные профилактические мероприятия при ЯК направлены на:

ведение здорового образа жизни;

организацию питания пациента в соответствии с возрастом при соблюдении принципов здорового питания, при наличии медицинских показаний – соблюдение элиминационной диеты;

выполнение рекомендаций медицинских работников.

24. Распределении пациентов в группы физической культуры осуществляется в соответствии с Инструкцией о порядке распределения обучающихся в основную, подготовительную, специальную медицинскую группы, группу лечебной физической культуры, утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 9 июня 2014 г. № 38.

25. Медицинская реабилитация: пациентам с ЯК в период ремиссии рекомендуется санаторно-курортное лечение в санаторных организациях гастроэнтерологического профиля.

26. Кратность медицинских осмотров врачами-специалистами амбулаторно-поликлинической организации по месту жительства (месту регистрации) при медицинском наблюдении пациентов с ЯК в амбулаторных условиях определяется клиническим статусом пациента, но не менее:

врач-педиатр участковый (врач-педиатр, врач общей практики):

после установления диагноза и при рецидиве – 1 раз в месяц, первые 6 месяцев ремиссии – 1 раз в 3 месяца, далее – 2 раза в год;

врач-гастроэнтеролог:

после установления диагноза и при рецидиве 1 раз в 3 месяца, первые 6 месяцев ремиссии – 1 раз в 3 месяца, далее – 2 раза в год, по медицинским показаниям – чаще;

врач-реабилитолог:

1 раз в год, по медицинским показаниям – чаще.

По медицинским показаниям консультация врача – детского хирурга, врача-фтизиатра, других врачей-специалистов в зависимости от наличия клинических проявлений, органических поражений, сопутствующих заболеваний.

27. Перечень диагностических исследований, необходимых для контроля за заболеванием:

27.1. на этапе индукции ремиссии после установления диагноза и при рецидиве:

оценка ПИАЯК – 1 раз в месяц;

ОАК – по медицинским показаниям, но не менее 1 раза в месяц; при терапии иммунодепрессантами – каждые 1–2 недели в первые 4–6 недель терапии, далее – не менее 1 раза в месяц;

БАК – по медицинским показаниям, но не менее 1 раза в 3 месяца с исследованием показателей билирубина, АсАТ, АлАТ, общего белка, СРБ, мочевины, креатинина, глюкозы, амилазы, железа, ферритина (перечень показателей может быть изменен в зависимости от клинического статуса пациента);

ОАМ – по медицинским показаниям, но не менее 1 раза в 3 месяца;

уровень фекального кальпротектина – по медицинским показаниям, но не менее 1 раза в 6 месяцев;

копрологическое исследование – по медицинским показаниям, но не менее 1 раза в 3 месяца;

бактериологическое исследование мазка из прямой кишки и (или) бактериологическое исследование кала на ПКФ и *Cl. difficile* – по медицинским показаниям;

анализ кала на токсин *Cl. difficile* – по медицинским показаниям;

анализ кала на яйца гельминтов, лямблиоз, амебиаз – по медицинским показаниям;

УЗИ ОБП – по медицинским показаниям;

трансабдоминальное УЗИ кишечника – по медицинским показаниям;

ЭГДС, колоноилеоскопия – по медицинским показаниям;

27.2. при достижении ремиссии ЯК:

оценка ПИАЯК – 1 раз в 6 месяцев;

ОАК – по медицинским показаниям, но не менее 1 раза в 6 месяцев;

БАК – по медицинским показаниям, но не менее 1 раза в 6 месяцев с исследованием показателей билирубина, АсАТ, АлАТ, общего белка, СРБ, мочевины, креатинина, глюкозы, амилазы, железа, ферритина (перечень показателей может быть изменен в зависимости от клинического статуса пациента);

ОАМ – по медицинским показаниям, но не менее 1 раза в 12 месяцев;
 уровень фекального кальпротектина – 1 раз в 12 месяцев;
 УЗИ ОБП – 1 раз в 12 месяцев;
 трансабдоминальное УЗИ кишечника – 1 раз в 12 месяцев;
 ЭКГ – 1 раз в 12 месяцев;
 ЭГДС – по медицинским показаниям;
 колоноилеоскопия – по медицинским показаниям, но не менее 1 раза в 2 года.

Рекомендована вакцинация согласно календарю профилактических прививок. Пациентам на фоне иммуносупрессивной терапии противопоказаны живые аттенуированные вакцины.

28. Критерием эффективности лечения и медицинского наблюдения пациента при ЯК является отсутствие прогрессирования заболевания и осложнений.

29. Медицинское наблюдение осуществляется до достижения пациентами возраста 18 лет.

Приложение 1
 к клиническому протоколу
 «Диагностика и лечение пациентов
 (детское население) с язвенным
 колитом при оказании медицинской
 помощи в амбулаторных
 и стационарных условиях»

Внекишечные проявления ЯК

№ п/п	Заболевания и состояния
1	Аутоиммуниты, связанные с активностью ЯК:
1.1	Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия)
1.2	Поражение слизистых (афтозный стоматит)
1.3	Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит)
2	Аутоиммуниты, не связанные с активностью ЯК:
2.1	Анкилозирующий спондилит (сacroилеит)
2.2	Первичный склерозирующий холангит
2.3	Остеопороз, остеомалация
2.4	Псориаз
3	Состояния, обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями:
3.1	Холелитиаз
3.2	Стеатоз печени, стеатогепатит
3.3	Тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии
3.4	Амилоидоз

Приложение 2
 к клиническому протоколу
 «Диагностика и лечение пациентов
 (детское население) с язвенным
 колитом при оказании медицинской
 помощи в амбулаторных
 и стационарных условиях»

Эндоскопическая шкала Мейо активности ЯК

№ п/п	Степень активности ЯК	Эндоскопические критерии
1	0 (норма)	Эндоскопическая норма
2	1 (минимальная активность)	Легкая гиперемия, смазанный сосудистый рисунок, легкая контактная ранимость

3	2 (умеренная активность)	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, умеренная контактная ранимость, эрозии
4	3 (выраженная активность)	Спонтанная ранимость, изъязвления спонтанная кровоточивость, язвы

Приложение 3
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение пациентов
(детское население) с язвенным
колитом при оказании медицинской
помощи в амбулаторных
и стационарных условиях»

ИЭАЯК

№ п/п	Критерий	Описание	Количество баллов*
1	Сосудистый рисунок	Норма	0
		Обеднение сосудистого рисунка	1
		Отсутствие сосудистого рисунка	2
2	Кровотечение	Нет	0
		Поверхностное/слизистое	1
		Просветное умеренное	2
		Выраженное	3
3	Эрозии и язвы	Нет	0
		Эрозии	1
		Поверхностные язвы	2
		Глубокие язвы	3

* Количество баллов ИЭАЯК от 0 до 1 соответствует ремиссии, 2–4 балла – минимальной активности, 5–6 баллов – умеренной активности; 7–8 баллов – выраженной активности.

Приложение 4
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение пациентов
(детское население) с язвенным
колитом при оказании медицинской
помощи в амбулаторных
и стационарных условиях»

ПИАЯК (ПИАЯК, Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: PUCAI, 2007)

№ п/п	Симптом	Баллы*
1	Боль в животе	
1.1	Нет боли	0
1.2	Болью можно пренебречь	5
1.3	Сильные боли	10
2	Ректальное кровотечение	
2.1	Нет	0
2.2	Незначительное количество, менее чем при 50 % дефекаций	10
2.3	Незначительное количество при большинстве дефекаций	20
2.4	Значительное количество (более 50 % количества стула)	30
3	Консистенция стула при большинстве дефекаций	
3.1	Оформленный	0
3.2	Полуоформленный	5
3.3	Полностью неоформленный	10

4	Частота стула за 24 часа	
4.1	0–2	0
4.2	3–5	5
4.3	6–8	10
4.4	>8	15
5	Дефекация в ночное время (любой эпизод, вызвавший пробуждение)	
5.1	Нет	0
5.2	Есть	10
6	Уровень активности	
6.1	Нет ограничений активности	0
6.2	Эпизодическое ограничение активности	5
6.3	Выраженное ограничение активности	10

* Критерии ПИАЯК:

до 10 баллов – ремиссия;

10–34 балла – низкая степень активности (легкая атака);

35–64 балла – умеренная степень активности (среднетяжелая атака);

более 65 баллов – высокая степень активности (тяжелая атака).

Клинически значимый ответ соответствует снижению ПИАЯК не менее чем на 20 баллов.

Суммарный индекс ПИАЯК – 0–85 баллов.

Приложение 5

к клиническому протоколу

«Диагностика и лечение пациентов

(детское население) с язвенным

колитом при оказании медицинской

помощи в амбулаторных

и стационарных условиях»

Схема снижения дозы преднизолона при проведении индукционной терапии ЯК (в соответствии с рекомендациями ESPGHAN, ECCO, 2018)

№ п/п	Недели	Доза преднизолона (мг/сутки)								
		60	50	45	40	35	30	25	20	15
1	1	60	50	45	40	35	30	25	20	15
2	2	50	45	40	40	35	30	25	20	15
3	3	40	40	40	40	35	30	25	20	15
4	4	35	35	35	35	30	25	20	15	12,5
5	5	30	30	30	30	25	20	20	15	10
6	6	25	25	25	25	20	15	15	12,5	10
7	7	20	20	20	20	15	15	15	10	7,5
8	8	15	15	15	15	15	10	10	7,5	7,5
9	9	10	10	10	10	10	10	5	5	5
10	10	5	5	5	5	5	5	5	2,5	2,5