

Алгоритм направления пациентов с ХВЗК «Республиканский консилиум для назначения биологической терапии»

Информация
для специалистов
здравоохранения

01 Документы, регламентирующие оказание медицинской помощи пациентам с ХВЗК

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 №54 клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения».¹

Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 04.02.2014 №76 «О совершенствовании оказания медицинской помощи пациентам с болезнями органов пищеварения».²

Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 30.11.2007 №1650 «О вопросах бесплатного и льготного обеспечения лекарственными средствами и перевязочным материалом».³

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.07.2007 №65 «Об установлении перечня основных лекарственных средств».⁴

02 Кандидаты для назначения биологической терапии¹

Взрослые пациенты со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом и болезнью Крона:

1. С неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной терапии (с обострениями 1 раз в год и чаще; с ежегодным назначением глюкокортикостероидов для купирования обострения, стероидозависимостью*, стероидорезистентностью**, рефрактерностью к иммуномодуляторам***, с поражением тонкого кишечника и верхних отделов ЖКТ при болезни Крона, с сочетанной аутоиммунной патологией, с реакциями на базисную терапию, после оперативного лечения).
2. С неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью предыдущей биологической терапии.

Стероидозависимый*: в течение 3 месяцев от начала лечения стероидами попытки снизить их дозу ниже 10 мг/сут преднизолона приводят к обострению заболевания либо возникает обострение в течение 3 месяцев после прекращения приема стероидов.^{5,6}

Стероидорефрактерный**: сохраняется активность ХВЗК, несмотря на прием преднизолона в дозе 0,75 мг/кг/сутки в течение 4 недель и более.^{5,6}

Рефрактерный к иммуномодуляторам***: сохраняется активность заболевания или развивается обострение, несмотря на прием тиапуринов в адекватной дозе в течение не менее 3 месяцев (азатиоприн 2-2,5 мг/кг/сут или меркаптопурин 0,75-1 мг/кг/сут в отсутствие лейкопении).^{5,6}

03 Порядок направления пациента на «Республиканский консилиум» в «Республиканский специализированный гастроэнтерологический центр»¹

1. Оценить состояние пациента на основании жалоб, анамнеза, физического обследования.
2. Выполнить необходимые диагностические обследования.
3. Определить тяжесть ХВЗК.
4. Заполнить чек-лист соответствия тяжести течения ХВЗК критериям назначения биологической терапии (см. пункт 10).
5. Согласовать необходимость назначения биологической терапии с областным/городским внештатным гастроэнтерологом.
6. Оформить и выдать на руки пациенту направление с результатами всех необходимых обследований (см. пункт 5) с указанием цели консультации: назначение биологической терапии; (при отсутствии результатов рекомендованного обследования — пояснение причин невыполнения).
7. Записать пациента в «Республиканский специализированный гастроэнтерологический центр» (РЦГ) на консультацию: УЗ «10-я городская клиническая больница, г. Минск, ул. Уборевича, 73, запись осуществляется по будним дням с 14.00 по 15.00 т. +375 (17) 392-10-54; (при необходимости консультацию можно согласовать с врачом РЦГ или с главным внештатным гастроэнтерологом МЗ РБ).
8. При высокой активности колита и тяжелом состоянии пациента допускается телемедицинское консультирование.

04 Оценка степени тяжести течения ХВЗК¹

Для оценки степени тяжести **язвенного колита** используются следующие критерии:

Монреальская классификация тяжести обострения (клиническая):

- клиническая ремиссия: симптомы отсутствуют;
- легкое обострение: стул не более 4 раз/сут, с кровью или без, нет системных проявлений, маркеры воспаления (скорость оседания эритроцитов (далее — СОЭ)) не повышены;
- умеренное обострение: стул более 4 раз/сут, минимальные системные признаки воспаления;
- тяжелое обострение: стул с кровью не менее 6 раз/сут, ЧСС $\geq$ 90, $t\geq 37,5$, Hb <105 г/л, СОЭ ≥ 30 мм/ч.

Эндоскопические критерии тяжести обострения язвенного колита:

- легкое обострение: отек, гиперемия, уменьшение сосудистого рисунка;

- умеренное обострение: контактная кровоточивость (для определения контактной кровоточивости на слизистую оболочку оказывают давление закрытыми биопсийными щипцами в течение 3 сек.; если из точки давления появляется кровотечение, делают заключение о наличии контактной кровоточивости), эрозии;
- тяжелое обострение: спонтанная кровоточивость, изъязвления.

Клинико-эндоскопическая оценка тяжести обострения язвенного колита осуществляется по шкале Мейо согласно таблице.

Шкала Мейо для оценки активности язвенного колита

Признак	Балл
Частота дефекаций:	
• нормальное количество дефекаций для данного пациента	0
• на 1-2 дефекации больше нормы	1
• на 3-4 дефекации больше нормы	2
• на 5 и более дефекаций больше нормы	3
Ректальное кровотечение:	
• видимые следы крови отсутствуют	0
• менее, чем в половине случаев наблюдаются прожилки крови в кале	1
• в большинстве случаев в кале присутствует кровь	2
• выделяется только кровь	3
Эндоскопические данные:	
• норма	0
• минимальная активность (эритема, обеднение сосудистого рисунка, минимальная ранимость)	1
• умеренная активность (выраженная эритема, отсутствие сосудистого рисунка, контактная кровоточивость (ранимость), эрозии)	2
• выраженная активность (спонтанная кровоточивость, язвы)	3
Общая оценка врача:	
• норма	0
• легкое заболевание	1
• заболевание средней тяжести	2
• тяжелое заболевание	3

Оценка:

<2 — ремиссия

2-5 — легкая активность

6-9 — средняя активность

10-12 — высокая активность

Для оценки степени тяжести **болезни Крона** используются следующие критерии: клинические и эндоскопические.

Клиническая оценка активности (тяжести обострения) проводится по индексу активности БК (далее — ИАБК) согласно таблице.

Индекс активности болезни Крона по Бесту

Признак	Балл	Множитель
Количество дефекаций неоформленным стулом за неделю (сумма дефекаций за 7 дней)		x2
Абдоминальная боль (сумма баллов за 7 дней)	0 — нет; 1 — легкая; 2 — умеренная; 3 — тяжелая.	x5
Общее самочувствие (сумма баллов за 7 дней)	0 — хорошее; 1 — слегка нарушено; 2 — плохое; 3 — очень плохое; 4 — ужасное.	x7
Осложнения (сумма баллов за все имеющиеся осложнения)	0 — нет; 20 — артралгия; 20 — увеит или ирит; 20 — узловая эритема, афтозный стоматит или гангренозная пиодермия; 20 — анальная трещина, фистула или абсцесс; 20 — фистула другой локализации; 20 — температура >37,5 в последнюю неделю.	
Прием лоперамида или опиатов по поводу диареи	0 — нет; 1 — да.	x30
Опухолевидное образование в животе	0 — нет; 2 — сомнительная; 5 — определенная.	x10
Гематокрит <0,47 у мужчин или <0,42 у женщин	0 — нет; 1 — да.	x6
Масса тела — процент снижения массы тела по отношению к должной массе тела		x1

Оценка:

<150 — ремиссия

150-220 — легкая активность

220-450 — средняя активность

>450 — высокая активность

Ремиссия: ИАБК менее 150, СРБ в пределах нормы.

Легкая активность: ИАБК 150-220 (не требуется госпитализация, пациент самостоятельно принимает пищу и жидкость, потеря массы тела <10%, нет признаков обструкции, лихорадки, дегидратации, абдоминальной массы или болезненности; СРБ превышает верхнюю границу нормы).

Умеренная активность: ИАБК 220-450 (интермиттирующая рвота или потеря веса >10%; неэффективность терапии легкого обострения либо болезненное опухолевидное образование в животе; отсутствие явных признаков обструкции; СРБ превышает верхнюю границу нормы).

Высокая активность: ИАБК >450; (недостаточность питания — ИМТ <18 кг/м² или признаки обструкции (не всегда обусловлены активным заболеванием и требуют дообследования) или абсцесса; симптомы персистируют, несмотря на интенсивное лечение; СРБ повышен).

Эндоскопическими критериями тяжелой болезни Крона (при поражении толстой кишки) являются:

- глубокие язвы, проникающие в мышечный слой или
- дефекты слизистой оболочки, ограниченные подслизистым слоем, но захватывающие более одной трети пораженного анатомического сегмента толстой кишки.

Признаки неблагоприятного прогноза болезни Крона (свидетельствуют об инвалидизирующем характере течения заболевания в ближайшие 5 лет), при наличии которых целесообразно рассмотрение вопроса о раннем назначении иммуномодуляторов или биологической терапии:

- перианальные свищи;
- пенетрирующая форма БК;
- распространенное поражение тонкой кишки.

05 Алгоритм обследования перед назначением биологической терапии (в течение месяца до назначения)¹

1. Общий анализ крови.

2. Биохимический анализ крови: общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, общий белок, альбумин, холестерин, мочевины, креатинин, СРБ, сывороточное железо, ферритин, трансферрин, глюкоза, (электролиты, жирорастворимые витамины, витамин В12, фолиевая кислота — при болезни Крона, витамин В12, фолиевая кислота — при макроцитарной анемии).

3. Кал на скрытую кровь, кальпротектин количественно.

4. Исключение инфекционного колита или ко-инфекции:

- анализ кала на патогенную кишечную флору, иерсинии, определение в кале антигенов *Campylobacter* и *E.coli* O157:H7 (при отсутствии возможности выполнения в регионе, анализ выполняется в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии), токсины А и В *Cl.difficile*;
- анализ кала на яйца гельминтов, амебиаз;
- анализ крови, мочи, слюны на ЦМВ-инфекцию (ПЦР-диагностика).

5. УЗИ органов брюшной полости.

6. ЭГДС с биопсией из антрального отдела и тела желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки, постбульбарного отдела — для исключения особых форм гастрита и болезни Крона с вовлечением верхних отделов желудочно-кишечного тракта, исключения ЦМВ-поражения.

7. Илеоколоноскопия с результатами ступенчатой биопсии (не менее 2 фрагментов из каждого осмотренного отдела кишечника). При высокой активности колита и тяжелом состоянии пациента допускается проведение ректосигмоскопии с множественной биопсией. Илеоколоноскопия откладывается до стабилизации состояния пациента, выполняется обзорная рентгеноскопия брюшной полости (при высокой активности колита и необходимости исключения осложнений), трансабдоминальное УЗИ кишечника (для ориентировочной оценки протяженности поражения при невозможности проведения тотальной колоноскопии), капсульная видеоскопия (при тяжелом состоянии пациента, препятствующем проведению стандартной илеоколоноскопии; при высоком риске осложнений стандартной илеоколоноскопии).

8. КТ-энтерография (КТ органов брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием и пероральной подготовкой кишечника к исследованию: 1 литр перорально «макрогол 4000» или «макрогол 3350», начало подготовки кишечника за 1 час до исследования) — обязательно при болезни Крона, по показаниям — при язвенном колите.

9. Консультация фтизиатра для исключения латентного туберкулеза (проба Манту/диаскин тест/квантифероновый тест, рентгенография органов грудной клетки).

10. Консультация гинеколога (для женщин).

11. МРТ-энтерография — по показаниям.

12. Верхняя или нижняя энтероскопия — по показаниям.

13. Консультация врача-хирурга (при язвенном колите, осложненном токсической дилатацией толстой кишки; при тяжелой атаке, не отвечающей на консервативную терапию, при кровотечении, не поддающемся консервативной терапии, при непрерывном течении заболевания).

06 Контроль эффективности биологической терапии¹

Эффективность индукционной терапии контролируется путем регулярной переоценки клинических показателей активности заболевания, а также контрольным эндоскопическим исследованием, которое проводится при достижении клинической ремиссии, но не ранее чем после 3-4 инфузии биологическим агентом.

Индукционная терапия биологическими агентами **признается неэффективной** в назначенной дозе, если ответ отсутствует после трех введений инфликсимаба и ведолизумаба⁷ или после семи введений адалимумаба. Эффективность поддерживающей терапии контролируется по клиническим показателям активности заболевания.

Ремиссия определяется как полное исчезновение клинико-лабораторных признаков активности заболевания и эндоскопическое заживление слизистой оболочки.

Для контроля переносимости при поддерживающей терапии иммуномодуляторами ОАК в первый месяц выполняется еженедельно, следующие 3 месяца — ежемесячно, в последующие полгода — каждые 2 месяца, далее — не реже 1 раза в 3 месяца; БИК — 1 раз в 3 месяца (по показаниям — чаще, например, при назначении иммуномодуляторов, наличии воспалительной реакции, при наличии кровотечения и др.).

Биохимический анализ крови: общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, общий белок, альбумин, холестерин, мочевины, креатинин, СРБ, сывороточное железо, ферритин, трансферрин, глюкоза — 1 раз в 3 месяца (электролиты, витамины — по показаниям).

Кал на скрытую кровь, кальпротектин количественно — 1 раз в 3 месяца.

ЭГДС с биопсией из антрального отдела и тела желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки, постбульбарного отдела — по показаниям. При наличии эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта — до заживления.

Илеоколоноскопия со ступенчатой биопсией после 3-4 инфузии биологического агента (индукционный курс + 1 инфузия поддерживающей терапии), далее с частотой от 1 раза в 6 месяцев до 1 раза в год, при стабильном состоянии возможна замена на УЗИ кишечника после года лечения.

При болезни Крона: **КТ-энтерография** (КТ органов брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием и пероральной подготовкой кишечника к исследованию: 1 литр перорально «макрогол 4000» или «макрогол 3350», начало подготовки кишечника за 1 час до исследования) — обязательно при болезни Крона, после 3-4 инфузии биологического агента (индукционный курс + 1 инфузия поддерживающей терапии), далее с частотой от 1 раза в 6 месяцев до 1 раза в год; при язвенном колите — по показаниям.

МРТ-энтерография — по показаниям.

Верхняя или нижняя энтероскопия — по показаниям.

УЗИ кишечника — по показаниям.

Остеоденситометрия — по показаниям.

Консультация в РЦГ с результатами обследования после 4-й инфузии обязательна, далее частота наблюдения в РЦГ определяется по консультативному заключению.

Частота наблюдения врачом-гастроэнтерологом по месту жительства не реже 1 раза в 3 месяца или по показаниям — чаще.

07 Утрата ответа на биологический агент

Утрата ответа на биологический агент может быть первичной и вторичной.

Вторичная неэффективность возникает, когда пациент, изначально ответивший на биологический агент, со временем его теряет, в отличие от первичной неэффективности терапии (пациенты не отвечают на индукционный курс биологическим агентом). Рабочая группа европейской организации по болезни Крона и язвенному колиту (ECCO) определяет потерю ответа как возобновление симптомов, которые, возможно, связаны с активностью ВЗК и которые можно подтвердить, например, изменением индекса активности болезни. В связи с этим при утрате ответа активность ВЗК должна быть подтверждена лабораторными, эндоскопическими, гистологическими и визуализационными методами.⁸

При потере клинического ответа на применяемый биологический агент может быть сделана попытка увеличения кратности его введения до 1 раза/4 нед для инфликсимаба и ведолизумаба, 1 раз/нед для адалимумаба либо замена на другой биологический агент, который ранее не использовался, или выполнено хирургическое лечение.¹

Пациенты при снижении или утрате ответа на биологический агент должны быть направлены на консультацию в РЦГ.

08 Противорецидивная терапия после хирургического лечения болезни Крона¹

Противорецидивная терапия биологическим агентом после хирургического лечения рекомендуется пациентам с высоким и средним рисками послеоперативного рецидива. 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, пенетрирующая форма заболевания. Пациентам с болезнью Крона противорецидивную терапию рекомендовано начинать через 4 недели после оперативного вмешательства при отсутствии послеоперационных осложнений.

Пациенты с болезнью Крона со средним или высоким риском послеоперационного рецидива должны быть направлены на консультацию в РЦГ.

09 Критерии эффективности лечения и диспансерного наблюдения при ХВЗК¹

1. Поддержание бесстероидной ремиссии.
2. Отсутствие осложнений.
3. Раннее выявление предраковых изменений или раннего рака толстой кишки.
4. Поддержание нормального статуса питания.
5. Отсутствие снижения нетрудоспособности, отсутствие госпитализаций и инвалидности.

10 Чек-лист пациента на соответствие критериям назначения биологического агента

- ☐ Среднетяжелый или тяжелый активный язвенный колит или болезнь Крона
- ☐ Обострения 1 раз в год и чаще
- ☐ Ежегодное назначение глюкокортикостероидов для купирования обострения
- ☐ Стероидозависимость
- ☐ Стероидорезистентность
- ☐ Рефрактерность к иммуномодуляторам
- ☐ Поражение тонкого кишечника при болезни Крона
- ☐ Поражение верхних отделов ЖКТ при болезни Крона
- ☐ Сочетанная аутоиммунная патология
- ☐ Реакции на базисную терапию
- ☐ После оперативного лечения болезни Крона
- ☐ Неудовлетворительный ответ на базисную терапию или предыдущую биологическую терапию
- ☐ Утрата ответа на базисную терапию или предыдущую биологическую терапию
- ☐ Непереносимость базисной или предыдущей биологической терапии

Наличие хотя бы одного положительного ответа требует рассмотрения вопроса о назначении биологического агента и направления в РЦГ.

Список использованной литературы

1. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», постановление Министерства здравооох http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_838640_54gastro.pdf
2. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 04.02.2014 № 76 «О совершенствовании оказания медицинской помощи пациентам с болезнями органов пищеварения» <https://etalonline.by/document/?regnum=U614e0770>
3. Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 30.11.2007 №1650 «О вопросах бесплатного и льготного обеспечения лекарственными средствами и перевязочным материалом» https://etalonline.by/document/?regnum=C20701650&q_id=&date=2020-11-20&rnList=C22000587&history=0&checked=1
4. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.07.2007 №65 «Об установлении перечня основных лекарственных средств» http://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/000127_986334_post65.pdf
5. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment (2022) <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>
6. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Энтивио®, Регистрационное удостоверение МЗ РБ № 10557/17/19/21/22 от 11.03.2022. Действительно бессрочно. https://rceth.by/NDfiles/instr/10557_17_19_21_22_s.pdf
8. Allez M, Karmiris K, Louis E et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. J Crohns Colitis 2010; 4: 355–366. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21122530/>

[illegible]

Составители:

Адаменко Елена Ивановна — к.м.н., врач-гастроэнтеролог высшей категории, доцент

Жарская Ольга Марьяновна — к.м.н., врач-гастроэнтеролог высшей категории, доцент

Издано при поддержке

Представительства ООО “Takeda Osteuropa Holding GmbH”
(Австрийская Республика) в Республике Беларусь

220030 г. Минск, ул. Интернациональная 36-1, офис 522

Тел.: +375 17 2404120

Факс: +375 17 240 41 30



