

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра и клиника хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского

**Реферат**  
**Болезнь Крона**

Выполнил: ординатор 1-го обучения  
Шамшиев А.Н.

Руководитель: д.м.н., профессор кафедры  
и клиника хирургических болезней им.  
проф. Ю.М.Лубенского

Здзитовецкий Д.Э.

Красноярск 2020г.

## **Содержание**

I.Этиология.....	2
II.Патогенез.....	2
III.Классификация.....	5
IV.Клиника.....	5
V.Диагностика.....	6
VI.Лечение.....	8
VII.Консервативное лечение.....	8
VIII.Хирургическое лечение.....	12
.Список литературы.....	18

## Термины и определение

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

Обострение (рецидив, атака) БК – появление типичных симптомов заболевания у больных БК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой.

Ремиссия БК – исчезновение типичных проявлений заболевания

Ремиссия БК, клиническая – отсутствие симптомов БК (соответствует значению Индекса активности БК <150 .

Ремиссия БК, эндоскопическая – отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании

## Классификация

Для классификации БК по локализации поражения применяется Монреальская классификация. Поражение верхних отделов ЖКТ редко встречается в изолированном виде и, как правило, дополняет терминальный илеит, колит или илеоколит.

**Таблица 3.** Монреальская классификация болезни Крона по локализации поражения

Терминальный илеит	± Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта
Колит	
Илеоколит	± Поражение аноректальной зоны

## По распространенности поражения выделяют:

### 1. Локализованную БК:

- Поражение протяженностью менее 30 см. Обычно используется для описания изолированного поражения илеоцекальной зоны (<30 см подвздошной кишки + правый отдел толстой кишки);
- Возможно изолированное поражение небольшого участка толстой кишки.

### 2. Распространенную БК:

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

## По характеру течения выделяют

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

Тяжесть заболевания в целом определяется: тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и осложнений, протяженностью поражения, рефрактерностью к лечению, в частности, развитием гормональной зависимости и резистентности. Однако для формулирования диагноза и определения тактики лечения следует определять *тяжесть текущего обострения (атаки)* (УДД 1b, УУР В), для чего используются простые критерии, разработанные Обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России, индекс Харви-Брэдшоу, а также индекс активности БК (индекс Беста ; CDAI), как

правило, применяемый в клинических испытаниях в виду сложности его расчета. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки БК (Приложение 2). Использование той или иной системы оценки тяжести определяется рутинной практикой конкретного лечебного учреждения.

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

1. Нестриктурирующая, непенетрирующая (аналоги в русскоязычной литературе - просветная, инфильтративно-воспалительная, неосложненная, в англоязычной литературе -luminal);
2. Стриктурирующая (стенозирующая);
3. Пенетрирующая (свищевая).

Перианальные поражения (свищи; анальные трещины, перианальные абсцессы) могут дополнять любой из указанных фенотипических вариантов, а также быть самостоятельным проявлением БК.

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

1. Гормональная резистентность:

- 1.1. В случае тяжелой атаки – отсутствие положительной динамики клинических и лабораторных показателей, несмотря на системное введение ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона или 60 мг метилпреднизолона в сутки, в течение более чем 7 дней; или
- 1.2. В случае среднетяжелой атаки – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона, в течение 2 недель.

2. Гормональная зависимость:

- 2.1. Увеличение активности болезни при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения; или
- 2.2. Возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.

При *формулировании диагноза* следует отразить, фенотипический вариант, 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. При наличии у больного свищей и стриктур одновременно или в разные периоды заболевания диагноз болезни Крона, согласно Монреальской классификации, формулируется как «свищевая», так как это более тяжелое осложнение, но в диагнозе также обязательно должна фигурировать стриктура как осложнение. Ниже приведены примеры формулировок диагноза:

1. Болезнь Крона: илеоколит с поражением терминального отдела подвздошной кишки, слепой и восходящей ободочной кишки, пенетрирующая форма, осложненная инфильтратом брюшной полости, наружным кишечным свищом и перианальными поражениями (передняя и задняя анальные трещины), среднетяжелая атака, хроническое рецидивирующее течение
2. Болезнь Крона: терминальный илеит, стенозирующая форма (стриктура терминального отдела подвздошной кишки без нарушения кишечной проходимости) хроническое рецидивирующее течение, ремиссия.
3. Болезнь Крона в форме колита с поражением восходящей, сигмовидной и прямой кишки, хроническое непрерывное течение, тяжелая атака. 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 атака, осложненная инфильтратом брюшной полости и стриктурой тощей кишки с нарушением кишечной проходимости. Резекция илеоцекального отдела в 1999 г по поводу стриктуры терминального отдела подвздошной кишки.

**Этиология и патогенез**

Этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе БК, не установлена: заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды. Описано около 100 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с БК. Данный генетический фон предрасполагает к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа. Ключевым дефектом иммунитета, предрасполагающим к развитию ВЗК является нарушения распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей. Также при ВЗК отмечается снижение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно Bacteroidetes и Firmicutes. При наличии указанных микробиологических и иммунологических изменений ВЗК развивается под действием пусковых факторов, к которым относят курение, нервный стресс, дефицит витамина D, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции, особенно инфекцию *C.difficile*.

Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th1- и Th17-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов 13 и 23, молекул клеточной адгезии. Каскад гуморальных и клеточных реакций при БК приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных для БК, но не для ЯК, саркоидных гранулем, состоящих из эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток.

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. БК, в отличие от язвенного колита (ЯК), не может быть излечена ни терапевтическими, ни хирургическими методами.

### **Диагностика**

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

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

1. Поражение от полости рта до анального канала: хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ или щек; пилородуоденальное поражение, поражение тонкой кишки, хроническое перианальное поражение;
2. Прерывистый характер поражения;
3. Трансмуральный характер поражения: язвы-трещины, абсцессы, свищи;
4. Фиброз: стриктуры;
5. Лимфоидная ткань (гистология): афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления;
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.

### **Жалобы и анамнез**

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

У значительной доли больных могут обнаруживаться внекишечные проявления заболевания.

**Таблица 4.** Внекишечные проявления болезни Крона

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

Аутоиммунные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения.

Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса (в англоязычной литературе их часто называют «сопутствующими аутоиммунными заболеваниями»), имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы основного заболевания (обострение или ремиссия) и часто определяют негативный прогноз болезни.

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

При сборе анамнеза следует провести подробный опрос пациента со сбором информации о характере начала заболевания, поездках в южные страны, непереносимости пищевых продуктов, приеме лекарственных препаратов (включая антибиотики и НПВС), курении и семейном анамнезе.

#### **Физикальное обследование**

Физикальное обследование в обязательном порядке должно включать осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки и ректороманоскопию. При физикальном осмотре могут быть обнаружены различные проявления БК, включая лихорадку, дефицит питания, наличие инфильтрата брюшной полости, наружных кишечных свищей, перианальных проявлений (трещин, свищей), а также внекишечные проявлений.

#### **Лабораторная диагностика**

Необходимым минимумом лабораторной диагностики является исследование крови (общий анализ крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, гемокоагулограмма, общий белок, альбумины, печеночные пробы, электролиты). При остром начале диареи выполняется анализ кала для исключения острой кишечной инфекции, исследование токсинов А и В *C.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. При постановке диагноза выполняется анализ кала на яйца глистов и паразиты. Чувствительным маркером воспаления является фекальный кальпротектин, применяемый также в качестве способа мониторинга активности заболевания.

Лабораторные проявления БК носят неспецифический характер. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная, анемии хронического заболевания, В-12- или фолат-дефицитная), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления, при наличии абсцесса или на фоне

стероидной терапии). Биохимическое исследование позволяет выявить электролитные нарушения, гипопропротеинемию (в частности, гипоальбуминемию). При необходимости дифференциальной диагностики анемии целесообразно исследовать уровень фолиевой кислоты, витамина В12, сывороточного железа, общую железосвязывающую способность сыворотки, ферритина.

### **Инструментальная диагностика**

Диагностика БК преимущественно основана на инструментальных методах исследования. Для подтверждения диагноза необходимы следующие мероприятия:

- обзорная рентгенография брюшной полости (при симптомах кишечной непроходимости)
- колоноскопия с илеоскопией
- эзофагогастродуоденоскопия
- МРТ, КТ с контрастированием кишечника (диагностика свищей, абсцессов, инфильтратов);
- фистулография (при наличии наружных свищей);
- при невозможности провести МРТ или КТ допустимо рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки с бариевой взвесью (после исключения признаков непроходимости)
- биопсия слизистой оболочки кишки в зоне поражения
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза
- трансректальное ультразвуковое или МР-исследование прямой кишки и анального канала (при перианальных поражениях)

Диагноз должен быть подтвержден:

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

При необходимости проводят следующие дополнительные исследования:

- капсульная эндоскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки и при отсутствии стриктур). Следует помнить, что задержка капсулы в кишечнике наблюдается у 13% пациентов [18]. 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
- баллонная энтероскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки).

*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 воспалением
- 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.

#### **Иная диагностика**

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования выполняются преимущественно с целью проведения дифференциальной диагностики с рядом заболеваний.

К ним относят: язвенный колит, острые кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз, паразитозы), антибиотико-ассоциированные поражения кишечника (в т.ч. инфекция *C.difficile*), туберкулез кишечника, системные васкулиты, неоплазии толстой и тонкой кишки, дивертикулит, аппендицит, эндометриоз, солитарную язву прямой кишки, ишемический колит, актиномикоз, лучевые поражения кишечника и синдром раздраженного кишечника.

### **Консервативное лечение**

#### **Принципы терапии**

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

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

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

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

1. Средства для индукции ремиссии: системные ГКС (преднизолон и метилпреднизолон) и топические (будесонид), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), биологические генно-инженерные препараты: моноклональные антитела к ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаба пэгол) и моноклональные антитела к интегринам, селективно действующие только в ЖКТ (ведолизумаб), а также антибиотики и салицилаты.
2. Средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства): иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин), биологические препараты (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол и vedoлизумаб) и 5-аминосалициловая кислота и ее производные.
3. Вспомогательные симптоматические средства: парентеральные препараты железа для коррекции анемии, препараты для коррекции белково-электролитных нарушений, средства для профилактики остеопороза (препараты кальция) и др.

Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии, а также назначаться более 12 недель

#### **БК илеоцекальной локализации (терминальный илеит, илеоколит), лёгкая атака**

В качестве терапии первой линии используется будесонид (9 мг/сут. в течение 8 недель с последующим снижением по 3 мг в неделю до полной отмены). Терапевтический эффект будесонида следует оценивать через 2-4 недели. Эффективность месалазина при БК ограничена . В случае первой атаки при достижении клинической ремиссии (ИАБК $\leq$ 150) допустима поддерживающая противорецидивная терапия месалазиномили сульфасалазином не менее 2 г/сут., однако доказательной базы для этого положения

пока нет. При отсутствии терапевтического ответа на будесонид лечение проводится как при среднетяжёлой атаке БК.

**БК илеоцекальной локализации (терминальный илеит, илеоколит). Среднетяжёлая атака.**

Для индукции ремиссии применяют ГКС (преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг перорально) или топические (будесонид 9 мг/сут.). При наличии системных внекишечных проявлений и/или инфильтрата брюшной полости препаратами выбора являются системные ГКС в сочетании с антибиотиками. Рекомендуется раннее (одновременно с ГКС) назначение иммуносупрессоров (АЗА 2-2,5 мг/кг, 6-МП 1,5 мг/кг), а при их непереносимости или неэффективности – метотрексат (25 мг/нед. п/к или в/м 1 раз в неделю)[24]. Эффективность ГКС или комбинированной терапии оценивается через 2-4 недели. При достижении клинической ремиссии (ИАБК<150) начинают снижение дозы ГКС до полной отмены на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами Будесонид в дозе 9 мг в течение 8 недель с последующим снижением 3 мг в неделю. Снижение системных ГКС проводят по приведенной ниже схеме. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель

После отмены ГКС поддерживающая терапия проводится тиопуринами (АЗА/6МП) не менее 4 лет. На настоящий момент данных о влиянии массы тела пациента на фармакокинетику и фармакодинамику ГКС не получено, поэтому выбор дозы ГКС должен определяться активностью заболевания, но не массой тела пациента.

В случае угрозы септических осложнений могут быть добавлены антибиотики

**Таблица 5.** Схема снижения дозы системных глюкокортикостероидов при среднетяжелой атаке болезни Крона

Неделя	Суточная доза преднизолона (мг)	Суточная доза метилпреднизолона (мг)
1	60	48
2	60	48
3	50	40
4	45	36
5	40	32
6	35	28
7	30	24
8	25	20
9	20	16
10	15	12
11	10	8
12	5	4

Для больных с активной БК со стероидорезистентностью, стероидозависимостью или при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3-6 месяцев после отмены кортикостероидов на фоне АЗА/6-МП) показана биологическая терапия в виде индукционного курса (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол или ведолизумаба) с последующим переходом на длительное (многолетнее) поддерживающее лечение. Дозы биологических препаратов назначают в соответствии с инструкцией по применению. Отсутствие ответа на биологическую терапию определяется в течение 12 недель. После достижения ремиссии любым из биологических препаратов следует перейти к поддерживающей терапии (с иммуносупрессорами или без них) по схеме, указанной в инструкции по применению. Для повышения эффективности лечения инфликсимабом рекомендуется комбинировать с иммуносупрессорами. Для адалимумаба и цертолизумаба пэгола целесообразность такой комбинации не доказана. Анти-ФНО препараты демонстрируют сходную эффективность и профиль безопасности, в связи с чем выбор

препарата определяется лечащим врачом. Потеря ответа на анти-ФНО терапию может привести к нарастанию активности заболевания, осложнениям и обсуждению вопроса о хирургическом лечении

#### **БК толстой кишки. Лёгкая атака.**

При лечении легкой атаки БК толстой кишки может быть эффективен сульфасалазин в дозе 4 г или пероральный месалазин 4-4,8 г (таблетки, таблетки ММХ, гранулы). Оценка терапевтического эффекта производится через 2-4 недели. При достижении клинической ремиссии ( $ИАКБ \leq 150$ ) поддерживающая терапия проводится также сульфасалазином 2 г или месалазином 1,5-2 г (не менее 4 лет) [38]. При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится как при среднетяжелой БК

#### **БК толстой кишки. Среднетяжёлая атака.**

Показана терапия системными ГКС в сочетании с иммуносупрессорами: для индукции ремиссии применяются преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг перорально. 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 1 раз в неделю). В случае угрозы септических осложнений показаны антибиотики. Эффективность терапии ГКС оценивают через 2-4 недели. При достижении клинической ремиссии ( $ИАКБ < 150$ ) на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами проводится снижение дозы ГКС до полной отмены (Табл.5). Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель. Поддерживающая терапия иммуносупрессорами проводится не менее 4 лет.

При развитии стероидорезистентности, стероидозависимости или при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3-6 месяцев после отмены системных ГКС на фоне АЗА/6-МП) показана терапия биологическими препаратами или хирургическое лечение.

#### **БК тонкой кишки (кроме терминального илеита). Лёгкая атака.**

Препаратом выбора является месалазин с этилцеллюлозным покрытием 4 г/сут., прием которого в этой же дозе продолжается и в качестве поддерживающей терапии не менее 2 лет.

#### **БК тонкой кишки (кроме терминального илеита). Среднетяжёлая атака**

При таком варианте БК назначаются: преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг 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 1 раз в неделю). При наличии инфильтрата брюшной полости назначаются антибиотики: метронидазол + фторхинолоны парентерально 10-14 дней. При необходимости назначают нутритивную поддержку (энтеральное или зондовое питание).

При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится иммуносупрессорами в течение не менее чем 4 лет [44]. Неэффективность терапии ГКС или развитие гормональной зависимости является показанием к назначению биологических препаратов.

#### **Тяжёлая атака БК (любая локализация).**

Тяжелая атака БК любой локализации требует проведения интенсивной противовоспалительной терапии в специализированном стационаре.

- При первой атаке лечение следует начинать с системных ГКС (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) или без них (УДД 1а, УУР А). Внутривенно вводят ГКС (преднизолон 75 мг/сут. или метилпреднизолон 60 мг/сут.) в течение 7-10 дней с последующим переходом на пероральный прием ГКС. Снижение дозы ГКС осуществляется по схеме (Таблица 6). Поддерживающая терапия проводится также как при среднетяжелой БК (см.раздел 1.3)
- Для некоторых пациентов с редким рецидивированием заболевания допустимы повторные курсы ГКС терапии в сочетании с иммуносупрессорами
- При отсутствии эффекта от ГКС, развитии стероидорезистентности, стероидозависимости или при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3-6 месяцев после отмены системных ГКС на фоне тиопуринов) показаны биологические препараты разных групп (анти-ФНО: инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол или анти-интегриновые антитела: ведолизумаб).

- При рецидиве заболевания лечение рекомендуется сразу начинать с биологических препаратов в комбинации с иммуносупрессорами или без них. ГКС назначают только при невозможности применения биологических препаратов

- Обсуждаются возможности хирургического лечения

- Антибактериальная терапия

о 1 линия - метронидазол 1,5 г/сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10-14 дней;

о 2 линия - цефалоспорины в/в 7-10 дней [46,47];

о 3 линия - рифаксимин в дозе 800-1200 мг в течение 14 дней.

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

- Инфузионная терапия: регидратация, коррекция белково-электролитных нарушений.

- Коррекция анемии: гемотрансфузии (эритромаасса) при анемии ниже 80 г/л, далее – терапия препаратами железа парентерально (железа(III) гидроксид сахарозный комплекс, железа(III) гидроксид декстрана, железо карбоксимальтозат).

- Энтеральное питание (зондовое) у истощённых пациентов.

- При достижении клинической ремиссии ГКС в комбинации с тиопуринами дальнейшее лечение (поддерживающая терапия) проводится АЗА/б-МП. В случае ремиссии, достигнутой любым из биологических препаратов, поддерживающее лечение проводится тем же препаратом строго в соответствии с инструкцией к препарату.

Инфликсимаб можно комбинировать с АЗА. При невозможности проведения длительной терапии биологическими препаратами профилактика рецидива проводится тиопуринами.

**Таблица 6.** Схема снижения дозы системных глюкокортикостероидов при тяжелой атаке болезни Крона

Неделя	Суточная доза преднизолона (мг)	Суточная доза метилпреднизолона (мг)
1	75 (в/в введение)	60 (в/в введение)
2	75 (приём per os)	60(приём peros)
3	65	52
4	55	44
5	45	36
6	35	28
7	30	24
8	25	20
9	20	16
10	15	12
11	10	8
12	5	4

В ряде случаев при тяжёлой острой атаке БК любой локализации может быть назначена ГКС терапия высокими дозами 125 мг, эквивалентной преднизолону парентерально. Данная терапия проводится не более 7 дней с последующим переводом на пероральные ГКС по приведённой выше схеме (Табл.6) после введения последовательно 100 мг внутривенно в первый день снижения дозы, затем 75 мг, а затем – 50 мг.

## **БК с перианальными поражениями**

Перианальные проявления при БК часто требуют хирургического лечения, поэтому рассматриваются в Разделе 2.5 «Хирургическое лечение перианальной БК».

### **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 метотрексата. В период терапии рекомендуется ежемесячный контроль уровня лейкоцитов и печёночных проб.

Перед проведением биологической 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 введения [50] является обязательным. Нерегулярное введение биологических препаратов повышает риск аллергических реакций и неэффективности лечения.

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

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

### **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)

### **Показания к хирургическому лечению БК**

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

### **Острые осложнения БК**

К ним относят 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 терапии [54]. 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.

*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 стомы [56]. В случае экстренной операции следует избегать формирования первичного анастомоза без протекции при помощи двухствольной илеостомы.

*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, гипомагниемия, 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 одноствольной илеостомией.

*Хронические осложнения* включают стриктуры, инфильтрат брюшной полости, внутренние или наружные кишечные свищи и наличие неоплазии

*Неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития*

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

### **Хирургическое лечение БК 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

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 чрескожного 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. Одномоментное формирование двух анастомозов не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и частоты рецидива заболевания. Предпочтительной методикой формирования анастомоза на тонкой кишке является наложение аппаратного анастомоза по типу «бок-в-бок», что уменьшает вероятность его несостоятельности и последующего развития стриктуры.

### **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 ]. 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 одноствольной илеостомы. Дистальную часть толстой кишки возможно не резецировать при условии отсутствия в ней выраженного воспаления и вывести на переднюю брюшную стенку в виде одноствольной 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 репаративными 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 анастомоза .

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 пациентов. Основные проблемы, угрожающие пациенту с ИАРА на фоне болезни Крона, это развитие перианальных поражений и болезни Крона тонкокишечного резервуара.

Операция «отключения» транзита 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 технологий

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

### **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 кишки. При наличии единичных или множественных непротяженных стриктур операцией выбора может быть стриктуропластика в различных вариантах .

Стриктуры гастродуоденальной зоны (как правило, 12-перстной кишки) поддаются баллонной дилатации. Также эффективным является выполнение стриктуропластики.

### **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 . К факторам, достоверно повышающим риск послеоперационного рецидива, относятся: курение, две и более резекции кишки в анамнезе, протяженные резекции тонкой кишки в анамнезе (>50 см), перианальные поражения, пенетрирующий фенотип.

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 (2,0-2,5 мг/кг/сут) или 6-меркаптопурином (1,5 мг/кг/сут.) [86]. Пациентам с высоким риском рецидива целесообразно еще до проведения контрольного эндоскопического исследования начать курс биологической терапии (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, ведолизумаб) .

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 (Табл.7). 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 7.** Шкала эндоскопической активности послеоперационного рецидива болезни Крона по Rutgeerts [88] (при резекции терминального отдела подвздошной кишки или илеоцекальной резекции)

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

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 (адалимумабом [ , инфликсимабом , цертолизумаба пэголом, ведолизумабом) 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

## ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

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% больных [93].

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

Периодичность и объем диспансерного наблюдения определяется индивидуально, но у большинства пациентов целесообразно:

- Каждые 3 месяца выполнять исследование уровня С-реактивного белка высокочувствительным методом, а также исследование уровня фекального кальпротектина;
- Каждые 3 месяца (а у пациентов, получающих иммуносупрессоры – ежемесячно) выполнять общий анализ крови;
- Каждые 6 месяцев выполнять УЗИ кишечника (при доступности экспертного исследования);
- Ежегодно выполнять рентгенологическое или МР-исследование кишечника для исключения стриктурирующих и иных осложнений;
- Ежегодно выполнять местный осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки для исключения перианальных осложнений, а также УЗИ ректальным датчиком (при доступности экспертного исследования).

Рутинное (ежегодное) эндоскопическое исследование при отсутствии клинических показаний (сомнений в диагнозе, необходимости исключения сопутствующих состояний, нарастания клинических проявлений, подозрений на осложнения) в большинстве случаев не требуется. При отсутствии показаний, связанных с болезнью Крона, периодичность (илео)колоноскопии определяется клиническими рекомендациями по раннему выявлению злокачественных новообразований толстой кишки. В то же время, при динамическом нарастании уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка, фекального кальпротектина) рекомендуется выполнять (илео)колоноскопию для оценки активности заболевания. Наконец, особенностью диспансерного учета пациентов, подвергшихся резекции участка кишечника по поводу болезни Крона, является обязательное проведение контрольного эндоскопического исследования через 6 месяцев после операции.

Особенности диспансерного наблюдения за пациентами, получающими иммуносупрессоры и/или биологические препараты (мониторинг оппортунистических инфекций и иных осложнений) описаны в разделе Медицинская реабилитация.

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

Список литературы:

1. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ И АССОЦИАЦИИ КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ КРОНА (2017)
2. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации 2017г

3. Список авторов:Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Болихов К.В., Валуйских Е.Ю., Варданян А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Кизова Е.А., Князев О.В., Костенко Н.В., Куляпин А.В., Морозова Н.А., Муравьев А.В., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Никулина Н.В., Одинцова А.Х., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Потапов А.С., Румянцев В.Г., Светлова И.О., Ситкин С.И., Тимербулатов В.М., Ткачев А.В., Ткаченко Е.И., Фролов С.А., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Щукина О.Б., Яковлев А.А.