

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІВ

ХВОРОБА КРОНА

АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Захараш Михайло Петрович	професор кафедри хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Проктологія», Президент Асоціації колопроктологів України, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.м.н., заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Борота Олександр Васильович	завідувач кафедри загальної хірургії і хірургічних хвороб стоматологічного факультету Донецького національного медичного університету імені М.Горького, д.м.н., професор;
Гапонов Володимир Васильович	професор кафедри хірургії №1 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», д.м.н., професор, головний позаштатний проктолог Департаменту охорони здоров'я Дніпропетровської обласної державної адміністрації;
Данилюк Світлана Володимирівна	доцент кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н., доцент;
Денисова Маргарита Федорівна	науковий керівник відділення гастроентерології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», д.м.н., професор;
Дорофеев Андрій Едуардович	професор кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, д.м.н., професор;
Драгомирецька Наталія Володимирівна	професор кафедри загальної практики та медичної реабілітації Одеського національного медичного університету, д.м.н., професор, керівник відділення відновлювального лікування хворих з патологією органів травлення Державної установи «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології» МОЗ України;
Дроговоз Світлана Мефодіївна	професор кафедри фармакології Державного вищого навчального закладу «Національний фармацевтичний університет», д.м.н., професор;

Елін Андрій Феліксович	завідувач проктологічного відділення Комунального лікувально-профілактичного закладу Центральна міська клінічна лікарня № 16 м. Донецька;
Звягінцева Тетяна Дмитрівна	завідувач кафедри гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.м.н., професор;
Лозинський Юрій Сильвестрович	доцент кафедри хірургії № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, к.м.н., доцент;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини і амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, Президент асоціації сімейних лікарів, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;
Маяцька Оксана Віталіївна	асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;
Милиця Микола Миколайович	завідувач кафедри хірургії з курсом проктології Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», д.м.н., професор;
Нікішаєв Володимир Іванович	завідувач відділення ендоскопічної діагностики та малоінвазивної хірургії Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ендоскопія»;
Скрипник Ігор Миколайович	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д.м.н., професор;
Степанов Юрій Миронович	директор Державної установи «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України», Віце-президент Української гастроентерологічної асоціації, д.м.н., професор;
Тамм Тамара Іванівна	завідувач кафедри хірургії та проктології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.м.н., професор;
Ткач Сергій Михайлович	професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор;

Харченко Наталія В'ячеславівна	завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія»;
Червак Ігор Миколайович	завідувач відділення гастроентерології Київської міської клінічної лікарні № 8, к.м.н., головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Гастроентерологія» Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради;
Шадрін Олег Геннадійович	завідувач відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гастроентерологія»;
Шевелюк Сергій Борисович	завідувач відділення ендоскопічної діагностики Київської міської клінічної лікарні № 18, к.м.н.;
Шипулін Вадим Петрович	професор кафедри терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія».(згідно з Наказом МОЗ України від 29.05.2014 № 196-к).

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Кузьма Галина Миколаївна	головний фахівець Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;

Шилкіна Олена
Олександрівна

начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network (Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

Рецензенти

Біляєва Ольга
Олександрівна

професор кафедри загальної та невідкладної хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, д.м.н., професор;

Шуба Неоніла
Михайлівна

професор кафедри терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, д.м.н., професор.

«Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2018 рік»

ЗМІСТ

Список скорочень

Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез даних

Хвороба Крона. Рекомендації з надання допомоги дорослим, дітям і молоді Клінічна настанова NICE 152

Введення

Особливості, характерні для дітей та молоді

Використання препаратів

Догляд за хворими

Основні пріоритети для імплементації

1. Настанова

1.1. Інформація та підтримка для пацієнтів

1.2. Досягнення ремісії при хворобі Крона

1.3. Підтримання ремісії при хворобі Крона

1.4. Підтримання ремісії при хворобі Крона після операції

1.5. Хірургічне лікування

1.6. Моніторинг остеопенії та оцінка ризику переломів

1.7. Запліднення і вагітність

2. Примітки щодо сфери застосування настанови

3. Реалізація

4. Рекомендації з досліджень

4.1. Азатиоприн

4.2. Ентеральне харчування

4.3. Лікування 5-АСК

4.4. Порівняння хірургічного та медичного лікування запалення дистального відділу клубової кишки

4.5. Інформація та підтримка для пацієнтів

5. Інші версії цієї настанови

5.1. Повна версія настанови

5.2. Маршрут пацієнта NICE

5.3. Інформація для громадськості

6. Схожі настанови NICE

6.1. Включені настанови

6.2. Інші пов'язані настанови NICE

7. Оновлення настанови

Додаток: Група з розробки настанови, Національний центр співробітництва та

команда проекту NICE

Група з розробки настанови

Національний центр клінічних рекомендацій
Команда проекту NICE
Про цю настанову

Другий Європейський доказово обґрунтований консенсус з діагностики та лікування хвороби Крона Європейської організації з хвороби Крона та коліту (ЕССО), 2009

1. Вступ.
 - 1.1. Визначення
 - 1.1.1. Активне захворювання
 - 1.1.2. Ремісія
 - 1.1.3. Ефективність лікування
 - 1.1.4. Загострення
 - 1.1.5. Раннє загострення
 - 1.1.6. Характеристика загострення
 - 1.1.7. Захворювання, рефрактерне до кортикостероїдів
 - 1.1.8. Стероїд-залежне захворювання
 - 1.1.9. Рецидив
 - 1.1.10. Морфологічний рецидив
 - 1.1.11. Клінічний рецидив
 - 1.1.12. Локалізоване захворювання
 - 1.1.13. Розповсюджена хвороба Крона.
 - 1.1.14. Новий пацієнт
 - 1.1.15. Альтернативна терапія
 - 1.1.16. Додаткові терапії
 - 1.1.17. Експертний висновок
2. Клінічний діагноз та візуалізація
 - 2.1. Клінічні характеристики ЖК
 - 2.2. Діагноз.
 - 2.2.1. Анамнез та дослідження .
 - 2.2.2. Первинні лабораторні дослідження.
 - 2.2.3. Процедури, рекомендовані для встановлення діагнозу
 - 2.3. Ступінь захворювання.
 - 2.3.1. Процедури, що рекомендовані для встановлення ступеню ЖК
 - 2.3.2. Процедури, рекомендовані для визначення ступеню утворення стриктур ЖК.
 - 2.3.3. Процедури, рекомендовані для виявлення екстрамуральних ускладнень.
 - 2.3.4. Значення гастродуоденоскопії та біопсії у пацієнта з ЖК.
 - 2.3.5. Значення капсульної ендоскопії тонкої кишки (КЕТК) та двобалонної ентероскопії (ДБЕ) при підозрі на ЖК або підтвердженій ЖК
 - 2.3.6. Процедури, що рекомендовані перед операцією
3. Гістологічний діагноз хвороби Крона.

- 3.1. Процедури для діагностики з ендоскопічними біопсіями.
 - 3.1.1. Кількість біопсій
 - 3.1.2. Поводження з біопсіями .
 - 3.2. Діагностичні характеристики
 - 3.2.1. Сукупні мікроскопічні характеристики
 - 3.2.2. Фокальне або вогнищеве запалення
 - 3.2.3. Нерегулярність крипт.
 - 3.2.4. Грануломи.
 - 3.2.5. Кількість характеристик, необхідних для діагнозу
 - 3.3. Гістологія та дисплазія–інтраепітеліальна неоплазія
 - 3.3.1. Кількість біопсій
 - 3.3.2. Мікроскопічні характеристики
 - 3.3.3. Додаткові техніки
 - 3.4. Хірургія та патологія
 - 3.5. Гістологія та активність захворювання
-
4. Класифікація хвороби Крона
 - 4.1. Загальні рекомендації
 - 4.2. Спеціальні компоненти .
 - 4.2.1. Монреальська класифікація фенотипів.
 - 4.2.2. Клінічні прогностичні фактори наступного фенотипу при діагностиці
 - 4.2.3. Класифікація за сироватковим ЦРБ та фекальними маркерами
 - 4.2.4. Кореляція між генетичними і серологічними маркерами та фенотипом
 - 4.2.5. Потреба в комплексному прогностичному показнику при діагностиці.
-
5. Медикаментозне лікування активної Хвороби Крона
 - 5.1. Лікування в залежності від локалізації та ступеню активності ЖК
 - 5.1.1. Лікування ЖК ілеоцекальної зони з низькою активністю
 - 5.1.2. Лікування ЖК ілеоцекальної зони з помірною активністю
 - 5.1.3. Лікування ЖК ілеоцекальної зони з високою активністю
 - 5.1.4. Лікування ЖК з локалізацією в товстій кишці
 - 5.1.5. Лікування поширеної ЖК з локалізацією в тонкому кишечнику
 - 5.2. Лікування ЖК стравоходу та гастродуоденальної зони
 - 5.3. Лікування в залежності від характеру перебігу ЖК
 - 5.3.1. Лікування рецидиву в порівнянні з новими випадками (вперше виявленою нелікованою ЖК)
 - 5.3.2. Лікування раннього рецидиву ЖК
 - 5.3.3. Лікування ЖК резистентної до кортикостероїдів
 - 5.4. Призначення специфічних лікувальних препаратів
 - 5.4.1. Аміносаліцилати
 - 5.4.2. Антибіотики
 - 5.4.3. Кортикостероїди
 - 5.4.4. Анти-ФНП терапія
 - 5.4.5. Інші біологічні препарати
 - 5.4.6. Тіопуріни
 - 5.4.7. Метотрексат
 - 5.4.8. Інші імуномодулятори

5.4.9. Лікувальне харчування

6. Підтримання медикаментозно індукованої ремісії
 - 6.1. Лікування пацієнтів з медикаментозно індукованою ремісією
 - 6.1.1. Загальні рекомендації
 - 6.1.2. Перший прояв локалізованої хвороби
 - 6.1.3. Рецидив локалізованої хвороби
 - 6.1.4. Лікування поширеної хвороби
 - 6.1.5. Лікування ХК залежної від кортикостероїдів
 - 6.1.6. Рецидив під час прийому азатиоприну
 - 6.1.7. Підтримуюче лікування після індукованої анти-ФНП ремісії
 - 6.1.8. Тривалість підтримуючого лікування
 - 6.2. Призначення препаратів для підтримуючого лікування при медикаментозноіндукованій ремісії
 - 6.2.1. Аміносаліцилати
 - 6.2.2. Антибіотики
 - 6.2.3. Кортикостероїди
 - 6.2.4. Тіопуріни
 - 6.2.5. Метотрексат
 - 6.2.6. Інші імуносупресанти
 - 6.2.7. Анти-ФНП агенти
 - 6.2.8. Інші біологічні методи терапії
 - 6.2.9. Дієтотерапія
 - 6.2.10. Пробіотики
 - 6.2.11. Цитаферез і аутотрансплантація стовбурових клітин
 - 6.2.12. Загальний висновок
7. Хірургічне лікування хвороби Крона
 - 7.1. Вступ
 - 7.2. Локалізоване ураження тонкого та/ або товстого кишечника
 - 7.2.1. ХК з локалізацією в клубовій кишці або ілеоцекальній зоні
 - 7.2.2. Супутній абсцес
 - 7.2.3. Стріктуропластика
 - 7.2.4. Техніка накладання анастомозу
 - 7.2.5. «Випадково виявлений» ілеїт
 - 7.2.6. Лапароскопічна резекція
 - 7.3. Ураження товстої кишки хворобою Крона
 - 7.3.1. Локалізоване ураження товстої кишки
 - 7.3.2. Багатосегментне ураження товстої кишки
 - 7.3.3. Дилатація стріктур
 - 7.3.4. Стріктуропластика товстої кишки
 - 7.3.5. Ілеоанальної анастомоз
 - 7.4. Хірургічне втручання та прийом ліків
 - 7.4.1. Хірургічне втручання після лікування анти-ФНТ агентами
 - 7.4.2. Пацієнти, які приймають кортикостероїди
 - 7.4.3. Пацієнти, які приймають тіопуріни
 - 7.5. Процедура прийняття рішень щодо хірургічного втручання

7.5.1. Хірургічне втручання як доповнюючий медикаментозну терапію фактор

7.5.2. Оцінка стану здоров'я перед хірургічним втручанням

Другий Європейський доказово обґрунтований Консенсус стосовно діагностики та лікування хвороби Крона: Окремі випадки

8. Фактори ризику, профілактика, діагностика та лікування післяопераційного рецидиву при хворобі Крона.

8.1. Епідеміологія післяопераційної хвороби Крона.

8.2. Прогнозування післяопераційного рецидиву.

8.3. Діагностика.

8.4. Медикаментозна профілактика.

8.4.1. Месалазін

8.4.2. Антибіотики

8.4.3. Тіопурини.

8.4.4. Анти-ФНП препарати.

8.4.5. Інші види терапії.

9. Діагностика та лікування хвороби Крона з утворенням фістул

9.1. Вступ.

9.2. Перианальні фістули.

9.3. Не-перианальні фістули

9.4. Діагностика перианальних фістул

9.4.1. Підхід до первинної діагностики.

9.4.2. Класифікація перианальних фістул

9.5. Лікування захворювання з утворення фістул.

9.5.1. Прості перианальні фістули.

9.5.2. Складне перианальне захворювання

9.5.3. Медикаментозне лікування.

9.5.4. Хірургічне втручання при перианальній хворобі Крона

9.5.5. Моніторинг ефективності лікування. .

9.6. Безперервне лікування перианальної хвороби Крона.

9.6.1. Погляди учасників Консенсусу .

9.6.2. Терапевтичний підхід у разі невдачі лікування інфліксімабом.

9.6.3. Хірургічне втручання у поєднанні із лікуванням інфліксімабом

9.7. Лікування хвороби Крона з утворенням не-перианальних фістул.

9.7.1. Зовнішні тонкокишкові фістули.

9.7.2. Ентеро-гінекологічні фістули

10. Хвороба Крона у дітей та підлітків: діагностика та лікування

10.1. Вступ.

10.2. Діагностика.

10.3. Лікування.

10.3.1. Загальні положення.

10.3.2. Лікування для індукції ремісії

10.3.3. Підтримуюча терапія

10.3.4. Резистентне захворювання

- 10.4. Допоміжне лікування.
- 10.5. Висновки

- 11. Ведення вагітності при хворобі Крона
 - 11.1. Фертильність при хворобі Крона.
 - 11.2. Вплив активності захворювання на перебіг та результат вагітності
 - 11.3. Вплив вагітності на перебіг ХК
 - 11.4. Спосіб розродження
 - 11.5. Операція під час вагітності.
 - 11.6. Медикаментозне лікування під час вагітності
 - 11.6.1. Аміносаліцилати під час вагітності
 - 11.6.2. Антибіотики під час вагітності
 - 11.6.3. Кортикостероїди під час вагітності
 - 11.6.4. Будесонід під час вагітності
 - 11.6.5. Тіопурины під час вагітності
 - 11.6.6. Циклоспорин під час вагітності
 - 11.6.7. Такролімус під час вагітності
 - 11.6.8. Метотрексат під час вагітності
 - 11.6.9. Анти-ФНП терапія під час вагітності.
 - 11.6.10. Талідомід під час вагітності
 - 11.6.11. Симптоматична терапія хвороби Крона при вагітності
 - 11.7. Медикаментозне лікування при годуванні груддю

- 12. Хвороба Крона та психосоматика
 - 12.1. Вступ.
 - 12.2. Психосоціальні фактори.
 - 12.3. Психологічні фактори, що впливають на перебіг хвороби Крона
 - 12.4. Відносини лікар-пацієнт, інформація та лікарська робота
 - 12.5. Оцінка якості життя, пов'язаної із здоров'ям, психологічний дистрес та надання комплексної психологічної підтримки
 - 12.6. Психотерапевтичні втручання
 - 12.6.1. Психотерапія
 - 12.6.2. Вибір психотерапевтичних методів та психо-фармацевтичних препаратів

- 13. Позакишкові прояви хвороби Крона
 - 13.1. Вступ
 - 13.2. Артропатія
 - 13.2.1. Периферійна артропатія
 - 13.2.2. Аксиальна артропатія
 - 13.2.3. Лікування артропатії, пов'язаної із хворобою Крона.
 - 13.3. Метаболічне кісткове захворювання
 - 13.4. Шкірні прояви
 - 13.4.1. Нодозна еритема (НЕ)
 - 13.4.2. Гангренозна піодермія (ГП)
 - 13.4.3. Синдром Світа
 - 13.5. Офтальмологічні прояви

- 13.6. Захворювання печінки та жовчних шляхів
- 13.7. Венозна тромбоемболія.
- 13.8. Захворювання серця та легенів.

- 14. Альтернативні терапії ХК
- 14.1. Вступ.
- 14.2. Фактори, що перешкоджають оцінці результатів
- 14.3. Визначення.
- 14.4. Використання та розповсюдженість ДАМ
- 14.5. Вибір та обґрунтування.
- 14.6. Висновки

Список літератури

Список літератури, використаної в процесі адаптації клінічної настанови

Список скорочень

АЗА	–	азатиоприн
Анти-ФНП	–	фактор некрозу пухлини, моноклональне антитіло
БНФ	–	Британський національний формуляр
ВК	–	виразковий коліт
ВТЕ	–	венозна тромбоемболія
ГКС	–	глюкокортикостероїди
ГП	–	гангренозна піодермія
ДБЕ	–	двобалонна ентероскопія
ДПА	–	дослідження під анестезією
ЕТК	–	ендоскопія тонкої кишки
ЕРГХ	–	едоскопічна ретроградна холангіографія
ЕХ	–	виключно ентеральне харчування
ЗЗК	–	запальні захворювання кишечника
ІАА	–	ілеоанальний анастомоз
ІАХК	–	індекс активності хвороби Крона
ІПШ	–	індекс потенційної шкоди
ІФК	–	інфліксімаб
КЕТК	–	капсульна ендоскопія тонкої кишки
КТ	–	компютерна томографія
ЛЕ	–	легеневі емболи
МРХГ	–	магнітно-резонансна холангіографія
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
МР	–	магнітно-резонансне дослідження
МП	–	меркаптопурин
МТТ	–	метотрексат
МЦК		мінеральна щільність кісток
НЕ	–	нодозна еритема
НСПЗЗ	–	нестероїдні протизапальні засоби
ПШП	–	позашкірні прояви
РКД	–	рандомізоване контрольоване дослідження
СПК	–	синдром подразненого кишківника
СРБ	–	c-реактивний білок
ТГВ	–	тромбоз глибоких вен
ТПМТ	–	тіопурин s-метилтрансфераза
5-АСК	–	5 аміносаліцилова кислота
ЧПНП	–	число пацієнтів на одного пролікованого
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ФТТК	–	

- ХК – хвороба Крона
- BNCF – Британський національний формуляр для дітей

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Дана клінічна настанова є адаптованим для системи охорони здоров'я України синтезом клінічних настанов:

1. Crohn's disease (CG152) Management in adults, children and young people, NICE, 2012. (Даний документ містить скорочений варіант резюме рекомендацій з ключовими рекомендаціями, що стосуються лікування дітей та підлітків з хворобою Крона. Повна версія документу знаходиться

2. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease Definitions and diagnosis, European Crohn's and Colitis Organisation 2009.

3. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management, European Crohn's and Colitis Organisation 2009.

4. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations, European Crohn's and Colitis Organisation 2009.

Дану адаптовану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело щодо вибору методу діагностичної та лікувальної тактики при хворобі Крона. Вона не призначена для застосування в якості стандарту лікування. Стандарт лікування визначається на основі усіх клінічних даних, доступних для кожного окремого випадку відповідно вдосконалення наукових знань і технологій, а також розробки моделей лікування. Виконання рекомендацій настанови не є гарантією успішного результату лікування захворювання у кожному випадку, їх також не варто інтерпретувати як такі, що включають усі відповідні методи лікування або виключають інші можливі методи лікування для досягнення результатів. Остаточне рішення щодо вибору певних клінічних процедур та плану лікування повинне бути ухвалене відповідними працівниками охорони здоров'я з урахуванням клінічних даних, отриманих у конкретного пацієнта, результатів діагностики і прийнятних методів лікування.

Розробка Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги за темою «Хвороба Крона» є надзвичайно важливим завданням, яке виконується в рамках мультидисциплінарної програми надання медичної допомоги та здійснюється на основі доказів ефективності втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання, що викладені в даній адаптованій клінічній настанові

Crohn's disease (CG152) Management in adults, children and young people, NICE, 2012

Введення

Хвороба Крона є хронічним запальним захворюванням, що вражає головним чином шлунково-кишковий тракт. У даний час, принаймні 115 тисяч чоловік у Великобританії страждають на хворобу Крона. Причини хвороби Крона широко обговорюються. Куріння і генетична схильність є двома важливими чинниками, що, ймовірно, відіграють свою роль.

Зазвичай, люди з хворобою Крона мають повторні випадки загострень, що перемежуються ремісіями або періодами менш активного захворювання. Предметом суперечки є зміни слизової оболонки кишки до або після розвитку симптомів. Лікування в основному спрямоване на полегшення симптомів, а не на одужання, а активне лікування загострення захворювання (досягнення ремісії) слід відрізняти від профілактики рецидивів (підтримання ремісії).

Варіанти лікування хвороби Крона включають медикаментозну терапію, дієтичне харчування, відмову від куріння, а у випадку важкого або хронічного активного захворювання - хірургічні втручання.

Головними завданнями лікування є зменшення симптомів та збереження або поліпшення якості життя, зводячи до мінімуму токсичність, пов'язану з прийомом ліків як у короткостроковій, так і у довгостроковій перспективі. Лікування глюкокортикостероїдами (ГКС), 5-аміносаліцилатами (5-АСК), антибіотиками, імуносупресивними препаратами та альфа інгібіторами фактору некрозу пухлини (ФНП) у даний час вважаються варіантами лікування хвороби Крона. Ентеральне харчування також широко використовується в якості першої лінії терапії у дітей та молодих людей, для сприяти їх правильному росту та розвитку, але у дорослих воно використовується рідше. У 50-80% людей з хворобою Крона, можливо, буде потрібна операція, направлена на ліквідацію стриктур, що викликають симптоми обструкції, інші ускладнення (такі як свищі, перфорації) або при неефективності медикаментозної терапії.

Коментар робочої групи: кількість хворих, що страждає на хворобу Крона в Україні, достеменно невідома, оскільки не створено реєстру. Існуюча системи статистичного кодування хвороб не дозволяє відрізнити різні нозологічні форми захворювань кишечника. На думку експертів орієнтовна кількість пацієнтів з ХК в Україні складає 13 800 (30,33 на 100 000 населення), з них пацієнтів з середнім та важким ступенем активності – 6,6 тис (48%).

Особливості, характерні для дітей та молоді

Приблизно третина пацієнтів з хворобою Крона діагностуються у віці до 21 року, але досліджень щодо лікування дітей і молоді недостатньо. Дитяча практика часто ґрунтується на екстраполяції досліджень у дорослих і у цій настанові усі рекомендації відносяться до дорослих, дітей та молоді, якщо не вказано інше.

Досягнення та підтримання ремісії, а також оптимізація харчування і

розвитку можуть звести до мінімуму психологічні проблеми та можливі побічні ефекти лікування. Це має фундаментальне значення у запровадженні найкращої практики для усіх людей з хворобою Крона, незалежно від їхнього віку.

Використання препаратів

Розробники настанови вважають, що лікарі будуть використовувати інструкцію препарату для обґрунтування рішень щодо лікування окремих пацієнтів. Оскільки рекомендації охоплюють лікування дітей (а для багатьох препаратів лікування дітей непередбачено), розробники настанови вважають, що лікарі будуть звертатися за допомогою до поточної он-лайн-версії Британського національного формуляру для дітей.

Ця настанова рекомендує деякі препарати для показань, що не мають дозволу у Великій Британії на дату публікації, якщо є вагомі докази на підтримку такого використання. Лікар має дотримуватись відповідної професійної настанови, приймаючи на себе повну відповідальність за рішення. Інформована згода має бути отримана і документально затверджена. Див. GMC «Належна практика у призначенні ліків - Керівництво для лікарів» для отримання додаткової інформації. Там, де були зроблені рекомендації з використання лікарських засобів за межами їх ліцензованих показань («не за прямим призначенням»), ці препарати позначені виноскою у рекомендаціях.

Коментар робочої групи В Україні усі зареєстровані лікарські засоби призначаються виключно згідно з інструкцією для їх медичного застосування, затвердженою МОЗ України.

Догляд за хворими

Ця настанова пропонує рекомендації з найкращої практики з догляду за дорослими, дітьми та молоддю з хворобою Крона.

Лікування та догляд повинні враховувати потреби та особливості пацієнтів. Люди з хворобою Крона повинні мати можливість приймати обґрунтовані рішення щодо їх догляду та лікування у партнерстві з лікарями. Якщо пацієнти не мають можливості приймати рішення, медичні працівники повинні слідувати Положенню про згоду Департаменту охорони здоров'я та Кодексу з практики, який супроводжує Закон про розумові здібності. В Уельсі, медичні працівники повинні дотримуватись Положення про згоду уряду Уельсу. Якщо пацієнту менше 16 років, фахівці охорони здоров'я повинні дотримуватись рекомендацій, наведених у Положенні для отримання згоди при роботі з дітьми, Департаменту охорони здоров'я.

Гарний зв'язок між медичними працівниками та пацієнтами має важливе значення. Це має бути підтримано на основі надання письмової інформації відповідно до потреб пацієнта. Інформація щодо лікування та догляд, що отримують пацієнти, повинні бути етичними. Вони також повинні бути доступними для людей з додатковими потребами, такими як фізичні, сенсорні вади, а також людей, які не розуміють англійську, членам їх сімей та особам, які здійснюють догляд, також має бути надана необхідна інформація.

Лікування молодих людей у період переходу їх від служб з надання медичної допомоги дітям до служб з надання медичної допомоги дорослим повинно плануватися і здійснюватися відповідно до рекомендацій з найкращої практики, описаних в документі Департаменту охорони здоров'я «Перехідний період: права як зробити все правильно для молодих людей».

Фахівці з охорони здоров'я дітей та дорослих повинні працювати спільно, для забезпечення якісних послуг для молодих людей з хворобою Крона. Діагностика та лікування мають бути переглянуті протягом перехідного процесу, та має бути вказано відповідального лікаря, для забезпечення безперервності допомоги.

Основні пріоритети для імплементації

Наступні рекомендації були визначені як пріоритетні для реалізації.

Переконайтеся, що інформація та поради про хворобу Крона:

- відповідають віку пацієнта
- мають відповідний пізнавальний та освітній рівень,
- відповідають культурним та мовним потребам місцевого співтовариства.

Обговоріть варіанти лікування та моніторингу з особою з хворобою Крона та, за необхідності, з її батьками або опікунами. Застосуйте принципи, викладені у документі «Досвід пацієнтів зі служб NHS з надання медичної допомоги дорослим» (Клінічні рекомендації NICE 138).

Надайте особам з хворобою Крона та/або їх батькам чи опікунам, за необхідності, додаткову інформацію щодо:

- можливої затримки росту та статевого дозрівання у дітей,
- дієти та харчування,
- народжуваності та статевого стосунків,
- тривалого прогнозу,
- побічних ефектів при лікуванні,
- ризику виникнення раку,
- хірургічного лікування.
- догляду за молодими людьми у перехідному віці,
- контактних даних для груп підтримки.

Щоб впоратися з будь-яким занепокоєнням з приводу захворювання та його лікування, у тому числі з приводу зовнішнього вигляду, життя з хронічним захворюванням та відвідування школи або закладу вищої освіти, надайте міждисциплінарну підтримку відповідно до віку для дорослих, дітей та молоді (або їх батькам та вихователям).

Перш ніж пропонувати азатіоприн або меркаптопурин [1], проведіть оцінку тіопурин s-метилтрансферази (ТПМТ). Не пропонуйте азатіоприн або меркаптопурин, якщо активність ТПМТ є недостатньою (низькою або відсутньою). Розгляньте азатіоприн або меркаптопурин у меншій дозі, якщо активність ТПМТ нижче норми, але не відсутня (відповідно до еталонних значень місцевої лабораторії).

Спостерігайте за впливом азатіоприну, меркаптопурину і метотрексату [2],[3],

як рекомендовано в поточній он-лайн версії Британського національного формуляру (БНФ) [4] або Британського національного формуляру для дітей (BNCF). Спостерігайте за нейтропенією у пацієнтів, які приймали азатіоприн або меркаптопурин, навіть якщо вони мають нормальну активність ТПМТ.

Коментар робочої групи: станом на 01.12.2015 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою та Меркаптопурин в Україні не зареєстровані.

Переконайтеся, що наявні задокументовані місцеві процедури (включаючи аудит) для дорослих, дітей і молоді, які отримують лікування і потребують моніторингу безпеки. Якщо необхідно, призначте одного з працівників слідкувати за аномальними результатами та спілкуватися з лікарями та людьми, пацієнтами з хворобою Крона, або членами їх сімей або опікунами.

За необхідності, обговоріть з пацієнтами з хворобою Крона або їх батьками чи опікунами можливості ведення їх хвороби, особливо якщо вона знаходиться у стадії ремісії, включаючи лікування чи його відсутність. Обговорення повинно включати ризик запальних загострень (з і без лікування) та можливі побічні ефекти медикаментозної терапії. Занотуйте скарги хворих у своїх примітках.

Не пропонуйте звичайні глюкокортикостероїдні препарати або будесонід для підтримання ремісії.

[1] Хоча у клінічній практиці Великобританії поширено використання наступних препаратів, на момент публікації (жовтень 2012) азатіоприн і меркаптопурин не мали дозволу на продаж у Великобританії за цими показами. Лікар має дотримуватись відповідних професійних рекомендацій, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода має бути отримана і документально затверджена. Див. «Належна практика в призначенні ліків - Керівництво для лікарів» для отримання додаткової інформації.

[2] Хоча у клінічній практиці Великобританії поширено використання наступних препаратів, на момент публікації (жовтень 2012) азатіоприн, меркаптопурин і метотрексат не мали дозволу на продаж у Великобританії за цими показами. Лікар має дотримуватись відповідних професійних рекомендацій, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода має бути отримана і документально затверджена. Див GMC «Належна практика в призначенні ліків - Керівництво для лікарів» для отримання додаткової інформації.

[3] Дотримуйтесь попереджень БНФ/BNFC щодо призначення метотрексату.

[4] Поради з моніторингу імунодепресантів можуть бути знайдені в поточній он-лайн-версії БНФ/BNFC. Слід консультиватися з розділом «Гастроентерологія» та іншими відповідними розділами.

Коментар робочої групи: усі лікарські засоби, що зареєстровані в Україні застосовуються лише згідно з інструкцією для їх медичного застосування, затвердженою МОЗ України.

1. Настанова

Наступна настанова ґрунтується на найкращих наявних фактичних даних. Повна редакція рекомендацій надає докладні відомості щодо методів та доказів, що використовуються для їх розробки.

Усі рекомендації відносяться до дорослих, дітей та молоді, якщо не вказано інше. У цій настанові термін «дорослі» використовується для опису осіб, старших 18 років, «діти» для осіб у віці до 11 років. Термін «молодь» описує осіб у віці з 12 до 17 років.

1.1. Інформація та підтримка для пацієнтів

1.1.1. Переконайтеся, що інформація та поради про хворобу Крона:

- відповідають віку хворого,
- мають відповідний рівень пізнавальності та грамотності,
- відповідають культурним та мовним потребам місцевого співтовариства.

1.1.2. Обговоріть варіанти лікування та моніторингу з особою з хворобою Крона та, за необхідності, з її батьками або опікунами. Застосуйте принципи, викладені у документі «Досвід пацієнтів зі служб NHS з надання медичної допомоги дорослим» (Клінічні рекомендації NICE 138).

1.1.3. Обговоріть можливий характер, частоту і тяжкість побічних ефектів медикаментозної терапії [5] з пацієнтами з хворобою Крона і, якщо необхідно, з їх батьками чи опікунами.

1.1.4. Надайте особам з хворобою Крона та/або їх батькам чи опікунам, за необхідності, додаткову інформацію, поради та відповідні настанови NICE щодо:

- відмови від куріння,
- досвіду пацієнтів з хворобою Крона,
- дотримання лікування,
- народжуваності.

Див. відповідні настанови NICE.

1.1.5. Надайте особам з хворобою Крона та/або їх батькам чи опікунам, за необхідності, додаткову інформацію щодо:

- можливої затримки росту та статевого дозрівання у дітей і молоді,
- дієти та харчування,
- народжуваності та статевих стосунків,
- тривалого прогнозу,
- ризику виникнення побічних ефектів,
- ризику виникнення раку.
- хірургічного лікування
- догляду за молоддю у перехідному віці,
- служби та контактних даних для груп підтримки.

1.1.6. Щоб впоратися з будь-яким занепокоєнням з приводу захворювання та його лікування, у тому числі з приводу зовнішнього вигляду, життя з хронічним захворюванням та відвідування школи або закладу вищої освіти, надайте міждисциплінарну підтримку відповідно до віку для дорослих, дітей та молоді (або їх батькам та вихователям).

Коментар робочої групи: В Україні для пацієнтів та їх батьків розроблені

Пам'ятки для пацієнта, де міститься уся необхідна інформація щодо даного захворювання, усіх методів його лікування, профілактики рецидивів та ускладнень, роз'яснено необхідність регулярних обстежень та диспансерного спостереження.

1.2. Досягнення ремісії при хворобі Крона

Монотерапія

1.2.1. Запропонуйте монотерапію із звичайними ГКС (преднізолон, метилпреднізолон або внутрішньовенно гідрокортизон) для досягнення ремісії у хворих з першим загостренням або одним запальним загостренням хвороби Крона на рік.

1.2.2. Розгляньте ентеральне харчування в якості альтернативи звичайним ГКС для досягнення ремісії у наступних груп пацієнтів: - діти, щодо яких є побоювання з приводу росту та розвитку або виникнення побічних ефектів від прийому ліків, та - молоді люди, у яких є побоювання з приводу свого росту та розвитку.

1.2.3. У хворих з локалізацією захворювання у дистальному відділі клубової кишки, ілеоцекального відділу або правобічного відділу товстої кишки [6] і які відмовляються, не можуть переносити або яким протипоказане лікування звичайними ГКС, розгляньте призначення будесоніду [7] при першому загостренні або при одному запальному загостренні на рік. Поясніть, що будесонід є менш ефективним, ніж звичайний ГКС, але може мати менше побічних ефектів.

1.2.4. У хворих, які відмовляються, не можуть переносити або яким протипоказане лікування ГКС, розгляньте призначення 5-аміносаліцилату (5-АСК) для лікування [8] при першому загостренні або одному запальному загостренні на рік. Поясніть, що 5-АСК є менш ефективним, ніж звичайний ГКС або будесонід, але може мати менше побічних ефектів, ніж звичайний ГКС.

1.2.5. Не пропонуйте будесонід або 5-АСК при важких загостреннях хвороби.

1.2.6. Не пропонуйте азатіоприн, меркаптопурин або метотрексат в якості монотерапії для досягнення ремісії.

Коментар робочої групи: станом на 01.12.2015 в Україні з фармакотерапевтичної групи похідних 5-аміносаліцилової кислоти зареєстровані лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами Сульфасалазин та Месалазин. Показання для призначення, вікові групи пацієнтів та дозування препаратів визначені у інструкціях для їх медичного застосування, затверджених МОЗ України..

Додаткова терапія

1.2.7. Спробуйте додати азатіоприн або меркаптопурин [9] до лікування звичайним ГКС або будесонідом [7], щоб досягти ремісії хвороби Крона, якщо: - є два або більше запальних загострень на рік, або - доза ГКС не може бути поступово знижена.

1.2.8. Перш ніж пропонувати азатіоприн або меркаптопурин [9], проведіть оцінку тіопурин S-метилтрансферази (ТПМТ). Не пропонуйте азатіоприн або меркаптопурин, якщо активність ТПМТ є недостатньою (низькою або відсутньою). Розгляньте азатіоприн або меркаптопурин у меншій дозі, якщо активність ТПМТ нижче норми, але не відсутня (відповідно до еталонних значень місцевої лабораторії).

1.2.9. Розгляньте додавання метотрексату [10],[11] зі звичайним ГКС або будесонідом [7], для досягнення ремісії у людей, які не можуть переносити азатіоприн або меркаптопурин, або у яких активність ТПМТ є недостатньою, якщо: - є два або більше запальних загострень на рік, або - доза ГКС не може бути поступово знижена.

1.2.10. Спостерігайте за впливом азатіоприну, меркаптопурину [9] і метотрексату [10],[11], як рекомендовано в поточній он-лайн версії Британського національного формуляру (БНФ) [12] або Британського національного формуляру для дітей (BNCF). Спостерігайте за нейтропенією у пацієнтів, які приймали азатіоприн або меркаптопурин, навіть якщо вони мають нормальну активність ТПМТ.

1.2.11. Переконайтеся, що наявні задокументовані місцеві процедури (включаючи аудит) для дорослих, дітей і молоді, які отримують лікування і потребують моніторингу безпеки. Якщо необхідно, призначте одного з працівників слідкувати за аномальними результатами та спілкуватися з лікарями та пацієнтами, хворими на хворобу Крона, або членами їх сімей або опікунами.

Інфліксимаб і адалімумаб

Рекомендації в наступному розділі взяті з документу «Інфліксимаб і адалімумаб для лікування хвороби Крона» (Звіт з оцінки технології NICE 187).

1.2.12. Інфліксимаб та адалімумаб, в межах своїх ліцензійних показань, рекомендуються як варіант лікування для дорослих з тяжкою хворобою Крона (див 1.2.17), які не відповіли на звичайну терапію (у тому числі лікування імуносупресорами і/або кортикостероїдами), або які не переносять або мають протипоказання до звичайної терапії. Інфліксимаб або адалімумаб повинні надаватися у наміченому курсі лікування при неефективному лікуванні (в тому числі за необхідності хірургічного втручання) або протягом 12 місяців після початку лікування, залежно від того, що настане раніше. Стан пацієнтів повинен бути оцінений повторно (див. 1.2.15), щоб визначити, чи лікування досі є клінічно доречним.

1.2.13. Лікування, як описано у пункті 1.2.12, як правило, повинне починатися з менш коштовного препарату (з урахуванням витрат на адміністрування ліків, необхідної дози і ціни продукту на дозу). Через різні методи введення та схеми лікування для окремих пацієнтів, можливо будуть потрібні зміни.

1.2.14. Інфліксимаб в межах своїх ліцензійних показань рекомендується в якості варіанту лікування для людей з активною хворобою Крона з норичцями, які не відповіли на звичайну терапію (у тому числі лікування антибіотиками, імуносупресивними препаратами та дренажу) або які не переносять або мають

протипоказання до традиційної терапії. Інфліксимаб повинен надаватися у наміченому курсі лікування до неефективного лікування (в тому числі за необхідності хірургічного втручання) або протягом 12 місяців після початку лікування, залежно від того, що настане раніше. Стан пацієнтів повинен бути оцінений повторно (див 1.2.15), щоб визначити, чи лікування досі є клінічно доречним.

1.2.15. Подальше лікування інфліксимабом або адалімумабом (див 1.2.12 і 1.2.14) має проводитися, якщо є явні докази триваючої активної хвороби, що засновані на клінічних симптомах, аналізі біологічних маркерів, у тому числі за необхідності ендоскопії. Фахівці повинні обговорити з пацієнтами ризики та переваги продовження лікування та розглянути пробну відмову від лікування для усіх пацієнтів, які перебувають у стабільній клінічній ремісії. Стан пацієнтів, які продовжують лікування інфліксимабом або адалімумабом, повинен бути переоцінений принаймні кожні 12 місяців, щоб визначити, чи є продовження лікування клінічно доцільним. Пацієнти, у яких захворювання дало рецидив після припинення лікування, повинні мати можливість почати це лікування знову.

1.2.16. Інфліксимаб, в межах своїх ліцензійних показань, рекомендується для лікування дітей у віці 6-17 років з тяжкою фазою активної хвороби Крона, які не відповіли на звичайну терапію (включаючи кортикостероїди, імуномодулятори та первинну дієтотерапію). Це стосується також тих, хто має протипоказання до звичайної терапії або її не переносить. Необхідність продовження лікування слід переглядати, як мінімум, кожні 12 місяців.

1.2.17. Цими рекомендаціями хвороба Крона у важкій, активній стадії визначається як дуже поганий загальний стан здоров'я і наявність одного або більше симптомів, таких як втрата ваги, гарячка, сильний біль у животі і, як правило, часті (3-4 і більше) випорожнення за добу. У хворих з важкою активною хворобою Крона може розвиватися або не розвиватися нова нориця або можуть з'являтися прояви захворювання поза кишковим трактом. Це клінічне визначення, як правило, відповідає індексу активності захворювання Крона (CAAI) 300 або більше або індексу Харві-Бредшоу від 8 до 9 або вище.

1.2.18. При використанні CAAI та індексу Харві-Бредшоу медичні працівники повинні брати до уваги будь-які фізичні, сенсорні труднощі спілкування, які можуть вплинути на результати, і вносити будь-які зміни, які вони вважають доцільними.

1.2.19. Лікування інфліксимабом або адалімумабом повинне бути розглянуте лікарями, які мають досвід лікування хвороби Крона інгібіторами ФНП.

Коментар робочої групи: в Україні показання до застосування лікарських засобів з міжнародними непатентованими назвами Інфліксимаб та Адалімумаб визначені у інструкціях для медичного застосування, затверджених МОЗ України.

1.3. Підтримання ремісії при хворобі Крона

1.3.1. За необхідності обговоріть з пацієнтами з хворобою Крона або їх батьками чи

опікунами можливості ведення їх хвороби, особливо якщо вона знаходиться в стадії ремісії, включаючи лікування чи його відсутність. Обговорення повинно включати ризик запальних загострень (з/без лікування) та можливі побічні ефекти медикаментозної терапії. Занотуйте скарги хворих у своїх примітках.

1.3.2. Запропонуйте проведення колоноскопії відповідно до документу «Проведення колоноскопії з метою профілактики колоректального раку у людей з неспецифічним виразковим колітом, хворобою Крона або аденомою» (Клінічна настанова NICE 118).

Подальше спостереження після ремісії для тих, хто обирає не отримувати підтримуючу терапію

1.3.3. Якщо люди вирішують не отримувати підтримуючу терапію:

- у разі потреби обговоріть і узгодьте з ними та/або їх батьками чи опікунами плани щодо подальшого спостереження, у тому числі частоту медичного спостереження і те, де вони повинні спостерігатися.
- переконайтеся, що вони знають, які симптоми супроводжують виникнення рецидиву, та спонукайте їх до консультації з лікуючим лікарем (найчастіше помітна втрата ваги, болі в животі, діарея, загальне погіршення самопочуття)
- переконайтеся, що вони знають, як отримати медичну допомогу, при виникненні рецидиву.
- обговоріть шкідливість куріння.

Підтримуюча терапія для тих, хто обирає цей варіант

1.3.4. Запропонуйте азатіоприн або меркаптопурин [9] у якості монотерапії для підтримання ремісії, якщо вони раніше використовувалися, для її досягнення, разом зі звичайним ГКС або будесонідом.

1.3.5. Розгляньте азатіоприн або меркаптопурин [9] для підтримання ремісії у людей, які раніше не отримували ці препарати (зокрема у хворих з несприятливими прогностичними факторами, такими як розвиток у ранньому віці періанального загострення, важкі загострення с астматичним компонентом).

1.3.6. Розгляньте метотрексат [10], [11] для підтримання ремісії лише у людей, які:

- потребували призначення метотрексату для підтримання ремісії,
- отримували, але не переносили азатіоприн або меркаптопурин для підтримання ремісії,
- мають протипоказання (наприклад, дефіцит або відсутня активність ТРМТ, або попередні епізоди панкреатиту).

1.3.7. Не пропонуйте звичайні глюкокортикостероїдні препарати або будесонід для підтримання ремісії.

У розділі 1.2.10. і 1.2.11. наведені рекомендації з моніторингу застосування азатіоприну, меркаптопурину і метотрексату.

У розділі 1.2.15. наведені рекомендації щодо продовження вживання інфліксімабу або адаліумабу в період ремісії.

1.4. Підтримання ремісії при хворобі Крона після операції

1.4.1. Розгляньте азатиоприн або меркаптопурин [9] для підтримання ремісії після операції у людей з несприятливими прогностичними факторами, такими як:

- при операції виконано більше однієї резекції;
- захворювання ускладнене або виснажуюче (наприклад, абсцес, залучення суміжних структур, наявність норичь).

1.4.2. Розгляньте лікування 5-АСК [8] для підтримання ремісії після операції.

1.4.3. Не пропонуйте будесонід або ентеральне харчування для підтримання ремісії після операції.

1.5. Хірургічне лікування

Хвороба Крона, обмежена дистальною ділянкою клубової кишки

1.5.1. Розгляньте операцію в якості альтернативи лікуванню на ранніх стадіях захворювання у людей, чия хвороба обмежується дистальним відділом клубової кишки, беручи до уваги наступне:

- вигоди та ризику лікування та хірургічного втручання,
- ризик рецидиву після операції [13],
- індивідуальні переваги та будь-які особисті чи культурні міркування.

Запишіть скарги та погляди людини у своїх примітках.

1.5.2. Розгляньте операцію на ранніх стадіях захворювання до або на початку статевого дозрівання у дітей і молоді, чия хвороба обмежується дистальним відділом клубової кишки і які мають:

- уповільнення росту, незважаючи на оптимальне лікування хвороби;
- резистентне захворювання.

За необхідності, обговоріть варіанти лікування багатопрофільною командою фахівців з батьками або опікунами особи і, за необхідності, дитиною або молодою людиною.

Лікування стриктур

1.5.3. Розгляньте швидку та пряму балонну дилатацію у людей з однією стриктурою шляхом колоноскопії.

1.5.4. Обговоріть переваги та ризику хірургічних втручань і балонної дилатації [14] для лікування стриктур з:

- пацієнтом з хворобою Крона та/або його батьками або опікунами,
- хірургом,
- гастроентерологом.

1.5.5. Візьміть до уваги наступні фактори при оцінці можливостей для лікуванні стриктур:

- чи медичне лікування є оптимальним,
- кількість і ступінь попередніх резекцій,
- швидкість виникнення минулого рецидиву (за необхідності),
- потенціал для подальшої резекції,
- можливість виникнення синдрому короткої кишки,

- переваги людини, пацієнта і те, наскільки його культурний рівень та спосіб життя можуть вплинути на лікування.

1.5.6. Переконайтеся, що абдомінальна хірургія може усунути ускладнення або неефективність балонної дилатації.

1.6. Моніторинг остеопенії та оцінка ризику переломів

Зверніться до клінічних рекомендацій NICE «Остеопороз: оцінка ризику переломів (Клінічна настанова NICE 146) щодо оцінки ризику переломів у дорослих. Хвороба Крона є причиною вторинного остеопорозу.

1.6.1. Не здійснюйте регулярний моніторинг змін мінеральної щільності кісткової тканини у дітей та молодих людей.

1.6.2. Розгляньте моніторинг змін у мінеральної щільності кісткової тканини у дітей та молодих людей з факторами ризику, такими як низький індекс маси тіла (ІМТ), переломи при травмах або прийом чи повторне використання ГКС.

1.7. Запліднення і вагітність

1.7.1. Надайте інформацію щодо можливих наслідків хвороби Крона при вагітності, у тому числі потенційні ризики та переваги лікування і можливі наслідки хвороби Крона для фертильності.

1.7.2. Забезпечте ефективну комунікацію та обмін інформацією фахівців різних спеціальностей (наприклад лікарів первинної допомоги, акушерів та гастроентерологів) для опіки над вагітними жінками з хворобою Крона.

[5] Додатки L і M повної версії настанови містять дані спостережень за ускладненнями, пов'язаними з лікуванням імунодепресантами та 5-АСК.

[6] Див. рекомендації 1.5.1 і 1.5.2 для визначення того, коли розглядати оперативне втручання на ранніх стадіях захворювання для людей, чия хвороба обмежується дистальним відділом клубової кишки.

[7] Хоча у клінічній практиці Великобританії поширено використання наступного препарату, на момент публікації (жовтень 2012 року) будесонід не мав дозволу на продаж у Великобританії для використання у дітей та молоді. Лікар має дотримуватись відповідних професійних рекомендацій, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода має бути отримана і документально затверджена. Див. «Належна практика у призначенні ліків - Керівництво для лікарів» для отримання додаткової інформації.

[8] Хоча у клінічній практиці Великобританії поширено використання наступних препаратів, на момент публікації (жовтень 2012) месалазин, олсалазин і бальсаразид не мали дозволу на продаж у Великобританії за цими показами. Лікар має дотримуватись відповідних професійних рекомендацій, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода має бути отримана і документально затверджена. Див. «Належна практика в призначенні ліків -

Керівництво для лікарів» для отримання додаткової інформації.

Коментар робочої групи: станом на 01.12.2015 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами Олсалазин і Бальсаразид в Україні не зареєстровані.

[9] Хоча у клінічній практиці Великобританії поширено використання наступних препаратів, на момент публікації (жовтень 2012) азатіоприн і меркаптопурин не мали дозволу на продаж у Великобританії за цими показами. Лікар має дотримуватись відповідних професійних рекомендацій, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода має бути отримана і документально затверджена. Див. «Належна практика в призначенні ліків - Керівництво для лікарів» для отримання додаткової інформації.

[10] Хоча у клінічній практиці Великобританії поширено використання наступного препарату, на момент публікації (жовтень 2012) метотрексат не мав дозволу на продаж у Великобританії за цими показами. Лікар має дотримуватись відповідних професійних рекомендацій, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода має бути отримана і документально затверджена. Див. «Належна практика в призначенні ліків - Керівництво для лікарів» для отримання додаткової інформації.

[11] Дотримуйтеся попереджень БНФ/BNFC щодо призначення метотрексату.

[12] Поради з моніторингу імунодепресантів можуть бути знайдені в поточній версії БНФ/BNFC. Слід консультиватися з розділом «Гастроентерологія» та іншими відповідними розділами.

[13] Додаток N повної версії настанови містить спостережні дані щодо частоти рецидивів після операції.

[14] Додаток O повної версії настанови містить спостережні дані щодо ефективності, безпечності, якості життя і часу виникнення рецидиву при балонній дилатації та проведенні хірургічного лікування.

2. Примітки щодо сфери застосування настанови

Настанови NICE розроблені відповідно до сфери, що визначає, що буде, а що не буде висвітлено у настанові.

Як була розроблена ця настанова

NICE доручив Національному клінічному центру з розробки настанов розробити цю настанову. У Центрі була створена Робоча група з розробки (див. додаток A), яка розглянула докази і розробила рекомендації. Для отримання більш детальної інформації щодо NICE, звертайтеся на сайт NICE. У вільному доступі є посібник «Як розробляються клінічні настанови NICE: Огляд для зацікавлених

сторін, громадськості та NHS».

3. Реалізація

NICE розробив інструменти, для допомоги організаціям у запровадженні даних рекомендацій.

4. Рекомендації з досліджень

Група з розробки настанови розробила наступні рекомендації для досліджень на основі розгляду доказів, для поліпшення рекомендації NICE з догляду за пацієнтами у майбутньому.

4.1. Азатиоприн

Чи поліпшує додавання азатиоприну до лікування ГКС в момент постановки діагнозу. Довгострокові результати у порівнянні з лише лікуванням ГКС для пацієнтів з хворобою Крона?

Чому це важливо

Хвороба Крона - це рецидивуюче захворювання зі значним запальним компонентом на його ранніх стадіях, а також збільшенням фіброзних, стенозуючих та перфоративних ускладнень на його пізніших стадіях. Основа лікування загострень: втручання під час запального процесу що може вплинути на прогресування захворювання, у той час, мають ігноруватися при цьому побічні ефектів від ГКС терапії. Дорослі та діти з першим проявом хвороби Крона при ремісії будуть рандомізовані для отримання азатиоприну або плацебо для запобігання рецидиву після первинного лікування ГКС. Первинними кінцевими точками оцінки ефективності будуть показники якості життя і підтримуюча ремісія без ГКС, виміряна індексом CDAI. Вторинними кінцевими точками будуть загоєння слизових оболонок при проведенні ендоскопії, наявність госпіталізацій, побічних ефектів, хірургічного лікування. Відповідні витрати на охорону здоров'я також повинні бути оцінені, для отримання даних для моделі рентабельності. Спостереження за пацієнтами має тривати не менше 2-х років, а в ідеалі 5 років.

4.2. Ентеральне харчування

Які переваги, ризики та економічна ефективність ентерального харчування у порівнянні з медикаментозним лікуванням дорослих і дітей?

Чому це важливо

Попередні дослідження у дорослих з хворобою Крона свідчать про те, що лікування ГКС більш ефективно для досягнення ремісії, ніж ентеральне харчування, але деякі невеликі дослідження у дітей свідчать, що загоєння слизових оболонок може бути кращим після лікування ентеральним харчуванням. У клінічній практиці ентеральне харчування часто використовується, для уникнення побічних ефектів лікування глюкокортикостероїдами у дітей. Існує незначна кількість інформації щодо відносного впливу на якість життя, щільність кісткової тканини та ефективності витрат. У дітей і дорослих із запальним загостренням хвороби Крона повинні проводитися рандомізовані контрольовані дослідження, для порівняння ефекту від ентерального харчування та медикаментозного лікування, а також вплив на темпи росту та розвитку у дітей. Загоєння слизових

оболонок також може бути оцінене у підгрупі учасників. Недоцільно та неетично проводити рандомізоване контрольоване дослідження ентимального харчування в порівнянні з плацебо.

4.3. Лікування 5-АСК

Чи лікування месалазином більш клінічно і економічно ефективно після успішної медикаментозної ремісії хвороби Крона товстої кишки, порівняно з відсутністю лікування?

Чому це важливо

Докази для використання цієї групи препаратів для підтримання ремісії при хворобі Крона недостатні і, зокрема, обмежені. Тому можливо, що це може бути економічно ефективно лікування для підтримання ремісії при обмеженій токсичності. Його використання в таких умовах може бути пов'язане з більш високими показниками успішного підтримання ремісії захворювання, зменшенням потреби в ескалації терапії, підвищенням якості життя і більш низькими рівнями госпіталізації та хірургічних втручань. Випробування цього лікування необхідне в усіх вікових групах (дітей, молоді та дорослих). Лікування звичайними ГКС буде пропонуватися для досягнення ремісії при першому загостренні хвороби Крона. Пацієнти будуть обиратися з ХК у стадії ремісії без прийому ГКС і будуть рандомізовані для отримання месалазину або плацебо для подальшого підтримання ремісії. Первинними кінцевими точками оцінки ефективності будуть показники якості життя і триваюча ремісія без ГКС, виміряна індексом CDAI (індекс активності хвороби Крона (ІАХК)). Вторинними кінцевими точками будуть загоєння слизових оболонок при проведенні ендоскопії, проведення терапії азатиоприном або біологічними препаратами, частота побічних ефектів, госпіталізація та хірургічні втручання. Спостереження за пацієнтами повинно тривати не менше 12-ти місяців, але в ідеалі 24-36 місяців.

4.4. Порівняння хірургічного та консервативного лікування запалення дистального відділу клубової кишки

Як впливає на якість життя медикаментозне лікування (проведення імуносупресивної або біологічної терапії) у порівнянні з ранніми операціями при хворобі Крона, що обмежується запаленням дистального відділу клубової кишки?

Чому це важливо

Пацієнти з хворобою Крона, що обмежена запаленням дистального відділу клубової кишки, зазвичай, отримують медикаментозне лікування. При виникненні рецидиву є можливість подальшого консервативного лікування або проведення оперативного втручання. Ризик проведення повторних операцій у подальшому досить високий, і більшість пацієнтів з хворобою Крона, незважаючи на медикаментозне лікування, потребують хірургічного втручання. Немає порівняльних досліджень, які б показували вплив на якість життя, довгострокові результати цього методу лікування. У даний час в Голландії проводиться мультицентрове дослідження, у якому пацієнти з ХК, обмеженою запаленням

дистального відділу клубової кишки, рандомізовані для лікування біологічними препаратами або проведення лапароскопічної резекції, якщо попередня терапія неефективна. Подібне дослідження проводиться у Великобританії, де також розглядається ефективність азатиоприну у якості опції консервативного лікування.

4.5. Інформація та підтримка для пацієнтів

Яка інформація потрібна пацієнтам з хворобою Крона, за визначенням людей з певними потребами, і чи може вивчення та підтримка цих потреб привести до досягнення більш якісних клінічних результатів?

Чому це важливо

Хвороба Крона є хронічним станом, який чинить істотний вплив на усі аспекти життя. Розробка освітньої програми підтримки може істотно знизити вартість лікування та соціальні наслідки хвороби. Повинні бути проведені подальші дослідження, для визначення потреби в інформації та підтримці для людей з хворобою Крона. Слід використовувати якісні методи для виявлення проблем людей з цим захворюванням, що дозволять краще вирішувати ці проблеми. Метод Delphi буде гарантувати належне професійне розуміння цих потреб. На основі цієї роботи буде проведено рандомізоване контрольоване дослідження, призначене для вивчення впливу програми на стан здоров'я пацієнта, у тому числі частоту рецидивів та необхідність хірургічного втручання, а також питання якості життя.

5. Інші версії цієї настанови

5.1. Повна версія настанови

Повна версія настанови «Хвороба Крона. Рекомендації з надання допомоги дорослим, дітям і молоді» містить детальну інформацію щодо методів та доказів, що використовуються для розробки настанови. Вона видається Національним клінічним центром з розробки настанов.

5.2. Маршрут пацієнта NICE

Рекомендації з даної настанови були включені до маршруту пацієнта NICE.

5.3. Інформація для громадськості

Резюме рекомендацій доступне для громадськості. Ми рекомендуємо NHS та іншим організаціям використовувати цей текст у власних потребах як інформацію щодо хвороби Крона.

6. Схожі настанови NICE

6.1. Включені настанови

Ця настанова включає наступні рекомендації NICE:

Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease. NICE technology appraisal guidance 187 (2010).

6.2. Інші пов'язані настанови NICE

Опубліковані:

- Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. NICE clinical guideline 146 (2012).
- Patient experience in adult NHS services. NICE clinical guidance 138 (2012).
- Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. NICE clinical guideline 131 (2011).
- Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas. NICE clinical guideline 118 (2011).
- Extracorporeal photopheresis for Crohn's disease. NICE interventional procedure guidance 288 (2009).
- Medicines adherence. NICE clinical guideline 76 (2009).
- Irritable bowel syndrome in adults. NICE clinical guideline 61 (2008).
- Smoking cessation services. NICE public health guidance 10 (2008).
- Faecal incontinence: the management of faecal incontinence in adults. NICE clinical guideline 49 (2007).
- Varenicline for smoking cessation. NICE technology appraisal guidance 123 (2007).
- Brief interventions and referral for smoking cessation. NICE public health guidance 1 (2006).
- Nutrition support in adults. NICE clinical guideline 32 (2006).
- Leukapheresis for inflammatory bowel disease. NICE interventional procedure guidance 126 (2005).
- Dyspepsia: managing dyspepsia in primary care. NICE clinical guideline 17 (2004).
- Fertility. NICE clinical guideline 11 (2004).
- Wireless capsule endoscopy for investigation of the small bowel. NICE interventional procedure guidance 101 (2004).

7. Оновлення настанови

Клінічні настанови NICE оновлюються таким чином, що рекомендації беруть до уваги нову важливу інформацію. Нові дані перевіряються після публікації, і пацієнти, і медичні працівники опитуються стосовно їх точки зору. Ми використовуємо цю інформацію, для вирішення, чи уся настанова чи лише її частина потребує оновлення. Якщо важливі нові дані публікуються в інший час, ми можемо прийняти рішення щодо проведення більш швидкого оновлення деяких рекомендацій. Будь-ласка, відвідайте наш сайт для отримання інформації щодо оновлення настанови.

The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease, European Crohn's and Colitis Organisation, 2009

1. Вступ

Хвороба Крона – це хронічне захворювання, що виникає через взаємодію між генетичними факторами та факторами довкілля, однак вона, в основному, реєструється у розвинутих країнах світу. Точна етіологія невідома, і тому каузальної терапії до цього часу не існує. У Європі спостерігається північно-південний градієнт розповсюдження, однак в останні роки на півдні частота захворюваності зростає.¹ Багато пацієнтів, незважаючи на лікування, живуть зі значним тягарем хвороби, сподіваючись на те, що невдовзі буде розкрита етіологія захворювання і з'явиться радикальне лікування. Оскільки неясно, наскільки швидко буде визначений точний патогенез хвороби Крона, клініцисти повинні надавати рекомендації пацієнтам, скоріш, на основі доступної у теперішній час інформації, а не тієї, що буде відома у невизначеному майбутньому. Незважаючи на чисельні рандомізовані клінічні дослідження, завжди будуть існувати питання, на які може дати відповідь лише практика розгляду та висновок спеціаліста. Це призводить до відмінності практик поміж клініцистами, що може призводити до різкого контрасту відмінностей в акцентах лікування поміж країнами.

Дане Погоджене рішення є спробою спрямувати зусилля на ці відмінності. Дане Погоджене рішення не ставить перед собою завдання змінити настанови різних країн (такі, що походять із Об'єднаного Королівства² Німеччини³ або Франції), які, в широкому сенсі, приходять до однакових висновків, оскільки вони базуються на однакових даних. Метою Погодженого рішення, скоріш, є сприяння Європейської перспективи з лікування хвороби Крона та її дилемам. Оскільки розробка настанови є дорогим процесом, що потребує великих затрат часу, вона допоможе уникнути дублювання зусиль у майбутньому. Погоджене рішення також вважається важливим через те, що зростає кількість терапевтичних досліджень, особливо у східноєвропейських країнах, де використовуються настанови, що ще мають бути опубліковані.

Даний документ базується на Європейському Погодженому рішенні з діагностики та лікування хвороби Крона, що було досягнуто Європейською організацією з хвороби Крона та коліту (European Crohn's and Colitis Organization - ECCO) на засіданні, що відбулось у Празі 24 вересня 2004 року.^{4,5} У Відні 18 жовтня 2004 року настанова була переглянута на зборах робочої групи ECCO з настанов. ECCO є форумом для спеціалістів із запальних захворювань кишечника з 32 європейських країн. Вона була заснована в 2000 році зі спільною метою сприяння поширенню європейських поглядів, клінічних досліджень та навчання спеціалістів із запальних захворювань кишечника. Погоджене рішення згруповано у три частини:

- визначення та діагностика;
- поточне лікування;
- лікування у спеціальних ситуаціях.

У першому розділі йдеться про цілі та методи Погодженого рішення, а також діагностику, патологію та класифікацію хвороби Крона. Другий розділ поточного лікування включає лікування активного захворювання, підтримку ремісії,

викликаній медичним втручанням, та хірургічного лікування хвороби Крона. Третій розділ із Окремих ситуацій при хворобі Крона включає післяопераційний рецидив, захворювання з утворенням фістул, педіатрію, вагітність, психосоматичні, позакишкові прояви та альтернативне лікування.

Стратегія досягнення консенсусу з переглядів настанов включала шість етапів:

1. Керівники робочих груп систематично аналізували Положення настанови 2004 року. Положення настанови, обрані для зміни та питань, не вирішених в Настанові ЕССО 2004, були розповсюджені поміж членами робочих груп. Учасників попросили відповісти на запитання на основі як свого досвіду, так і даних, отриманих з літератури (метод експертних оцінок Делфі).⁶
2. Паралельно робочі групи провели систематичний літературний пошук зі свого питання з відповідними ключовими словами з виростанням Medline/Pubmed та бази даних Cochrane data base, а також своїх власних файлів. Був призначений рівень обґрунтованості (РО) (Таблиця 1.1) відповідно до Оксфордського центру доказової медицини.⁷

Таблиця 1.1. Рівні обґрунтованості та класи рекомендації що базуються на Оксфордському центрі доказової медицини.

За деталями звертайтеся до http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#refs.

Рівень	Індивідуальне дослідження	Методика
1a	Систематичний огляд (СО) з гомогенністю діагностичних досліджень Рівня 1a	Систематичний огляд (СО) з гомогенністю рандомізованих контрольованих досліджень (РКД)
1b	Валідація когортного дослідження з належними стандартами посилання	Індивідуальне РКД (з вузьким довірчим інтервалом)
1c	Специфічність настільки висока, що позитивний результат включає діагноз ("SpPin"), або чутливість настільки висока, що негативний результат виключає діагноз ("SnNout")	Все або нічого
2a	СО з рівнем гомогенності діагностичних досліджень > Рівня 2	СО (з гомогенністю) когортних досліджень
2b	Експериментальне когортне дослідження з належними стандартами посилання	Індивідуальне когортне дослідження (включаються РКД низької якості, наприклад, менш, ніж 80% подальшого спостереження)
2c		Дослідження «результатів»,

		екологічні дослідження
3a	СО з гомогенністю діагностичних досліджень 3b або більше	СО з гомогенністю досліджень типу «випадок-контроль»
3b	Непослідовне дослідження; або без послідовно застосованих стандартів посилання	Індивідуальне дослідження типу «випадок-контроль»
4	Дослідження типу «випадок-контроль», слабкий або не-незалежний стандарт посилання	Дослідження серії випадків (або когорта невисокої якості та дослідження типу «випадок-контроль»)
5	Експертний висновок без явної критичної оцінки, або такий, що ґрунтується на фізіології, доклінічних дослідженнях або «основних принципах»	Експертний висновок без явної критичної оцінки, або такий, що ґрунтується на фізіології, доклінічних дослідженнях або «основних принципах»
Класи рекомендацій		
A	Послідовні дослідження рівня 1	
B	Послідовні дослідження рівня 2 або 3, або екстраполяції із досліджень рівня 1	
C	Дослідження рівня 4 або екстраполяції із дослідження рівня 2 або 3	
D	Дані рівня 5 або непослідовні дані, що викликають утруднення, або непереконливі дані будь-якого рівня	

3. Потім головами груп за своїми темами були написані попередні положення настанови та відправлені в онлайн-журнал. Пізніше в онлайн-журналі була проведена дискусія та обмін літературними даними поміж членами робочих груп. Цим процесом керували Axel Dignas та Gert Van Assche.

4. 30 вересня усі голови робочих груп подали запропоновані зміни до Настанови 2004 року до Gert Van Assche та Axel Dignass, які зкомпонували їх в робочий документ.

5. Після цього робочі групи зустрілись у Відні 18 жовтня 2008 року для погодження положень. Технічно це було зроблено шляхом написання проектів положень та перегляду їх на екрані до тих пір, поки не був досягнутий консенсус. Консенсус визначали як погодження більш аніж 80% учасників, він отримав назву Погодженого рішення і був пронумерований для зручності в документі. Кожній рекомендації був присуджений РО відповідно до Оксфордського центру доказової медицини,⁷ на основі рівня обґрунтованості (Таблиця 1.1).

6. Заключний документ з кожної тематики був написаний головами разом із своїми робочими групами. Погоджені положення настанови, написані жирним шрифтом, супроводжуються коментарями з обґрунтованості та висновками спеціаліста.

Положення слід читати в контексті із кваліфікаційними коментарями, а не ізольовано. Фінальний текст було відредаговано для досягнення погодженості стилю A. Dignass, J.Lindsay, SPL Travista GV an Assche перед тим, як його було роздано та затверджено учасниками. У деяких питаннях рівень обґрунтованості, загалом, є низьким, що відображає недостатність рандомізованих контрольованих досліджень. Відповідно, там де це доцільно, наводиться висновок експерта.

1.1. Визначення

Було досягнуто загальне погодження щодо термінів, що часто використовуються. У той час, як важливість деяких термінів (таких, як «ранні ознаки» або «ознаки загострення») не визначена, такі терміни впливають на прийняття клінічного рішення (такого, як часу призначення імуномодуляторів). Признається довільність деяких визначень, однак Погоджене рішення вважає доцільним погодити термінологію.

1.1.1. Активне захворювання

Для цілей даного Погодженого рішення, активність клінічного захворювання розподілена на наступні: легка, помірна та важка форми (Таблиця 1.2). Ці поняття не є точно визначеними. Більшість клінічних досліджень у пацієнтів з активною хворобою Крона включають пацієнтів з Індексом активності хвороби Крона (ІАХК- (CDAI) більше 220. Помилковість даного порогу проілюстрована сильною відповіддю на плацебо в недавніх дослідженнях з біологічної терапії⁸, і зараз існує тенденція використовувати показник С-реактивного білка >10 мг/л у поєднанні з ІАХК. Ремісія (див. нижче) загальноприйнятна коли ІАХК менший за 150, і відповідь все ширше визначається як зменшення ІАХК на ≥ 100 балів. Мало б сенс визначати активність захворювання у групах по 100 балів, принаймні, до тих пір, доки не буде розроблений чутливий, реактивний та затверджений показник, що перевершує ІАХК.⁹ Це протиріччя необхідно розрішити, однак до того часу, доки воно може бути змодельованим у наборі даних клінічних досліджень, активність захворювання, загалом, визначається таким чином, як це наведено в Таблиці 1.2.

Таблиця 1.2. Класифікація активності захворювання при хворобі Крона.

Легка форма	Помірна форма	Важка форма
<p>Еквівалент ІАХК (CDAI) 150-220</p> <p>Наприклад, амбулаторне захворювання, вживає їжі та пиття, втрата ваги < 10%.</p> <p>Без обструкції, лихоманки, зневоднення, існування утворення в</p>	<p>Еквівалент ІАХК (CDAI) 220-450</p> <p>Наприклад, періодичне блювання або втрата ваги >10%. Амбулаторне лікування хвороби неефективне, або існує чутливе утворення. Очевидна обструкція відсутня. С-реактивний</p>	<p>Еквівалент ІАХК (CDAI) >450</p> <p>Наприклад, кахексія (індекс маси тіла <18 кг/м²), або дані щодо обструкції або абсцесу. Постійні симптоми, незважаючи на інтенсивне лікування. С-реактивний</p>

черевній порожнині, або хворобливості. С-реактивний білок звичайно підвищується вище верхньої границі норми.	білок вище верхньої границі норми.	білок підвищений
Примітка: симптоми обструкції не завжди пов'язані із запальною активністю і їх потрібно досліджувати з додатковою візуалізацією, як це далі відмічено в статті		

1.1.2. Ремісія

Даний критерій, що використовується у більшості клінічних досліджень при відборі пацієнтів із хворобою Крона, що знаходяться в клінічній ремісії, становить IAXK < 150.¹⁰ Це стало звичним визначенням і прийнято для цілей оцінки літератури та клінічних досліджень до тих пір, поки IAXK залишається основним показником для оцінки результатів клінічних досліджень хвороби Крона. У декількох дослідженнях також вимагався біологічний індекс Brignola < 100.^{11,12} Він має перевагу в об'єктивності, однак не застосовується у клінічній практиці. Дотримуючись поглядів Міжнародної організації із запальних захворювань кишечника, ЕССО вірить, що дослідження ЕССО, Погоджене рішення стосовно хвороби Крона: «Визначення та діагноз»⁹, у якому оцінюється ведення ремісії при хворобі Крона, триватиме, принаймні, 12 місяців.^{5, 10}

1.1.3. Ефективність лікування

Ефективність лікування може бути визначена як зміна IAXK \geq 100 балів, однак у деяких дослідженнях, включаючи ті, у яких спочатку оцінювалась ефективність інфліксімабу, був використаний менший первинний критерій ефективності зі зменшенням IAXK \geq 70 балів.^{13,14}

1.1.4. Загострення

Термін «загострення» використовується для визначення спалаху симптомів у пацієнта із встановленою хворобою Крона, що знаходиться у клінічній ремісії, як спонтанній, так і після лікування. Загострення у клінічній практиці краще підтверджувати лабораторними параметрами, візуалізацією або ендоскопією. Для цілей клінічних досліджень був запропонований IAXK >150 із зростанням більш, ніж на 70 балів.¹⁰ Однак, якщо терапевтична ефективність визначена як зменшення IAXK \geq 100 балів, тоді визначенням більш раціонально стане IAXK >150 із зростанням на 100 балів від вихідного рівня. В цьому не існує міжнародної згоди, однак майбутні дослідження хвороби Крона мають прийняти це до уваги. Інші визначення (включаючи IAXK >150, або IAXK >250, або зростання на 50 балів від вихідного рівня, якщо вихідний рівень находився між 150 та 250) вважаються менш прийнятними.

1.1.5. Раннє загострення

Умовний, але клінічно релевантний період < 3 місяців після досягнення ремісії при попередній терапії визначає раннє загострення. Терапевтичне значення потребує визначення.

1.1.6. Характеристики загострення

Загострення може бути нечастим (≤ 1 /рік), частим (≥ 2 рецидиви/рік), або безперервним (постійні симптоми активної хвороби Крона без періоду ремісії). Хоча терміни є умовними, вони вважаються клінічно релевантними. Прогностичне значення потребує визначення.

Термін «хронічне активне захворювання» використовувався у минулому для визначення пацієнта, що залежить від кортикостероїдів, рефрактерний до них, або їх не переносить, або до того, що має активність захворювання, незважаючи на застосування імуномодуляторів. Оскільки термін є неоднозначним, краще його уникати. Замість цього, краще вживати умовні, але більш точні визначення, включаючи рефрактерність до кортикостероїдів або залежність від них.

1.1.7. Захворювання, рефрактерне до кортикостероїдів

Пацієнти, які мають активне захворювання, незважаючи на преднізолон аж до 0,75 мг/кг/день впродовж 4-х тижнів.

1.1.8. Захворювання –залежне від кортикостероїдів

Пацієнти, що

- i) нездатні знизити дозу кортикостероїдних препаратів нижче еквіваленту преднізолону у 10 мг/день (або будесоніду нижче 3 мг/день) протягом 3 місяців після початку прийому ГКС, без рецидивного активного захворювання, або
- ii) ті, хто мають загострення протягом 3 місяців після припинення прийому кортикостероїдів – мають захворювання, залежне від ГКС.

Оцінка рефрактерності до кортикостероїдів або залежності від ГКС має бути зроблена після ретельного виключення ускладнень, пов'язаних із хворобою.

Дана оцінка залежно від виду кортикостероїдів вимагає, щоб загальна тривалість їх прийому не перевищувала 3 місяців перед тим, як буде досягнуто граничний еквівалент преднізолону у 10 мг/день. Пацієнти все ще вважаються залежними від ГКС, якщо вони мають загострення протягом 3 місяців після припинення прийому ГКС. Хоча ці границі є умовними, вони слугують вказівками для клінічної практики, та можуть бути використані для однаковості в клінічних дослідженнях. Метою має бути повна відмова від ГКС.

1.1.9. Рецидив

Термін «рецидив» найкраще використовується для визначення повторної появи уражень після хірургічної резекції (у той час, як загострення відноситься до повторної появи симптомів, див. вище).

1.1.10. Морфологічний рецидив

Поява нових уражень ХК після повної резекції макроскопічних проявів хвороби, зазвичай, в неотермінальному відділі клубової кишки та/або в анастомозі, що виявляються при ендоскопії, радіологічному обстеженні та при операції.^{15,16} *Ендоскопічний рецидив* зараз оцінюється та класифікується згідно з критеріями Rutgeertsetal:

- 0 - ураження відсутні;
- 1. - менше 5-ти афтозних уражень;
- 2. - більше, 5-ти афтозних уражень з нормальною слизовою оболонкою між ураженнями, або неуразені сегменти більших уражень, або ураження, обмежені зоною тонко-товстокишкового анастомозу (< 1 см);
- 3. - дифузний афтозний ілеїт з дифузною запаленою слизовою оболонкою;
- 4. - дифузне запалення клубової кишки з більшими виразками, гранульомами або звуженням. Гіперемія та набряк самі по собі не вважаються ознаками рецидиву).¹⁵ Також усі післяопераційні зміни, що були візуалізовані при ультразвуковому дослідженні або КТ/МРТ, не є специфічними індикаторами рецидиву захворювання (див. також Розділ 3.3.1.).

1.1.11. Клінічний рецидив

Поява нових симптомів ХК після повної резекції макроскопічного захворювання за умови (для цілей клінічних досліджень), що рецидив уражень підтверджений.¹⁶ Симптоми, що наводять на думку про ХК, можуть бути викликані розладом моторики або порушенням абсорбції жовчі, що підкреслює необхідність підтвердження запальних, проникаючих або фібротичних уражень.¹⁷

1.1.12. Локалізоване захворювання

Кишкова хвороба Крона з ураженням кишечника довжиною не більше 30 см. Це звичайно стосується ілеоцекальної локалізації (< 30 см клубова кишка ± права товста кишка), однак може бути застосовано до ізолюваного захворювання товстої кишки, або, ймовірно, до захворювання проксимальної частини тонкого кишечника.

1.1.13. Розповсюджена хвороба Крона.

Кишкова хвороба Крона, що уражує > 100 см кишечника у будь-якій локалізації. Це стосується загального запалення в переривчастих сегментах. Коли існує явна «сіра зона» ураження (між 30 та 100 см), і ця зона випадкова - це визначення розповсюдженого захворювання більше запального процесу та вимагає залучення засобів медичного та хірургічного призначення для лікування цього ступеня хвороби.

1.1.14. Новий пацієнт

Пацієнт з активною ХК, представлений під час діагностики або невдовзі після діагностики, який раніше не отримував лікування з приводу ХК.

1.1.15. Альтернативна терапія

Терапія, що використовується замість традиційної медицини.

1.1.16. Додаткова терапія

Подібне лікування, що використовуються поряд із традиційною медициною (див. Розділ 1.1.15 стосовно коментарів).

1.1.17. Експертний висновок

Термін «експерт» використовується тут для посилання на думку спеціалістів із запального захворювання кишечника, що являє собою мультидисциплінарний підхід 22 Європейських країн, що зробили свій внесок в ЕССО, Погоджене рішення. У деяких розділах були отримані погляди окремих членів інших експертних органів, включаючи осіб із робочої групи щодо захворювань системи органів травлення із Європейського товариства патології (ESP), або Європейського товариства шлунково-кишкової та абдомінальної радіології (ESGAR).

2. Клінічний діагноз та візуалізація

Принципові зміни по відношенню до Настанови ЕССО 2004 року.

- МР або КТ ентерографія/ентероклізіс являє собою техніку візуалізації з найвищою діагностичною точністю для виявлення залучення кишечника до ураження ХК, включаючи екстрамуральні ускладнення [положення 2Fта 2G].
- Капсульна ендоскопія тонкої кишки має бути зарезервована для тих пацієнтів, які мають високу клінічну підозру на ХК, незважаючи на негативні результати колоноілеоскопії та інших технік візуалізації [положення 2I].

ХК найчастіше виявляється у пізньому підлітковому віці або у молоді і рівномірно розповсюджена поміж обох статей.¹⁸ Симптоми при виявленні різняться в залежності від локалізації, перебігу та тяжкості захворювання, а також від наявності позакишкових проявів та методів лікування. Метою обстежень є встановлення діагнозу та локалізації захворювання за допомогою відповідних методів, тому, що це впливає на вибір лікування. У розробці настанови щодо відповідних радіологічних методів для пацієнтів з ХК брали участь як гастроентерологи, так і радіологи.

2.1. Клінічні характеристики ХК

Положення ЕССО 2А

Симптоми ХК гетерогенні, однак у більшості випадків включають: діарею протягом більше 6 тижнів, біль у животі та/або втрату ваги. Ці симптоми можуть викликати підозру на ХК, особливо у пацієнтів молодого віку. Часто відзначаються системні симптоми нездужання, анорексії та лихоманки [EL5, RG D].

Хронічна діарея - найбільш розповсюджений первинний симптом¹⁹ - визначення зниження консистенції калу протягом більше 6 тижнів може бути адекватним для диференціювання цього захворювання від ізольованої інфекційної діареї.²⁰ Можуть мати місце більш гострі первинні ознаки і гостра смертельна хвороба Крона з кишковою непрохідністю може бути помилково прийнята за гострий апендицит. Необхідно також зважати на хронічні неспецифічні симптоми, що нагадують синдром подразненого кишечника (СПК), анемію невідомого походження і відставання у рості у дітей, щоб уникнути запізнення з постановкою діагнозу.^{21,22} Біль у животі і втрата ваги спостерігаються, відповідно, у близько, 70% та 60% пацієнтів перед постановкою діагнозу. Хоча синдром подразненого кишечника більш розповсюджений, аніж ХК, пов'язані з захворюванням системні симптоми, кров у випорожненнях та втрата ваги завжди ініціюють подальші дослідження. Кров та/або слиз у випорожненнях можуть спостерігатись у 40% - 50% пацієнтів з колітом Крона, однак менш часто, аніж при виразковому коліті (ВК).²³ У пацієнтів можуть бути позакишкові прояви до того, як шлунково-кишкові прояви стануть помітними. Найбільш поширеними позакишковими проявами запального захворювання кишечника (ЗЗК) є аномалії скелетно-м'язової системи, що охоплюють периферичні та атлантаксіальні суглоби.²⁴ Позакишкові маніфестації найбільш поширені, коли ХК вражає товстий кишечник. Перианальні фістули присутні у 10% пацієнтів на час постановки діагнозу²⁵ і можуть бути першими ознаками захворювання.

2.2. Діагноз

Положення ЕССО 2В

Зараз відсутній єдиний золотий стандарт для діагностики ХК. Діагноз підтверджується клінічною оцінкою та комбінацією ендоскопічних, гістологічних, радіологічних та/або біохімічних досліджень. Генетичне тестування на сьогодні не рекомендовано для рутинної діагностики або лікування ХК. [EL5, RG D].

ХК – це гетерогенна одиниця, що включає ряд комплексних фенотипів у плані віку, початку, локалізації та перебігу захворювання.²⁶ Оскільки не існує

єдиного способу діагностики ХК, Lennard-Jonesetal. визначили макроскопічні та мікроскопічні критерії для встановлення діагнозу.

Інструменти макроскопічної діагностики включають:

- фізикальне обстеження;
- ендоскопію;
- радіологію;
- вивчення операційного зразку.

Мікроскопічні характеристики можна лише частково оцінити при:

- біопсії слизової оболонки, однак на операційному зразку можна виконати повну оцінку.

Діагноз залежить від наявності переривчастого і часто грануломатозного запалення кишечника.²³

Сучасна точка зору ґрунтується на тому, що діагноз встановлюється за допомогою комбінації клінічних ознак, що суворо не визначені, вигляду при ендоскопії, радіології, гістології, хірургічних знахідок, та, останнім часом, серології. Це все ще призводить до діагностичних перепон. Зміна діагнозу на ВК у перший рік трапляється близько у 5 % випадків. ЗЗК, що обмежено товстою кишкою, та не може бути віднесена до категорії ХК або ВК, найкраще визначається як некласифікований коліт, і термін невизначений коліт обмежується операційними зразками, як це було описано раніше.²⁷ Нерозбірливе вживання терміну невизначений коліт для опису усіх випадків діагностичної невизначеності створює плутанину в літературі та неточності на практиці.

2.2.1. Анамнез та дослідження

Положення ECCO 2C

Повний анамнез має включати детальне опитування стосовно початку симптомів, недавньої подорожі, непереносимості їжі, медикаментозного лікування (включаючи антибіотики та нестероїдні протизапальні препарати), та історію апендектомії [EL5, RGD]. Особлива увага має бути приділена переконливо доведеним факторам ризику, включаючи паління, сімейний анамнез та недавно перенесений інфекційний гастроентерит [EL1b RGB].

Положення ECCO 2D

Є доречним ретельне опитування стосовно нічних симптомів, ознак позакишкових маніфестацій, включаючи ротові, шкірні, офтальмологічні, або суглобові, епізоди перианального абсцесу або анальної тріщини. Загальне обстеження включає загальний стан, частоту пульсу, тиск крові, температуру, м'якість або напруженість живота, утворення, що пальпуються, обстеження паху та ротової порожнини, та пальцеве обстеження прямої кишки. Рекомендується визначення ваги та розрахунок індексу маси тіла [EL5, RG D].

Паління, попередня апендектомія та сімейна історія ЗЗК відображають фактори ризику для розвитку ХК.^{28,29} Інфекційний гастроентерит супроводжується

підвищеним ризиком (чотириразовим) розвитку ХК, особливо у наступний рік, хоча абсолютний ризик залишається низьким.³⁰ Ретроспективні дослідження нестероїдних протизапальних препаратів як фактора ризику ХК є не менш суперечливими.³¹

2.2.2. Первинні лабораторні дослідження

Положення ЕССО 2Е

Перевірка ознак гострої та/або хронічної запальної реакції, анемії, зневоднення організму та ознак недостатнього харчування або мальабсорбції [EL5, RGD]. Первинні лабораторні дослідження мають включати С-реактивний білок [EL2, RGB], та розгорнутий аналіз крові [EL5, RGD]. Якщо С-реактивний білок недоступний, тоді може бути використано вимірювання швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) [EL5, RGD]. Інші біохімічні маркери також можуть бути використані для ідентифікації кишкового запалення, зокрема, фекальний калпротектин. [EL1b, RGB] Рекомендується мікробіологічне тестування у відношенні інфекційної діареї, включаючи токсин *Clostridium difficile* [EL2, RGB]. Для пацієнтів, що подорожували за кордоном, можуть знадобитися додаткові тести випорожнень [EL5, RGD].

Анемія та тромбоцитоз є найбільш поширеними змінами розгорнутого аналізу крові у пацієнтів з ХК. С-реактивний білок (СРБ) та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) є стандартними лабораторними ідентифікаторами гострої стадії реакції на запалення. СРБ, через його короткий півперіод життя, що становить 19 год, напряду корелює з активністю захворювання ХК, що оцінюється за допомогою стандартних показників і вказує на періодичні зміни в активності запалення.^{29,32 34} ШОЕ менш точно вимірює кишкове запалення при ХК, відображаючи зміни концентрації білків плазми і об'єм осаджених еритроцитів. ШОЕ зростає при підвищенні активності захворювання, однак корелює краще із захворюванням товстої кишки, аніж клубової.³⁵ Було показано, що визначення фекальних маркерів запалення добре корелює з кишковим запаленням, особливо це стосується фекального калпротектину, що має позитивну прогностичну цінність у 85–90% при диференціюванні ЗЗК від синдрому подразненого кишечника,^{36–40} а також лактоферину.^{36,40} Однак, незважаючи на те, що ці маркери тестувались в якості діагностичних маркерів у відносно невеликій популяції, більшість даних, що походять із досліджень пацієнтів з ХК стосується, скоріш, прогнозування загострення, аніж встановлення первинного діагнозу. Покращена діагностична точність може бути отримана в новітніх тестах, включаючи фекальний S100A12.^{41,42} Жоден із вказаних вище параметрів не є достатньо специфічним, щоб дозволити диференціювати захворювання від ВК або кишкової інфекції. Дані стосовно патофізіологічної ролі певних штамів люмінальних бактерій у генетично схильних хазяїв при ХК походять із вивчення моделей на тваринах та досліджень вродженого імунітету. Жоден штам до цього часу не має діагностичної ролі. Цінність рутинного дослідження випорожнень у пацієнтів з підозрою на ХК або загострення хвороби впливає як з диференційної діагностики, так і з високою відповідністю до кишкових інфекцій, таких, як *C. difficile*.⁴³

Доступне на тепер серологічне тестування може бути використано як додаток до діагностики, однак точність найкращих з доступних тестів (ASCA та ANCA) така, що вони мало ймовірно будуть корисними в рутинній діагностиці, і вони неефективні для диференціювання хвороби Крона товстої кишки від виразкового коліту.^{44,45} Що стосується інших серологічних маркерів, таких, як anti-OmpC та CBir1, так до цього часу не було показано, що вони допомагають диференціювати ХК від ВК^{34,46-48} Незважаючи на досягнення у сфері генетики хвороби Крона, дотепер не існує генетичних тестів, що були б рекомендовані у плановому порядку для діагностики.

2.2.3. Процедури, рекомендовані для встановлення діагнозу

Положення ECCO 2F

При підозрі на ХК колоноілеоскопія та біопсії з термінального відділу клубової, а також із кожного сегменту товстої кишки для пошуку мікроскопічних даних про ХК є першими процедурами для встановлення діагнозу [EL1b, RG A]. Незалежно від знахідок при колоноілеоскопії, рекомендуються подальші дослідження для вивчення локалізації та поширення будь-якої форми ХК у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту або у тонкій кишці [EL5, RG D].

Колоноскопія з множинними зразками біопсії - це процедура твердо встановлена в якості процедури першої лінії для діагностики коліту.⁴⁹ Ілеоскопія з біопсією може бути проведена при виконанні, принаймні, 85% колоноскопій, і вона підвищує діагностичні результати ХК у пацієнтів, з симптомами ЗЗК.⁴⁹⁻⁵² Найбільш корисними ендоскопічними характеристиками ХК є переривчасте утворення, анальне ураження та лейкоплакія. Колоноскопія оцінює анатомічну тяжкість коліту ХК з високою специфічністю. Анатомічні критерії тяжкості визначені як глибокі виразки, що викликають ерозію м'язового шару, відшарування слизової оболонки, або утворення виразок, що обмежені підслизовою оболонкою, однак простягаються на більш, ніж одну третину визначеного сегменту товстої кишки (правої, поперечної або лівої товстої кишки).⁵³ При наявності тяжкого активного захворювання цінність повної колоноскопії обмежена вищим ризиком перфорації кишки і частіше зустрічаються діагностичні помилки. За цих обставин більш безпечною є первинна гнучка сигмоїдоскопія, і колоноілеоскопія відкладається до покращання клінічної ситуації.⁵⁴ Підрахунок балів ендоскопічної активності захворювання при ХК залишається для клінічних досліджень.¹⁰ Ілеоскопія краща для діагностики ХК в термінальному відділі клубової кишки⁵⁵⁻⁵⁷ у порівнянні з радіологічними методами, включаючи МРТ та КТ, особливо для легких уражень. Капсульна ендоскопія та ентероскопія з біопсією ендоскопом штовхаючого типу є безпечними та корисними процедурами для діагностики ХК у окремих пацієнтів з симптомами, що викликають підозру, після невдачі радіологічних досліджень.⁵⁸

Оглядова радіографія черевної порожнини є цінною в первинній оцінці пацієнтів з підозрою на тяжку ХК, оскільки вона надає дані про розширення тонкої

або товстої кишки, кальцифіковані камені, сакроілеїт, або відображення маси в правій клубовій ямці. Вона не являється діагностичним тестом для ХК.

2.3. Поширеність захворювання

2.3.1. Процедури, що рекомендовані для встановлення поширеності ХК

ХК може поразати клубову кишку поза досяжністю ендоскопу або включати більш дистальні відділи тонкої кишки (10% пацієнтів). Додатково на час діагнозу 15,5% пацієнтів мають проникаючі ураження (фістули, флегмони або абсцеси).⁴³ Ендоскопія та радіологія – це взаємодоповнюючі техніки для визначення місця та поширеності захворювання, так, щоб можна було спланувати оптимальне лікування.^{59–61}

Положення ЕССО 2G

МР та КТ ентоерографія або ентоероклізис являє собою техніку візуалізації з найвищою діагностичною точністю для виявлення ураження кишечника та проникаючих уражень при ХК [EL1b, RGB]. При виборі технік необхідно зважати на експозицію до опромінення. Через більш низьку чутливість досліджень з барієм краще використовувати інші техніки, якщо вони є в наявності. Трансабодомінальна ультрасонографія - корисний додатковий метод оцінки запалення кишечника.

КТ та МРТ сучасні стандарти для оцінки тонкого кишечника. Обидві методики можуть встановити ступінь та активність захворювання на основі товщини стінки та підвищеного внутрішньовенного контрастування. Величина цих змін разом з наявністю набряку та утворення виразок дозволяє віднести тяжкість захворювання до певної категорії.^{61,62} Як КТ, так і МРТ являються найбільш точними техніками для виявлення екстралюмінальних ускладнень. Рентгеноскопичне дослідження має порівняно меншу чутливість виявлення уражень в тонкій кишці та екстралюмінальних ускладнень порівняно з КТ або МРТ.^{64–66}

КТ та МРТ мають однакову діагностичну точність для виявлення запальних уражень тонкої кишки.^{55,67} КТ є більш доступною і потребує менших затрат часу порівняно з МРТ. Радіаційне навантаження від рентгеноскопії та КТ є відчутним.⁶⁸ Зважаючи на те, що ці дослідження необхідно з часом повторювати, та зважаючи на юний вік популяції із ЗЗК, радіаційна експозиція, що є результатом КТ дослідження, може призводити до підвищеного ризику ракових захворювань. Тому там, де це можливо, необхідно розглядати використання МРТ.

КТ та МР дослідження тонкого кишечника вимагають орального люмінального контрасту для отримання адекватного розширення.⁶⁹ Введення люмінального контрасту шляхом ентоероклізису забезпечує краще розширення кишечника, аніж простий оральний прийом. Однак розміщення назоеюнальної трубки призводить до експозиції радіації та викликає дискомфорт. В єдиному дослідженні, в якому було проведено порівняння обох способів в МР

дослідженнях, був зроблений висновок, що розширення кишечника було кращим в МР пасажі, однак діагностична точність при використанні обох методів була однаковою.⁶⁹ Подібно до цього, оральна КТ ентографія має подібну точність у порівнянні з КТ ентоклізісом з назоюсенальною трубкою, що дозволяє виявляти активну хворобу Крона.⁶² Оральний прийом люмінального контрасту забезпечує адекватне розширення клубової кишки. Ентоклізіс може бути необхідним в окремих випадках, де є підозра на ураження ХК верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та адекватне розширення не досягається з оральним введенням люмінального контрасту.

Трансабдомінальне ультразвукове дослідження (УЗД) являє собою іншу неіонізуючу техніку візуалізації, що може дати інформацію щодо активності захворювання, зокрема для ХК, що обмежена клубовою кишкою.⁶⁰ Використання посиленого контрастом абдомінального УЗД⁷⁰ та Допплерівського УЗД^{71,72} може підвищити чутливість та специфічність цього методу для виявлення активності захворювання. Однак затрудненість візуалізації глибоких сегментів кишки та висока варіабельність поміж спостерігачами є серйозними перепонами. Однак у ситуаціях, коли бажаний загальний огляд запальних уражень, таких, як оцінка у первинного або в ургентного пацієнта, трансабдомінальне УЗД являє собою цінний, доступний та недорогий інструмент для оцінки місця та ступеню запалення та можливих ускладнень.

Лейкоцитарна сцинтиграфія безпечна, неінвазивна, та потенційно дозволяє проводити оцінку наявності, ступеню та активності запалення, однак експозиція до опромінення та обмежена чутливість, особливо у пацієнтів, що отримують лікування кортикостероїдами,⁷³ призводять до зниженого використання цієї методики.

Існує зростаюча кількість даних щодо діагностичних результатів вказаних вище візуалізаційних технік для оцінки КХ у товстій кишці, вони, як уявляється дуже залежать від технічних деталей. МРТ має високу чутливість та специфічність до запальних уражень в товстій кишці, у той час, як використовують контраст темного просвіту (клізма з водою) та внутрішньовенний контраст, однак діагностична точність значно нижча, якщо ці методи не використовуються.^{64,74,75} Існуючі дані вказують на те, що фекальне маркування замість очистки кишки не прийнятне для МР колонографії при ХК.⁷⁶ У двох дослідженнях, де оцінювалась цінність КТ для характеристики запальних уражень в товстій кишці, вказується на обмежену чутливість КТ.^{77,78} В одному дослідженні також показана висока чутливість та специфічність УЗД з водяною клізмою для оцінки ХК в товстій кишці.⁷⁹

Капсульна ендоскопія тонкої кишки (КЕТК) має вищу чутливість порівняно з МРТ або КТ для діагностики уражень тонкої кишки, зокрема для виявлення поверхневих уражень слизової оболонки.^{57,80} КЕТК може використовуватись як тест першої лінії після виключення значного стенозу при використанні капсули прохідності або як тест другої лінії у пацієнтів, у яких залишається високою клінічна підозра на ХК, незважаючи на негативні оцінки методами ілеколоноскопії та радіології.

Двобалонна ентероскопія (ДБЕ) також має вищу чутливість для виявлення уражень тонкої кишки, ніж радіологічні техніки.⁸¹ Однак повноцінний огляд тонкої кишки обмежений тяжкістю запальних уражень у проксимальних сегментах, та пов'язана з вищими ризиками порівняно з КЕТК. ДБЕ має використовуватись тоді, коли потрібні зразки тканини для досліджень, та коли необхідні лікувальні втручання.

2.3.2. Процедури, рекомендовані для визначення ступеня утворення стриктур при ХК

Описані вище процедури (Розділ 2.3.1) відносяться до методів визначення стриктур, однак симптоми обструкції ставлять свою власну задачу. Найбільш надійним критерієм для визначення структури є локалізоване постійне звуження, про функціональні ефекти якого можна судити із розширення перед стенозом.²⁶ Для виявлення стенозу у товстій кишці та дистальній частині клубової кишки в якості першого вибору рекомендується колоноілеоскопія, що дозволяє отримувати зразки тканини для патологічного діагнозу. Коли уражені ділянки неможливо пройти ендоскопом, необхідні додаткові радіологічні техніки для виключення додаткових стенотичних уражень. Оглядова плівкова рентгенографія може допомогти ідентифікувати обструкцію тонкої кишки, однак не може визначити причину, що робить необхідним подальшу діагностичну розробку, що базується на МРТ або КТ. Обидві техніки кращі за традиційні дослідження з барієм для виявлення стенотичних уражень.^{63,81,82} Пряме порівняння КТ та МРТ для діагностики уражень тонкої кишки, включаючи ЗЗК, демонструє високу чутливість та специфічність, що в обох техніках є однаковими.⁵¹ Порівняння ентероклізису та перорального введення контрасту при КТ та МР дослідженнях дало співпадаючі результати, демонструючи краще розширення кишки при використанні ентероклізису, та подібну діагностичну точність для виявлення стенотичних уражень,^{62,69,83} хоча ентероклізис може бути кращим для демонстрації слабо вираженого стенозу.⁸⁴

УЗД допомагає виявити розширення перед стенозом у стриктурах тонкої кишки у тяжких випадках, що є показом для проведення операції.^{85,86} Якщо колоноскопія є неповною через стриктуру, тоді може використовуватись МР або КТ колонографія для оцінки запальних уражень товстої кишки в сегментах, що не були досліджені при ендоскопії. Диференціювання між запальними та фібростенотичними стриктурами є критичним для вибору лікування, однак діагностична цінність поточних технік для того, щоб зробити це розмежування, адекватно оцінені не були. КТ та МРТ можуть виявляти активність захворювання в стриктурі на основі наявності набряку, утворення виразок слизової оболонки та контрастування.^{85,87} Посилене контрастом Доплерівське ультразвукове дослідження також може бути цінним у визначенні активності захворювання у стриктурах.⁸⁷⁻⁸⁹ Однак прогностична цінність усіх цих знахідок для відповіді на лікування все ще знаходиться у стадії дослідження.

2.3.3. Процедури, рекомендовані для виявлення екстрамуральних ускладнень

Положення ЕССО 2Н

КТ та МРТ - рекомендовані техніки для виявлення екстрамуральних ускладнень ХК [EL1b, RGA]. Також може бути використана трансабдомінальна ультрасонографія, однак її діагностична точність нижча [EL2b, RGB].

Як КТ, так і МРТ мають високу точність для виявлення абсцесів, фістул та запальних конгломератів при ХК.^{62,63,89,90} Дослідження з барієм мають значно нижчу чутливість порівняно з КТ та МРТ для виявлення фістул між кишечником та іншими органами, у той час, як для ідентифікації ентероентеральної фістули дослідження з барієм мають чутливість, подібну до КТ та МРТ.⁶⁶ Використання КТ з позитивним оральним контрастом може бути кращим за МРТ для розмежування поміж абсцесом та розтягнутими петлями кишечника в запальних конгломератах. Утворення фістули навколо ураженого сегменту кишки або сегменту зі стриктурою дає типові зображення при застосуванні МРТ: знак «зірочки».^{91,92}

УЗД залежить від оператора, однак являється легко доступним діагностичним інструментом для діагностики екстрамуральних ускладнень при ХК. Повідомлялось про чутливість до виявлення фістул та абсцесів, що становила, відповідно, 87% та 100%.⁹³ Однак діагностична точність вища у КТ через можливість псевдо-позитивних результатів при УЗД.⁹⁴

2.3.4. Значення гастродуоденоскопії та біопсії у пацієнта з ХК

ХК, що включає верхній кишково-шлунковий тракт, майже неминуче супроводжується залученням тонкої або товстої кишки.⁹⁵⁻⁹⁷ Біопсія шлунку може бути корисною, якщо пацієнт має некласифікований коліт, через те, що фокальний активний гастрит за відсутності утворення виразок може бути ознакою ХК (Розділ 3.2.5).

2.3.5. Значення капсульної ендоскопії тонкої кишки (КЕТК) та двобалонної ентероскопії (ДБЕ) при підозрі або для підтвердження ХК

Положення ЕССО 2І

Капсульна ендоскопія тонкої кишки (КЕТК) може бути зарезервована для пацієнтів у яких залишається висока клінічна підозра на ХК, незважаючи на негативні оцінки колоноілеоскопії та радіологічних досліджень (ЕТК/ФТТК або КТ чи МРТ) [EL2; RGB].

Двобалонна ентероскопія (ДБЕ) може бути зарезервована для спеціальних ситуацій, при яких зразки біопсії від підозрілих задіяних ділянок важливі для діагностики, або при яких раціонально проводити розширення стриктур [EL5, RGD].

КЕТК являється новим методом безпосередньої візуалізації уражень тонкої кишки у пацієнтів із ЗЗК, які можуть бути пропущені при традиційних ендоскопічних або радіологічних процедурах. КЕТК – це чутливий інструмент для виявлення аномалій слизової оболонки в тонкій кишці. Результат діагностики (широка розповсюдженість аномальних знахідок) КЕТК перевершує інші методи (ЕТК/ФТТК та КТ ентероклізис) для діагностики ХК тонкої кишки.^{65,80,98–104} Протипоказання для КЕТК включають кишково-шлункову обструкцію, стриктури або фістули, кардіостимулятори або інші імплантовані електромедичні пристрої, або порушення ковтання.¹⁰⁵

У випадках, коли існує підозра на ХК, КЕТК, скоріш за все, більш чутлива за інші методи візуалізації для діагностики уражень слизової оболонки, що вказують на ХК тонкої кишки. Якщо при КЕТК не було виявлено патології - то це має негативне прогностичне значення, що в значному ступені виключає ХК тонкої кишки. Однак використання КЕТК у випадках підозри на ХК тонкої кишки обмежується відсутністю специфічності. Ураження, асоційовані з ХК, що описуються при КЕТК, потребують більш точного визначення. Дійсно, більш, ніж 10% здорових суб'єктів демонструють переривання слизової оболонки та ерозії в тонкій кишці. Таким чином, знахідки КЕТК уражень слизової оболонки самі по собі недостатні для встановлення діагнозу ХК.

Задумки деяких авторів, що КЕТК може використовуватися як тест першої лінії. Вони рекомендують використовувати капсулу прохідності чи/або візуалізацію тонкого кишечника перед КЕТК лише тоді, коли є підозра на обструкцію.¹⁰⁶ Через високу частоту часткової обструкції інші рекомендують систематичне виконання візуалізації тонкої кишки (ЕТК/ФТТК або КТ чи МРТ) у пацієнтів з підозрою на ХК.¹⁰⁷ Тоді КЕТК буде зарезервована для пацієнтів, у яких залишається високою клінічна підозра на ХК, незважаючи на негативні результати колоноілеоскопії та радіологічних досліджень. Необхідні великі проспективні дослідження для визначення положення КЕТК в діагностичному алгоритмі ХК.

Серед пацієнтів з доведеною ХК, КЕТК може бути використана для визначення ступеня та тяжкості уражень післяопераційного рецидиву та загоєння слизової оболонки під впливом лікування. У клінічній практиці показання до КЕТК обмежені у пацієнтів з доведеною ХК. В клінічних умовах при функціональних кишкових розладах може бути корисним оцінити, наявність запальних змін слизової оболонки кишки.

Головними перевагами ДБЕ порівняно із КЕТК є можливість отримувати біопсійні зразки та виконувати терапевтичні маніпуляції під час процедури. У пацієнтів з ХК існують специфічні ситуації, при яких може бути корисною ДБЕ.

У недавньому дослідженні когорти із 40 пацієнтів з ХК було показано, що ДБЕ немає переваг над візуалізацією пасажу тонкої кишки або ентероклізисом барію для виявлення ерозій та малих виразок в дистальній клубовій кишці.¹⁰⁸ Коли КЕТК вказує на неясні кишкові ураження, потрібно брати біопсії. Однак це може бути обмежено тими пацієнтами, для яких точна верифікація залучення порожньої або тонкої кишки стосувалось б лікування.

Терапевтичний потенціал ДБЕ був продемонстрований у повідомленнях щодо розширення стриктур та повернення затриманих пристроїв КЕТК.

Ризики включають і ті, що притаманні ендоскопії. На додаток, необхідно зважати на ризики, пов'язані з подовженим часом дії заспокійливих засобів. Далі, пацієнти з ХК, яким проводили ДБЕ, можуть мати підвищений ризик перфорації через можливі адгезії, руйнування слизової оболонки через основні захворювання або післяопераційні адгезії.

2.3.6. Процедури, що рекомендовані перед операцією

Положення ЕССО 2J

Передопераційна візуалізація має відповідати стратегіям, що були використані для підтвердження первинного діагнозу ХК [EL5, RG D].

Під час хірургічного втручання у 65 % пацієнтів знаходять ураження слизової оболонки тонкої кишки, що знаходяться проксимально до меж резекції, більшість з них часто не були виявлені при радіографії. Ці ураження, однак, не впливають на післяопераційний результат, якщо вони не звужують просвіт.^{109,110}

3. Гістологічний діагноз хвороби Крона

За останні 25 років на точність встановлення гістологічного діагнозу ХК впливало кілька елементів. Широке введення колоноскопії дозволило проводити аналіз множинних біопсій слизової оболонки із різних сегментів товстої та клубової кишки. Введення нових видів лікування, що покращують загоєння слизової оболонки, спонукало патологів усвідомлювати вплив лікування на діагностичні характеристики.

Для цього розділу вивчали опубліковані статті, використовуючи Medline та Pubmed, щодо відтворюваності, чутливості та специфічності індивідуальних характеристик для гістологічного діагнозу хвороби Крона. В якості критерію подальшого відбору зважали лише на ті характеристики, що досягали помірної відтворюваності, використовуючи значення каппа, або на результати, що були підтвержені подальшими дослідженнями. Метою було запропонувати погоджену настанову для гістологічної діагностики хвороби Крона. Обговорювані аспекти включають обстеження, необхідні для правильного діагнозу, характеристики, та можуть бути використані для аналізу ендоскопічних біопсій, хірургічних зразків та діагностичні критерії. Обговорювані питання включають: кількість характеристик що має бути у наявності для правильного діагнозу, чи буде це корисним для пошуку дисплазії? Яка роль гістології у лікуванні? Які характеристики (якщо такі існують) можуть бути використані для оцінки активності захворювання?

3.1. Процедури для діагностики з ендоскопічними біопсіями

3.1.1. Кількість біопсій

Положення ЕССО 3А

Для достовірного діагнозу хвороби Крона необхідно отримувати «множинні» біопсії із п'яти місць по усій довжині товстої (включаючи пряму кишку) та клубової кишки. Множинні біопсії включають, як мінімум, два зразки з кожного місця [EL2,RGB].

Положення ECCO 3B

У пацієнтів із фульмінантним колітом необхідно отримувати, принаймні, два зразки з одного місця [EL5,RGD].

Для підтвердження первинного діагнозу хвороби Крона найбільш надійним є аналіз повної колоноскопичної серії зразків, а не одинична ректальна біопсія.^{111–119} Зразки, бажано отримувати як із зон, що пов'язані із захворюванням, так і з вільних від ураження ділянок. Під час досліджень при подальшому спостереженні, для підтвердження діагнозу може бути корисною менша кількість біопсій. Під час досліджень при спостереженні після операції, біопсії з неотермінальної клубової кишки показані при підозрі на рецидив захворювання. Там, де пацієнти мали ілеоанальний анастомоз, при підозрі на хворобу Крона показані біопсії привідного сегменту. Множинні біопсії показані тоді, коли пацієнту проводилося обстеження під час скринінгу на дисплазію (=інтраепітеліальна неоплазія).

3.1.2. Поводження з біопсіями

Положення ECCO 3C

Зразки біопсій мають супроводжуватись клінічною інформацією, включаючи вік пацієнта, тривалість захворювання, тривалість та тип лікування [EL5, RGD].

Положення ECCO 3D

Усі зразки біопсій перед транспортуванням необхідно негайно фіксувати шляхом занурення в забуферений формалін або еквівалентний розчин [EL5, RGD].

Положення ECCO 3E

Оскільки ураження можуть бути слабкими або фокальними, рекомендується вивчати множинні зрізи з кожного зразка [EL2, RGB].

З біопсіями з різних ділянок необхідно поводитись так, щоб можна було ідентифікувати ділянку, звідки походить біопсія. Це може бути виконано шляхом

використання різних контейнерів, багатолуночкових касет або ацетатної стрічки. Орієнтація зразків з використанням фільтрувального паперу (підслизовою стороною вниз) перед фіксацією може дати кращі результати, тому що це дозволяє проводити кращу оцінку аномалій архітектури [EL5, RGD]. Ідеальна кількість зрізів для дослідження у щоденній практиці встановлена не була, однак у різних дослідженнях цифри коливаються від 2 до 6.^{118,119} Діагностичний результат покращується, коли досліджується більше зрізів. Не ясно, чи треба досліджувати серійні зрізи, чи покрокові зрізи з різних рівнів зразку. У одному порівняльному дослідженні ректальних біопсій використання серійних зрізів покращувало здатність до виявлення фокальних аномалій, включаючи грануломи, у порівнянні з покроковими зрізами. Необхідне підтвердження цього результату.¹²⁰ У щоденній практиці покрокові зрізи можуть бути найпростішою процедурою. Було запропоновано отримання двох чи трьох рівнів тканини, кожний складається із п'яти та більше зрізів.¹²¹ Для діагнозу підходить звичайне фарбування гематоксиліном та еозином. [EL5, RGD]. Натепер, для щоденної практики спеціальні барвники, імуногістохімія або інші техніки для діагностичних цілей не є необхідними.

Дана пропозиція знаходиться у відповідності до настанов, запропонованих німецькими, австрійськими та швейцарськими дослідницькими групами із захворювання подразненого кишечника та ініціативи Британського товариства гастроентерології.^{116,122–126} Використання множинних біопсій з різних ділянок підтримується експертним висновком клініцистів, за виключенням пацієнтів, які мають ознаки фульмінантного коліту. П'ятдесят вісім відсотків клініцистів погоджується брати 2 зразки з однієї або двох ділянок фульмінантного коліту. Вісім відсотків не проводять ендоскопію при фульмінантному коліті, і 34% будуть брати лише один зразок. Пропозиція використання множинних біопсій для діагностики хвороби Крона підтверджується літературними даними.^{112,113} Для фульмінантного коліту відповідні дані відсутні.

3.2. Діагностичні характеристики

3.2.1. Сукупні мікроскопічні характеристики

Положення ЕССО 3F

Фокальне (переривчасте) хронічне (лімфоцити та плазматичні клітини) запалення та вогнищеве хронічне запалення, фокальна нерегулярність крипт (переривчаста деформація крипт) та грануломи (не пов'язані з ураженням крипт) становлять загальноприйняті мікроскопічні характеристики, що дозволяють поставити діагноз хвороби Крона [EL2, RGB]. Ті ж самі характеристики та, на додачу, нерегулярна архітектура ворсинок, може бути використана для аналізу ендоскопічних біопсійних зразків із клубової кишки. Якщо ілеїт без розриву переходить у коліт, діагностичну цінність цієї характеристики треба використовувати з засторогою [EL2, RGB].

Був ідентифікований і описаний в літературі широкий ряд мікроскопічних характеристик, що допомагають встановити діагноз хвороби Крона. Вони підсумовані у Таблиці 3.1. Відтворюваність цих характеристик, а також чутливість та специфічність, вивчались неодноразово (Розділ 3.2.5).

Таблиця 3.1. Мікроскопічні характеристики, що використовуються для діагностики хвороби Крона

Товста кишка	
Архітектура	
Нерегулярна архітектура крипт	Сегментарна
	Дифузна
Зменшена кількість крипт/атрофія слизової оболонки	
Нерегулярна поверхня	
Хронічне запалення	
Розподіл I	Фокальне підвищення інтенсивності
	Несистематичне підвищення
	Дифузне підвищення
Розподіл II	Поверхнєве
	Через слизове
	Базальні плазматичні клітини
Грануломи	
Муцинові грануломи	
Поліморфне запалення	
Власна пластинка слизової оболонки кишечника	
Епітеліальні поліморфи крипт	Фокальні
	Дифузні
Абсцес крипт	
Ексудат поліморфів	
Зміни епітелію	
Ерозія/утворення виразок	
Муцин	Зменшення
	Збереження

Клітини Панета, дистальні по відношенню до печінкового викривлення	
Зміни, пов'язані з епітелієм	
Підвищена кількість лімфоцитів епітелію >15	
<i>Термінальний відділ клубової кишки</i>	
Архітектура	
Нерегулярність ворсинок	
Нерегулярність архітектури крипт	
Зміни епітелію	
Метаплазія псевдопілоричної залози (пов'язана із виразкою ліній клітин – (ПВЛК))	
<i>Порівняння між різними сегментами</i>	
Розподілення запалення вздовж прямої кишки; градієнт від проксимального до дистального	
Відношення кількості біопсій з фокальною клітинною інфільтрацією до числа біопсій з інфільтрацією мононуклеарними клітинами	

3.2.2. Фокальне або вогнищеве запалення

Фокальне або вогнищеве хронічне запалення означає варіабельне підвищення клітинної приналежності пластинки слизової оболонки кишечника за зразком біопсії, що не обмежене поверхневою зоною. Фокальне підвищення означає нормальну фонову клітинність із локалізованим підвищенням кількості клітин. Вогнищеве підвищення означає аномальну фонову клітинність з варіабельною інтенсивністю. Фокальне або вогнищеве підвищення не треба плутати з наявністю нормальних лімфоїдних агрегатів. Відмінності в клітинності поміж множинними біопсійними зразками може бути оцінена з більшою відтворюваністю, ніж варіабельність в рамках одного зразка.

3.2.3. Нерегулярність крипт

Нерегулярність крипт означає аномалії у > 10% крипт при наявності фокального або вогнищевого запалення. Нерегулярність крипт може бути їх викривленням (непаралельні крипти, їх варіабельний діаметр, кістозне розширення), розгалуження крипт та їх скорочення.¹¹⁶ Наявність більше, ніж двох розгалужених крипт у добре орієнтованому зразку біопсії, може вважатись за аномалію.¹¹⁶

3.2.4. Грануломи

Гранулома при хворобі Крона визначається, як сукупність епітеліоїдних гістіоцитів (клітини моноцитів/макрофагів), обриси яких часто неясно визначені. Багатоядерні гігантські клітини не являються характеристикою, і некроз, звичайно, не є очевидним. Лише грануломи у власній пластинці слизової оболонки кишечника, що не пов'язані з активним ураженням крипт, можуть вважатись підкріплюючими характеристиками на підтримку діагнозу хвороби Крона.¹²⁷ Нетворожисті грануломи, невеликі сукупності епітеліоїдних гістіоцитів або гігантських клітин, або ізольовані гігантські клітини можуть спостерігатися при інфекційному коліті (грануломи свідчать про *Mycobacterium* sp., *Chlamydia* sp., *Yersinia pseudotuberculosis* та *Treponema* sp.; мікрогрануломи свідчать про *Salmonella* sp., *Campylobacter* sp. та *Yersinia enterocolitica*; та гігантські клітини свідчать про *Chlamydia* sp.) і їх не слід розглядати як ознаки хвороби Крона. У пацієнтів, що живуть або походять із областей з високою розповсюдженістю туберкульозу, має бути виключений туберкульоз кишечника поміж пацієнтів з підозрою на хворобу Крона. Це особливо важливо при початку лікування анти-ФНП (фактор некрозу пухлин) препаратами.

3.2.5. Кількість характеристик, необхідних для діагнозу

Відбір цих характеристик базується на системному огляді літератури. Вони досягають діагностичної чутливості та специфічності, принаймні, у 50 % і відтворюваності від помірної до доброї (каппа, що дорівнює 0,4 або процентне погодження, принаймні, у 80%).^{119,120,128,129} Вони були представлені групі експертів і їм були присуджені бали відповідно до якості дослідження та висновку експертів:

- фокальна нерегулярність крипт отримала найвищу кількість балів при наявності даних від більш, ніж одного надійного дослідження адекватного розміру та від висновку експертів;
- фокальне або вогнищеве хронічне запалення було оцінено, виходячи з даних єдиної статті та висновку експертів.

Дані характеристики також проходили тестування на семінарі, що включало не експертів та експертів з патології де були обрані більш, ніж 50% патологів, що вірно оцінювали кожний випадок.¹¹² Вогнищева природа запалення є єдиною діагностикою у дорослих пацієнтів, що не отримували лікування. Запалення може стати вогнищевим при лікуванні ВК, та у малих дітей (вік < 10 років) ВК може бути представлений переривчастим запаленням.¹³⁰⁻¹³⁵

Наявність однієї характеристики не вважається достатньою для чіткого діагнозу. Для одиничних або множинних ендоскопічних зразків не існує даних стосовно того, скільки характеристик має бути в наявності для чіткого діагнозу хвороби Крона. Для хірургічного матеріалу було запропоновано, що діагноз хвороба Крона може бути поставлений за відсутності гранулом, або, коли присутня епітеліоїдна гранулома з тією або іншою характеристикою, за умови, виключення специфічних інфекцій [EL5, RGD].¹²⁵ Таке ж саме визначення може бути запропоновано для зразків слизової оболонки, отриманих під час ендоскопії. Наступні характеристики можуть бути ідентифіковані у слизовій оболонці і, таким чином, в ендоскопічному зразку: грануломи і фокальні (сегментовані або переривчасті) архітектурні аномалії крипт, у поєднанні із фокальним або вогнищевим хронічним запаленням (хронічне визначається як наявність

лімфоцитів та плазматичних клітин), збереження орзомицину в активних місцях. Тому вони є потенційно надійними маркерами хвороби Крона.

Більшість експертів – клініцистів (91%) і усі патологи погоджуються, що наявність грануломи і, принаймні, однієї додаткової характеристики встановлює діагноз хвороби Крона. Другою характеристикою може бути або запалення (фокальне), або, бажано, архітектурні аномалії. Псевдоторсинчатий вигляд колоректальної поверхні більше вказує на ВК, у той час, як фокальні архітектурні аномалії свідчать на користь ХК. Однак наявність грануломи не завжди є необхідним для діагнозу хвороби Крона. Додатковими характеристиками, що виявилися корисними є:

- підвищена кількість інтраепітеліальних лімфоцитів,¹¹²;
- трансмукозальне запалення,¹²⁸;
- фокальне хронічне запалення без атрофії крипт, фокальний криптит (хоча відтворюваність слабка),^{116,136};
- афтоїдні виразки, непропорційне підслизове запалення, гіперплазія нервового волокна¹³⁷;
- проксимальна локалізація утворення виразок та архітектурне викривлення.

Коли доступні множинні біопсії, включення клубової кишки та розподіл запалення, що демонструє градієнт від проксимального до дистального, також може бути корисним. Відсутність характеристик, що свідчать про високу вірогідність ВК або є діагностичними для ВК, таких як дифузна нерегулярність крипт, зменшена кількість крипт та загальні епітеліальні поліморфи крипт, також можуть зорієнтувати на користь діагнозу хвороби Крона.

У важких випадках біопсії шлунку можуть допомогти встановити діагноз ХК наявності гранулом, фокально-посилений або фокально активний гастрит. Останній характеризується відсутністю *Helicobacter pylori* та наявністю перифовеолярного або периграндулярного клітинного інфільтрату, що складається з мононуклеарних клітин (клітини CD3+T та клітини CD68+) та гранулоцитів. Фокальний гастрит не виключає хвороби Крона [EL4, RG C].¹³⁸⁻¹⁴²

3.3. Гістологія та дисплазія – інтраепітеліальна неоплазія

Положення ECCO 3G

Мікроскопічні характеристики для діагностики та класифікації дисплазії – інтраепітеліальної неоплазії товстої кишки при хворобі Крона такі ж, як і ті, що були запропоновані для ВК і, подібним чином, рекомендується друга оцінка для чіткого діагнозу [EL2, RGB].

Положення ECCO 3H

Стосовно ВК, спорадичні аденоми може бути важко відрізнити від уражень асоційованих з дисплазією від утворень (УАДУ). Однак диференціація важлива через те, що ведення спорадичних аденом відрізняється від ведення дисплазій, асоційованих з колітом. Вік пацієнта, місце та морфологія ураження, а також біопсії плоскої оточуючої слизової оболонки можуть допомогти у цій диференціації [EL2, RGB].

Коментар робочої групи. В ендоскопічному консенсусі (Vito Annese, Marco Daperno, Matthew D. Rutter, Aurelien Amiot, Peter Bossuyt, James East, Marc Ferrante, Martin Gotz, Konstantinos H. Katsanos, Ralf Kieβlich, Ingrid Ordas, Alessandro Repici, Bruno Rosa, Shaji Sebastian, Torsten Kucharzik, Rami Eliakim, on behalf of ECCO. *European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. Consensus/Guidelines. Journal of Crohn's and Colitis (2013) 7, 982–1018*) дані інші рекомендації:

Положення ECCO 13К

Видимі ураження з дисплазією повинні повністю видалятися досвідченим ендоскопістом, незалежно від ступеня дисплазії або локалізації у відношенні до запалених ділянок слизової. При відсутності дисплазії в оточуючій слизовій оболонці, доцільне спостереження за допомогою ретельного колоноскопічного обстеження [EL1]. Якщо ендоскопічна резекція неможлива або якщо дисплазія зустрічається в навколишній плоскій слизовій оболонці, повинна рекомендуватися проктоколектомія [EL4] [Результат голосування: 100% згідні].

Більшість дисплазій видимі при колоноскопічному дослідженні,⁴¹⁰⁻⁴¹² навіть при дослідженні апаратами стандартної роздільної здатності. Припідняті диспластичні ураження на фоні коліту (раніше називалися DALMs) донедавна вважалися показанням для колектомії. У контексті колоноскопічного спостереження коліту, термін “плоске ураження” традиційно використовується для ендоскопічно невидимих диспластичних уражень, діагностованих за допомогою випадкових біопсій. Обидва ці терміни заплутані і ми повинні від них відмовитися, тим більше, що термін “плоский” тепер має зовсім інше ендоскопічне визначення (відповідно до Парижської ендоскопічної класифікації).⁴¹³ Бажано використовувати терміни ендоскопічно видимі і невидимі ураження, так як чітко окреслені видимі ураження можуть бути придатні для повної ендоскопічної резекції^{410,414-418}, незалежно від їх місця розташування в межах чи за межами зон ураження НВК і незалежно від наявності дисплазії високого чи низького ступеня. Це відноситься також і до спорадичних аденом в контексті коліту.⁴¹⁹ Якщо повна поліпектомія підтверджується гістологічно, біопсії забрані із плоскої слизової в безпосередній близькості від поліпектомії не вказують на дисплазію, а також не знайдено дисплазію ніде більше в товстій кишці, наступну колоноскопію рекомендовано виконувати на 3 місяці раніше від запланованої щорічної колоноскопії із хроноскопією, оскільки можуть з'являтися додаткові ураження у половини цих пацієнтів.⁴¹⁵⁻⁴¹⁷ Тим не менше, не було встановлено підвищеного ризику розвитку раку, під час спостереження,^{410,414,416,417,419-421} як це підтверджено у недавньому метааналізі.⁴²² Якщо ураження нерезектабельне або виявлена дисплазія у прилеглий слизовій, в таких випадках показана колектомія у зв'язку з високим

ризиком колоректального раку. ^{410,423}

Коментар робочої групи. В ендоскопічному консенсусі (Vito Annese, Marco Daperno, Matthew D. Rutter, Aurelien Amiot, Peter Bossuyt, James East, Marc Ferrante, Martin Gotz, Konstantinos H. Katsanos, Ralf Kießlich, Ingrid Ordas, Alessandro Repici, Bruno Rosa, Shaji Sebastian, Torsten Kucharzik, Rami Eliakim, on behalf of ECCO. *European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. Consensus/Guidelines. Journal of Crohn's and Colitis (2013) 7, 982–1018*) дані рекомендації:

Таблиця. Термінологія ендоскопічних уражень при запальних захворюваннях товстого кишечника (ЗЗТК).

Ураження слизової	Описання	Градація
Втрата судинного малюнка	Втрата нормальної структури слизової оболонки без добре розмежованих капілярів	Від плямистої або помутніння до повної втрати
Еритема	Почервоніння слизової оболонки	Від вогнищевої або точкової до дифузної еритеми
Зернистість	Малюнок слизової провадиться ретикулярною сіткою вогнищ, діаметром 0,5 - 1 мм з різким світловим рефлексом.	Від мілко до крупнозернистого чи нодулярного, через неправильне відбиття світла
Крихкість/кровотеча	Кровотеча або внутрішньослизіві геморагії до або після просування ендоскопу	Від контактної кровотечі (кровотеча, що виникає від легкого дотику) до спонтанної кровотечі
Ерозії	Певне ураження слизової оболонки менше 3 мм в розмірі. Також описується як точкові виразки	Ізольовані, дифузні
Афтозні виразки	Білий із заглибленням центр, оточений ореолом еритеми; (Деякі вважають це синонімом слова «ерозії»)	Ізольовані, множинні

Виразки	Будь-яке ураження слизової певної глибини, з або без ореолу еритеми	Ізольовані або множинні, морфологічно виділяються: циркулярні, лінійні, зіркоподібні, серповидні, неправильної форми поверхневі або глибокі.
Розмір виразки (без підвидів)	Виражається в мм та класифікується як: < 5 мм; 5 -20 мм; >20 мм	Дифузне стирання слизової оболонки з її залишками утворює поліпoidний вигляд
Глибина виразки (без підвидів)	Мала (локалізується в підслизовій) - без підритих країв. Глибока (виходить за межі власної пластинки слизової оболонки) - край підвищений > 1 мм	
Стеноз	Звуження просвіту	Поодинокі, множинні, прохідні (при використанні дорослого колоноскопу), не прохідні, прохідні після дилатації, з виразками, без виразок
Післязапальний поліп (попередньо визначався, як псевдополіп)	Поліповидне ураження, як правило, невеликого розміру, ізольовані або множинні, розповсюджені по усій товстій кишці. Іноді циліндричні або гігантські (> 2 см) у розмірі.	Ізольовані, дифузні, оклюзійні (гігантські)
Вигляд «бруківки»	Вигляд слизової оболонки з припіднятими вузлуватими утвореннями, що нагадують мощення "Римської" дороги	З або без звиразкування

Диференційна діагностика: ЗЗТК та не-ЗЗТК

Пацієнти з іншими колітами можуть мати такий же ендоскопічний вигляд слизової оболонки кишечника, як і при ЗЗТК. Зазвичай, ЗЗТК необхідно диференціювати з:

- інфекційним колітом;
- колітом, який викликаний прийомом медикаментів;
- ішемічним колітом;
- радіаційним колітом.

Нажаль, незважаючи на ретельний збір анамнезу і різні ендоскопічні та гістологічні методи дослідження, у деяких випадках важко провести диференційну діагностику між ЗЗТК та інфекційними захворюваннями кишечника. У проспективному дослідженні, де обстежувалися пацієнти з кривавою діареєю. У третини були виявлені захворювання, викликані інфекційними агентами.⁷⁷ Деякі інфекційні збудники, такі як *Salmonella* spp., *Shigella* spp. or *Campylobacter* spp. дають таку ж ендоскопічну картину, як при неспецифічному виразковому коліті (НВК), тоді як інші, такі як ентероколіти при захворюванні *Yersinia* spp. чи викликані цитомегаловірусом (ЦМВ) нагадують хворобу Крона (ХК). Інфекції, що накладаються на НВК, викликані *Clostridium difficile* чи ЦМВ може ще більше ускладнити диференційну діагностику. Незважаючи на те, що немає патогномонічних ознак, деякі ознаки можуть вказувати на інфекційний коліт відповідно до мікробіологічного дослідження.⁷⁸

У декількох дослідженнях вивчалися ендоскопічні знахідки при ЦМВ інфекції. Проте більшість цих досліджень проводилися у пацієнтів, що мають імунодефіцитні стани, такі як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) та пацієнтів після трансплантації.⁷⁹⁻⁸¹ Спектр ендоскопічних знахідок у цих пацієнтів був мінливим і коливався від плямистої еритеми, ексудату, мікроерозій, дифузно-набряклої слизової оболонки, кількох ерозій слизової, глибоких виразок і псевдопухлин.⁸²⁻⁸⁷ Крім того, рідко виявлялися колоноскопичні знахідки при НВК, ускладненому ЦМВ інфекцією з геморагічними проявами запалених слизових оболонок.⁸⁸ Однак, у таких випадках важливим є гістологічне підтвердження типового виключення ЦМВ.

В ендемічних зонах захворювань туберкульозом, нелегкою задачею є диференційна діагностика на основі ендоскопічних знахідок ХК та кишкової форми туберкульозу, навіть після гістопатологічного дослідження.⁸⁹ У більшості випадків при туберкульозі поражається ілеоцекальна область з різним ступенем участі товстого та тонкого кишечника. У пацієнтів із підозрою або підтвердженою ХК, колоноілеоскопія забезпечує таку ж чутливість (67% порівняно з 83%), але значно вищу специфічність (100% порівняно з 53%) у порівнянні з відеокапсульною ендоскопією при виявленні пацієнтів з ХК та туберкульозом.⁹⁰ Як повідомляється, додаткова діагностична цінність колоноілеоскопії знаходиться на низькому рівні – 3,7%, але може використовуватися у складних діагностичних випадках.⁹¹ Сегментарне ураження товстого кишечника може виникати у 20% пацієнтів без ураження ілеоцекальної зони^{92,93} також можуть бути виявлені пропущені ураження більше ніж у 40% пацієнтів.^{92,94} Ендоскопічна картина приблизно 5% усіх досліджень може навіть імітувати панколіт, що не відрізняється від панколіту при НВК.^{95,96} Також широко описані ураження тонкого кишечника та верхньої частини шлунково-кишкового тракту.⁹⁷

Недавній систематичний аналіз показав, що результати колоноскопії були дуже корисні при диференціальній діагностиці кишкового туберкульозу та ХК.⁹⁸ У цьому дослідженні, ураження аноректальної зони, поздовжні, а також афтозні виразки, і слизова у вигляді «бруківки» були визначені, як параметри, що вказують

на ХК, тоді як, ізольоване ураження, залучення ілеоцекального клапану, поздовжні виразки, рубці та псевдополіпи були визначені, як параметри, що вказують на кишковий туберкульоз. За допомогою цього методу, позитивна прогностична цінність для ХК складала 94.9% і 88.9% для кишкового туберкульозу. У більш пізньому дослідженні, пропущені ураження в товстому кишечнику спостерігалися набагато частіше у пацієнтів із ХК у порівнянні із пацієнтами з кишковим туберкульозом (54% порівняно з 13%), лінійні виразки (30% порівняно з 7%) та поверхневі виразки (51% порівняно з 17%). Слизова у вигляді «бруківки» спостерігалася лише у пацієнтів з ХК (17% порівняно з 0%). Зернистість слизової оболонки товстого кишечника частіше зустрічалася у пацієнтів із туберкульозом, аніж при ХК (49% порівняно з 24.5%). Однак, диференційна діагностика повинна базуватися на епідеміології, клінічній картині, рентгенологічних дослідженнях, гістології та імунологічних дослідженнях.^{100,101}

Інший патологічний стан, який необхідно диференціювати із ЗЗТК є локалізований запальний процес, що уражує тільки сигмовидну кишку асоційований із дивертикульозом. Цей стан називається сегментарний коліт, асоційований з дивертикульозом (СКАД), який все частіше описується, як окремий клінічний та патологічний стан. Зазвичай, зустрічається у осіб похилого віку, що часто супроводжується ректальною кровотечею.¹⁰² Нові дослідження підтверджують рівні захворюваності СКАД від 0.3% до 2%.¹⁰³⁻¹⁰⁵ СКАД має визначений клінічний перебіг, та може зникати без повторного виникнення та необхідності в лікуванні. Через його схожість з іншими ЗЗТК, зокрема хворобою Крона, дуже важливим є правильне встановлення діагнозу.^{106,107}

Ендоскопічними характеристиками СКАД є:

- запальний процес, частіше розташований в слизовій дивертикула без залучення до процесу дивертикулярного отвору.
- незмінена слизова прямої кишки та проксимальної частини товстого кишечника.¹⁰⁸ СКАД в подальшому ендоскопічно класифікується з чотирма різними патернами.^{108, 109}

Ішемічний коліт (ІК) – це ще одне захворювання, з яким необхідно проводити диференційну діагностику, тому що воно може протікати з типовими клінічними проявами, що характерні для ЗЗТК (НБК та ХК). Ендоскопічні дані, що вказують на діагноз ішемії включають в себе нормальну слизову прямої кишки, різке відмежування уражених сегментів, зокрема, слизова у вигляді «водостічної труби» від сигмовидної кишки до селезінкового згину, петехіальні крововиливи, поздовжні виразки і швидке розривання.¹¹⁰⁻¹¹⁴ Через те, що при проведенні колоноскопії діагноз ІК можна встановити більше ніж у 90% випадків,¹¹⁰ вона залишається золотим стандартом в діагностиці, але може бути небезпечною в гострому періоді, і діагноз може бути встановлений на основі сигмоскопії та СКТ черевної порожнини.

Нажаль, ні одна із новітніх технологій (таких, як висока роздільна здатність та електронна хромоскопія) на даний момент не може збільшити точність у диференційній діагностиці серед ЗЗТК та іншими колітами, але ця ситуація може змінитися у майбутньому.

Таблиця. Характеристики шкал, що найчастіше використовуються для НВК та ХК (CDEIS: Crohn's disease endoscopic index of severity, SES-CD: Simple endoscopic score for Crohn's disease).

Шкала	Застосовність	Ступінь	Описання
Ендоскопічна підшкала Mayo	НВК	Mayo 0	Нормальна слизова, чи та, що загоїлася
		Mayo 1	Збіднілий судинний малюнок, помірна ранимість, еритема
		Mayo 2	Відсутність судинного малюнка, значна ранимість, ерозії
		Mayo 3	Спонтанна кровотеча, великі виразки
Шкала Rutgeerts	Післяопераційні прояви ХК	i0	Нема уражень в неотермінальній клубовій кишці
		i1	< 5 афтозних виразок
		i2	>5 афтозних виразок з незміненою слизовою між ними with normal mucosa in-between, чи пропущені ділянки з більшими ураженнями, чи ураження/виразки (< 1 см), що відносяться до анастомозу
		i3	Дифузний афтозний ілеїт з розповсюдженим запаленням слизової
		i4	Дифузне запалення з великими виразками, вузлами і/або стенозом
CDEIS	Кишкові прояви ХК	Глибокі виразки (в усіх досліджених сегментах)	Відсутність (0 балів) Наявність (12 балів)
		Поверхневі виразки (в усіх досліджених сегментах)	Відсутність (0 балів) Наявність (6 балів)
		Поверхня, залучена до захворювання (в усіх досліджених сегментах)	0-10 (відповідно візуальній аналоговій шкалі трансформації, який представляє весь клубово-товстокишковий сегмент)
		Поверхня, вкрита виразками (в	0-10 (відповідно візуальній аналоговій шкалі трансформації, який представляє весь клубово-

		усіх досліджених сегментах)	товстокишковий сегмент)
		Звиразкований стеноз (будь-де)	Немає (0 балів) Є (3 бали)
		Стеноз без виразкування(будь-де)	Немає (0 балів) Є (3 бали)
SES-CD	Кишкові прояви ЖК	Виразки (в усіх досліджених сегментах)	Немає (0 балів) Афтозні виразки, 0.1 -0.5 см (1 бал) Великі виразки, 0.5-2 см (2 бали) Дуже великі виразки, >2 см (3 бали)
		Звиразкована поверхня (в усіх досліджених сегментах)	Немає (0 балів) < 10% сегменту (1 бал) 10-30% сегменту (2 бали) > 30% сегменту (3 бали)
		Уражена поверхня (в усіх досліджених сегментах)	Немає (0 балів) < 50% сегменту (1 бал) 50-75% сегменту (2 бали) > 75% сегменту (3 бали)
		Звуження (в усіх досліджених сегментах)	Немає (0 балів) Одиничне, прохідне для ендоскопу (1 бал) Множинні, прохідні для ендоскопу (2 бали) Не прохідне, повний стеноз (3 бали)

Таблиця. Індекс активності хвороби Крона при капсульній ендоскопії (адаптовано з Niv Y et al.²⁹⁶).

А. Оцінка запалення:

0 = Немає;

1 = Від незначного до помірного набряку/еритема/утворення ерозій;

2 = Значний набряк/еритема/ерозія;

3 = Кровотеча, ексудат, афта, ерозія, невелика виразка (до 0,5 см);

4 = Середня виразка (0,5–2 см), псевдополіп;

5 = Велика виразка (більше 2 см).

В. Оцінка розповсюдженості захворювання:

0 = Немає;

1 = Фокальне (один сегмент);

2 = Вогнищеве (2–3 сегменти);

3 = Дифузне (більше 3 сегментів).

<p>С. Оцінка стриктур: 0 = Немає; 1 = Одиначна-прохідна; 2 = Множинні-прохідні; 3 = Обструкція (немає прохідності).</p>
<p>CECDAI = проксимальні ([A1 . B1] + C1) + дистальні ([A2 . B2] + C2)</p>

Ендоскопічна диференціація неспецифічного виразкового коліту (НВК) і хвороби Крона (ХК)

Ознаки	НВК	ХК
Безперервність запальних змін	Характерна (завжди)	Інколи
Сегментарні зміни	Немає	Часто
Зміни у прямій кишці	Практично завжди (до 100%)	Часто відсутні (менше 50%)
Судинний рисунок	Стертий або відсутній	Частіше збережений
Кровотечі	Дуже часто (зазвичай)	Інколи
Вразливість слизової	Дуже часто	Інколи
Кровоточивість (контактна)	Типова	Менш типова
Зернистість/гранулююча поверхня	Зазвичай	Рідше
Набряк	Звичайний	Звичайний
Слизова у вигляді «бруківки»	Немає	Характерний
Афтозні ерозії	Немає	Характерні
Поверхневі виразки	Інколи	Часто
Великі виразки, більше 1 см	В тяжких випадках	Характерні
Довгі глибокі виразки	Рідко	Часто
Лінійні виразки	Рідко	Часто
Звивисті виразки	Рідко	Часто
Псевдополіпи	Характерні	Інколи
Містки слизової оболонки	Інколи	Інколи
Слизова навколо виразкування	Змінена	Не змінена
Чітка межа між ураженими і неураженими сегментами	Наявна	Немає
Звуження/стриктури	Рідко	Часто
Нориці	Рідко	Часто

3.3.1. Кількість біопсій

Пацієнти з поширеним колітом Крона (КК) мають підвищений ризик колоректального раку. При виразковому коліті (ВК) можна використати ендоскопію з біопсією для вторинної профілактики та виявлення дисплазії (інтраепітеліальної неоплазії) [EL2, RGC]. Оптимальна кількість біопсій, необхідних для достовірного діагнозу інтраепітеліальної неоплазії, встановлена не була. Було запропоновано отримувати від 6 до 10 зразків з різних ділянок, як було зроблено для ВК. Сучасні рекомендації включають біопсію товстої кишки з

інтервалами у 10 см. Біопсії окремо маркуються, так, щоб можна було потім ідентифікувати сегмент товстої кишки, з якого отримана біопсія. Було встановлено, що потрібно 33 біопсійних зразки для отримання 90% довірчості у виявленні дисплазії, якщо вона дійсно має місце.¹⁴³ Ці дослідження ВК не були відтворені при КК. Сегментарна природа запалення при КК, можливість виникнення стриктур і широке розповсюдження сегментарних резекцій означає, що практика спостереження при ВК не може бути безпосередньо перенесена на КК. Метою даного розділу було не отримання рекомендацій з нагляду, а визнати те, що якщо нагляд має місце, то кількість біопсій, необхідних для виявлення дисплазії, велика. У пацієнтів з КК також треба враховувати використання прицільної біопсії з місць уражень, ідентифікованих хромоендоскопією або ендомікроскопією, що змінило політику у сфері взяття біопсій при ВК.

3.3.2. Мікроскопічні характеристики

Мікроскопічні характеристики, що використовуються для діагностики інтраепітеліальної неоплазії, включають архітектурні та цитологічні аномалії. Архітектурні аномалії – це ущільнення залоз, потовщення слизової оболонки та видовження і викривлення крипт із надмірним проростанням та збільшення у розмірі. Поверхня і крипти вистелені довгими, високо-циліндричними клітинами, у яких простежується деяке диференціювання слизової оболонки. Спостерігається тенденція до розташування муцину в циліндричних клітинах, а не у звичайних бокаловидних клітинах. Зміни в ядрі морфологічно подібні до тих, що спостерігаються в тубулярних аденомах: гіперхромні та збільшені ядра з ущільненням ядер та частим їх перекриванням. Ядра також типово стратифіковані. У верхній частині крипт, і навіть на поверхні (що часто є аномальним) можуть бути присутні мітотичні фігури.^{144,145}

3.3.3. Додаткові техніки

Використання додаткових технік (включаючи протокову цитометрію, імуногістохімію) та пошук маркерів (таких, як експресія p53) може бути корисним для вирішення діагностичних проблем та для підтримки діагнозу інтраепітеліальної неоплазії. Ці техніки, однак, ідентифікують зміни, що, загалом, не ті ж самі, що і диспластичні зміни, що являють собою комплексний феномен. Відповідно, через практичну доступність та незначну вартість просте морфологічне дослідження дисплазії залишається важливим для контролю онкологічного ризику хвороби Крона.

3.4. Хірургія та патологія

Положення ЕССО 3І

Необхідно повністю досліджувати хірургічний зразок, методично і систематично, включаючи фотографічне документування, бажано у той час, коли зразок був видалений [EL5, RG D]. Після закінчення загального огляду

зразок відкривається вздовж продовжньої осі (вздовж границі краю кишки протилежному брижі або антимезокольної границі, крім, можливо, ділянок будь-якої карциноми, де може бути краще під час фіксації залишати невідкритим малий сегмент), і збираються зразки для мікроскопії, включаючи лімфатичні вузли, термінальну клубову кишку та апендикс [EL2, RG B].

Положення ЕССО 3J

Оптимальна кількість зразків з результату колектомії визначена не була. Однак множинні зразки покращать діагностичний результат. Є помилкою відбирати лише видимі ураження. Обробка зразків може проходити традиційним чином [EL5, RG D].

Якщо є доступними хірургічні зразки, можуть бути ідентифіковані макроскопічні аспекти стану та трансмуральний характер захворювання, і, загалом, набагато більше характеристик може використовуватись для діагностичних цілей.^{137,146} Характеристики підсумовані в Таблицях 3.2. та 3.3. Виражений шар брижжового жиру має високе прогностичне значення для діагнозу хвороби Крона.^{115,116}

Таблиця 3.2. Макроскопічні характеристики для діагностики хвороби Крона

- ураження клубової кишки*;
- пряма кишка звичайно не уражена;
- зливні глибокі лінійні виразки, афтозні ерозії;
- глибокі тріщини;
- фістули;
- виражений шар брижжового жиру*;
- переривчасті ураження (сегментне захворювання);
- вузлуваті ущільнення слизової оболонки. Слизова оболонка має вигляд «бруківки»;
- потовщення кишкової стінки*;
- стриктури.

*Типові характеристики хвороби Крона, на відміну від інших станів.

Таблиця 3.3. Макроскопічні характеристики для діагностики хвороби Крона в операційному зразку

- трансмуральне запалення*;
- інтегральні ознаки запалення, трансмуральна лімфоїдна гіперплазія*;

- субмукозальне потовщення (розповсюдження фіброзу-фібром'язевої облітерації та запалення;
- щілини;
- аркоїдна гранулома (включаючи таку, що знаходиться в лімфатичних вузлах);
- аномалії нервової системи черевної порожнини (субмукозальна гіперплазія нервових волокон та гангліоніт)*;
- збереження відносно незміненого епітелію-муцину (бокаловидні клітини часто в нормі).

*Типові відмінні характеристики для діагностики хвороби Крона, на відміну від інших станів.

3.5. Гістологія та активність захворювання

Положення ECCO 3К

Звіт з патології має містити інформацію щодо активності захворювання. Відсутність активності в біопсії може не відображати неактивність у пацієнта. [EL5, RGD].

Гістологія зараз звично використовується для діагностики ВК та ХК. Наявність загоєння запалення слизової оболонки було відмічено як ознака регресії при ВК. Тому біопсії використовуються для диференціації між латентним, неактивним захворюванням та різними ступенями активності при ВК. Це призвело до введення системи балів для оцінки активності захворювання при ВК та їх використання у клінічних дослідженнях.¹⁴³

На відміну від ситуації з ВК, активність захворювання, загалом, не оцінюється патологами для ХК. Це, в основному, викликано переривчастим характером захворювання, що зумовлює помилки при взятті зразків, та фактом того, що клубова кишка може бути єдиним місцем, ураженим хворобою. Помилка при взятті зразків дуже відчутна, особливо тоді, коли доступними є лише ректальні біопсії. Мікроскопічний аналіз множинних зразків з різних сегментів товстої та клубової кишки може дати корисну інформацію та дозволити провести оцінку активності захворювання. Аргументи на цю користь з'являються з досліджень інших захворювань, таких, як ВК та гастрит, пов'язаний із Н. рурі, а також з клінічних досліджень медичних препаратів. При ВК базальний плазмодитоз також може допомогти спрогнозувати загострення, у той час, як адекватний контроль запалення вважається важливим для попередження розвитку раку,¹⁴⁷⁻¹⁵² однак жоден з цих показників ще не був вивчений при ХК. Доступні дані з гістології та активності для ХК обмежені.

У декількох клінічних дослідженнях препаратів було показано, що лікування може змінювати гістологію, сприяти загоєнню та нормалізації слизової оболонки.¹⁵¹⁻¹⁵⁸ Однак між авторитетними спеціалістами не існує загальної згоди щодо того, як використовувати мікроскопію для оцінки активності захворювання. Якщо використовуються біопсії, тоді необхідно отримувати і аналізувати множинні

зразки. Наявність ураження епітелію в асоціації з нейтрофілами являється маркером активності захворювання.¹⁴⁹ При ХК модель множинної логістичної регресії продемонструвала, що значна інфільтрація лімфоцитами (і еозинофілами) власної пластинки слизової оболонки кишечника, наявність атрофії крипт та відсутність лімфоцитарної інфільтрації епітелію є найкращими змінними величинами для прогнозування неускладненого захворювання.¹⁵⁹

4. Класифікація хвороби Крона

Принципові зміни по відношенню до Настанови ЕССО 2004.

- Підтримується використання Монреальської класифікації клінічних фенотипів ХК [положення 4А].
- Перебіг ХК може бути передбаченим клінічними факторами при діагностиці [положення 4В].

Класифікація захворювання – це важливий крок для надання відповідних інструментів, для можливості розподілу відмінностей в характеристиках та веденні хвороби Крона. У минулому було використано кілька шляхів класифікації.

ХК була класифікована щодо:

- фенотипу захворювання (Римська або Віденська класифікація, що була модифікована в Монреалі);
- активності захворювання (в основному, відповідно до індексу активності хвороби Крона (ІАХК);
- відповіді на терапію (в основному, кортикостероїдами), «резистентна до кортикостероїдів» або «залежна від кортикостероїдів» (див. вище).

Оскільки існує тенденція призначати більш ранню та більш агресивну підтримуючу терапію, наразі робляться деякі спроби для передбачення при діагностиці наступного фенотипу захворювання з метою адаптації рівня терапії до тяжкості захворювання. Недавно були ідентифіковані деякі грубі клінічні прогностичні фактори. На додаток, проходять інтенсивні дослідження присвячені ідентифікації генетичних та серологічних прогностичних факторів так, що є сподівання на те, що впродовж наступних кількох років буде можливим виробити точний, складовий та прогностичний показник.

4.1. Загальні рекомендації

Положення ЕССО 4А

Підтримується використання Монреальської класифікації хвороби Крона. На теперішній час не можуть бути зроблені ніякі рекомендації, що базуються на доказах, для щоденного клінічного використання генетичних тестів або серологічних маркерів для класифікації хвороби Крона.

Положення ЕССО 4В

Перебіг хвороби Крона може бути прогнозований клінічними факторами при діагностиці (включаючи молодий вік, тонко-товстокишкову локалізацію та перианальне захворювання), що потрібно брати до уваги для визначення початкової терапевтичної стратегії [EL2b, RGC].

Положення ЕССО 4С

Сироваткові рівні СРБ важливі для оцінки ризику загострення у пацієнта [EL2b, RGB]. Високі рівні СРБ вказують на активне захворювання [EL2a, RGB] або бактеріальне ускладнення [EL3, RGC]. Рівні СРБ можуть бути використані для моніторингу терапії та подальшого спостереження [EL2a, RGB].

4.2. Спеціальні компоненти

4.2.1. Монреальська класифікація фенотипів

Монреальський перегляд (2005)^{160,161} Віденської класифікації¹⁶² зараз вважається міжнародним стандартом ділення фенотипів на підтипи при ХК. У Монреальській класифікації було зроблено два важливих коректування:

Перший, стосовно локалізації захворювання, зараз було додано:

- верхня локалізація гастроінтестинального тракту (L4) до трьох основних локалізацій;
- термінальна клубова кишка (L1);
- товста кишка (L2);
- тонко-товстокишкова локалізація (L3) замість того, щоб вони вважались взаємно виключними категоріями.

Другий, стосовно категорій поведінки захворювання:

- без утворення стриктур, без пенетрації (B1);
- з утворенням стриктур (B2);
- з пенетрацією (B3).

Перианальні фістули та абсцеси більше не включаються до фенотипу пенетрації, що зараз визначається як «наявність інтра-абдомінальної фістули, запальних утворень та/або в будь-який час перебігу хвороби». Наявність перианальних фістул та абсцесів зараз вказується як «р» (для перианальної), доданого до B1, B2 або B3. Встановлено, що у дорослих пацієнтів, поділ локалізацій на підтипи залишається після діагностики стабільним у часі, тоді, як розподіл фенотипів поведінки захворювання в популяціях пацієнтів з часом постійно змінюється, зі збільшенням кількості пацієнтів, у яких спостерігається прогресія від форм без пенетрації, без утворення стриктур – до захворювання з утворенням стриктур або пенетрацією.^{163,164} Перевага Монреальської класифікації над Віденською у тому, що вона виявляє ранні зміни у фенотипі поведінки ХК, що пов'язані з наступною великою операцією, та які не були валідизовані у європейській популяції.¹⁶⁵

4.2.2. Клінічні прогностичні фактори наступного фенотипу при діагностиці

Все більша кількість даних свідчать про те, що при ХК рання інтенсивна терапія імуномодуляторами та/або біологічними препаратами пов'язана з підвищеною вірогідністю загоєння слизової оболонки та ранньою довготривалою ремісією без кортикостероїдів.^{166,167} З урахуванням ризику терапії імунодепресантами, для ранньої інтенсивної терапії слід розглядати лише пацієнтів, які можуть спонтанно втратити працездатність та/або у них може розвинути тяжке захворювання в середні терміни після постановки діагнозу. Не існує погодженого визначення втрати працездатності та/або тяжкого захворювання, однак усі або деякі з наступних факторів тяжкості захворювання звичайно використовуються для визначення розвитку тяжкості протягом перших років захворювання:

- довготривалі симптоми інвалідизації та погіршення якості життя;

- повторні загострення захворювання з госпіталізацією або без неї;
- розвиток незворотніх уражень з пенетрацією та/або стриктурами;
- потреба в повторних курсах кортикостероїдів;
- потреба в операції.

При використанні різних комбінацій цих критеріїв співпадаючі дані від трьох незалежних когорт пацієнтів (дві когорти від спеціалізованих центрів,^{168,169} і одна - популяційне дослідження когорти¹⁷⁰) свідчать про те, що наявність перианальних уражень та/або тонко-токтокишкової локалізації, та/або молодого віку при постановці діагнозу разом із потребою лікування першого спалаху кортикостероїдами пов'язані з високим ризиком інвалідизуючого захворювання протягом 5 років після постановки діагнозу.

Коли у окремого пацієнта в наявності є два або більше прогностичних факторів, розглядається раннє лікування тіопуринами та/або біологічними препаратами (для широкого огляду та настанов з початку призначення імунодепресантів та біологічної терапії див. Розділ 5.4. у Поточному Лікуванні).

4.2.3. Класифікація за сироватковим СРБ та фекальними маркерами

Залишається справедливим те, що сироваткові рівні СРБ придатні для оцінки ризику загострення у пацієнта [EL2b, RGB] і що високі рівні СРБ вказують на активне захворювання [EL2a, RGB] або бактеріальне ускладнення [EL3, RGC]. Недавні дослідження свідчать про те, що високочутливий СРБ може мати більш сильну спорідненість з активністю захворювання,¹⁷¹ аніж та, про яку сповіщалося раніше зі стандартним СРБ. Однак ці дані мають бути відтворені перед тим, як рекомендувати їх для щоденного клінічного використання високочутливого СРБ замість стандартного СРБ.

З'являється все більше даних, які свідчать, що загоєння слизової оболонки є маркером – ідентифікатором довготривало контрольованої хвороби Крона.^{167,172} Ендоскопія все ще вважається стандартом для оцінки загоєння слизової оболонки, однак вона інвазивна та дорога. Фекальна концентрація калпротектину та лактоферину відображає міграцію нейтрофілів крізь стінку запаленої кишки до слизової оболонки. Як калпротектин, так і лактоферин є стабільними, стійкими до розпаду білками, котрі можна легко виміряти у випорожненнях з використанням ферментної імуносорбції. Підвищені фекальні рівні калпротектину та лактоферину відображають запалення з будь-якої причини. При ХК вони мають прогностичне значення > 90% у відношенні до ендоскопічно активного захворювання [EL2b, RGB].¹⁷³ Що стосується сироваткового СРБ, границя точності фекальних маркерів така, що у деяких пацієнтів з ендоскопічно активним захворюванням фекальні білки знаходяться у нормальному діапазоні, частіше у випадках захворювання клубової, аніж товстої кишки.^{173,174} Однак чутливість підвищених фекальних маркерів, що складає від 60% до 70% для прогнозування супутнього ендоскопічно активного захворювання, вища за чутливість сироваткового СРБ, і явно вища за ІАХК.¹⁷³

У підсумку, фекальні рівні калпротектину та лактоферину стають маркерами – індикаторами загоєння слизової оболонки, однак прогностична цінність уніфікованих границь на індивідуальному рівні чітко продемонстрована не була.

4.2.4. Кореляція між генетичними і серологічними маркерами та фенотипом

Широка асоціація з геномом вирізняє більш, ніж 30 різних локусів сприйнятливості для хвороби Крона.¹⁷⁵ Однак, жоден із них не пов'язаний з індивідуальним ризиком розвитку захворювання, що був би достатньо високим для виправдання рутинного використання генетичних тестів. Стосовно кореляції генотип – фенотип, було показано з відтворюваністю, що лише варіанти NOD2 та гаплотип сприйнятливості 5q31 асоційовані, відповідно, з локалізацією в клубовій кишці та з пенетруючим перианальним захворюванням.^{176,177} На відміну від цього, недавні співзвучні дані свідчать про те, що існує значний зв'язок між важкістю ХК та наявністю і рівнями серологічних маркерів. При використанні дещо відмінних панелей серологічних маркерів було показано, що кількість та сила імунних відповідей на різні мікробні антигени пов'язані з тяжкістю захворювання, що характеризується наявністю пенетруючих уражень/стриктур, і потребою в операції.¹⁷⁶ Однак при діагностиці позитивне прогностичне значення серологічних маркерів виявляється обмеженим.¹⁷⁶

4.2.5. Потреба у комплексному прогностичному показнику при діагностиці

За умови складної рівноваги між вигодою та ризиком ранніх стратегій агресивної терапії з використанням імуномодуляторів та біологічних агентів при ХК, існує зростаюча потреба в ідентифікації пацієнтів при діагностиці, у яких, ймовірно, розвинеться важке або ускладнене захворювання. Були ідентифіковані прості клінічні прогностичні фактори, однак їх індивідуальна точність залишається обмеженою. Генетичні фактори та серологічні маркери імунної реактивності, що розглядаються самі по собі або в комбінації, дотепер не були корисними в прогнозуванні майбутнього перебігу ХК при постановці діагнозу. Тому потрібні подальші дослідження для узагальненої оцінки прогностичних факторів у великих когортах з добре визначеним фенотипом з метою створення точного комплексного прогностичного показника.

Основні зміни, що стосуються рекомендацій викладених ЕССО від 2006 року

Раннє використання азатіоприну/меркаптопурину або метотрексату у комбінації з ГКС - терапія вибору при ХК ілеоцекальної зони з помірною активністю. Лікування анти-ФНП препаратами слід розглядати у якості альтернативи для пацієнтів з об'єктивними ознаками активної хвороби, у яких сформувався резистентність/залежність, або непереносимість ГКС (на підставі положень 5В).

Для пацієнтів з ХК ілеоцекальної зони з високою активністю та об'єктивними ознаками активного захворювання та часто рецидивуючим перебігом, лікування анти-ФНП агентами у комбінації з/без імуносупресорів буде

варіантом вибору [РД1а, КРВ для інфліксимабу]. Для деяких пацієнтів, у яких рецидив захворювання зустрічається нечасто, може бути доцільним повторне призначення кортикостероїдів з імуносупресорами (на основі положень 5С).

Усі, наявні в даний час тактики лікування анти-ФНП, в цілому мають подібну ефективність і профілі безпеки, коли йдеться про запальну («люмінальну») форму хвороби Крона, так що вибір залежить від біодоступності шляху введення, особливостей пацієнта, вартості та національних рекомендацій [РД5, КРД] (положення 5I). Пацієнти, які приймають азатиоприн або меркаптопурин та знаходяться у стані рецидиву, мають бути обстежені з приводу дотримання вказівок лікаря а дози препаратів мають бути оптимізовані. Треба розглянути заміну їх підтримуючого лікування на метотрексат [РД1b КРВ] або анти-ФНП [РД1а, КРВ]. Хірургічне втручання слід розглядати в якості варіанту у випадку локалізованої хвороби [РД4, КРД] (положення 6D).

5.0. Медикаментозне лікування активної Хвороби Крона

5.1. Вступ

План лікування пацієнта з ХК повинен враховувати ступінь активності, локалізацію процесу та перебіг захворювання, а також має завжди обговорюватися з пацієнтом. Визначення ступеню активності захворювання може бути більш складним при ХК, аніж при ВК, так як симптоми (такі як біль або діарея) можуть бути пов'язані з іншими причинами, а не з активністю захворювання. Таким чином, завжди мають розглядатися альтернативні пояснення симптомів, наприклад, кишкова інфекція, абсцес, дисбіоз, порушення всмоктування жовчних солей, дискінезія жовчовивідних шляхів або жовчокам'яна хвороба. Також слід виявляти і лікувати залізодефіцитну анемію, так як вона може пояснювати симптоми втоми або апатії. Деякі рішення щодо плану лікування прийматися без достатніх знань щодо поширення захворювання, особливо у пацієнтів з високою активністю хвороби. Досвід показав, що лікарі часто недостатньо повно оцінюють ступінь активності хвороби, тому потрібно отримувати об'єктивні ознаки активності захворювання (маркери запалення або колоноскопію, за необхідності) перед початком або зміною плану лікування. Ця концепція опирається на дослідження імуносупресорів та біологічних препаратів (SONIC) у пацієнтів з ХК, які раніше їх не отримували, і у якому користь лікування була значно вищою у пацієнтів з ендоскопічними ознаками активної хвороби на початку випробування.¹

Правильний вибір препарату залежить від балансу між його ефективністю і можливими побічними ефектами, попередньою відповіддю на лікування (особливо при лікуванні з рецидивним перебігом або лікуванні пацієнтів у яких сформувалась резистентність/залежність від/до кортикостероїдів), а також наявністю позакишкових проявів чи ускладнень. Різні препарати вивільняються у різних місцях, та можуть мати локальну активність (наприклад, препарати месалазин та будесонід), так що треба робити вибір опираючись на відомості щодо конкретного пацієнта. Важливо пам'ятати, що одним з варіантів для відібраних пацієнтів з легкою формою захворювання було б не розпочинати активного лікування, як це видно з систематичного огляду клінічних випробувань, 18% (95% СІ 14-24%)

пацієнтів мали ремісію при прийомі лише плацебо. Таким чином важливо залучати пацієнтів до обговорення усіх терапевтичних рішень. Слід зазначити, що кількість пацієнтів у РКВ з різною локалізацією процесу хвороби або моделлю поведінки, недостатня для статистично достовірних висновків лише на даній підставі, хоча усі згодні з тим, що обидва чинники важливі при виборі методу лікування. Розділи 5.2 та 5.3 докладно ілюструють положення консенсусу та допоміжний текст для медикаментозного лікування активної ХК з певною локалізацією процесу й різним перебігом. У розділі 5.4 йтиметься про призначення специфічних лікувальних препаратів та доказове обґрунтування для індивідуального лікування.

5.2. Лікування залежно від локалізації та активності Хвороби Крона

5.2.1. Лікування Хвороби Крона ілеоцекальної зони з низькою активністю

Положення ЕССО 5А

У таких пацієнтів бажане лікування будесонідом в дозі 9 мг/добу. [РД2а, КРВ]. Ефективність месалазину обмежена [РД1а, КРВ]. Антибіотики не рекомендуються [РД1b, КРА]. У деяких випадках пацієнти з помірними симптомами можуть не отримувати лікування [РД5, КРД].

Хоча стадія, на якій пацієнтам пропонується імуносупресивне або лікування біологічними препаратами змінюється, важливо пам'ятати, що значна частина пацієнтів з ХК мають легку ступінь активності захворювання. Таким чином, у створенні групи з 843 пацієнтів, які хворіли на ХК (когорта Ібсена), діагностованих у період між 1990 і 1994 роками, лише чверть пацієнтів лікували за допомогою імуносупресорів і 4% за допомогою анти-ФНП агентів протягом перших десяти років подальшого лікарського спостереження.³ У іншій групі з округу Олмстед, штат Міннесота, США, 43% пацієнтам ніколи не призначали ГКС.⁴ Нарешті, серед пацієнтів, яким ставили діагноз ХК та надавали подальше лікарське спостереження у приватних лікарнях Німеччини протягом в середньому 39 місяців, 27% пацієнтів мали легку форму захворювання, що не потребувала призначення ГКС.⁵ Незважаючи на це, більшість пацієнтів з активною ХК мають симптоми, що потребують лікування.

Препарат, якому надають перевагу для індукції ремісії при лікуванні хвороби Крона ілеоцекальної зони з низькою активністю є Будесонід у дозуванні 9 мг/добу, тому що його дія перевершує як плацебо (відносний ризик (ВР) 1,96, 95% ДІ 1,19-3,23) так і месалазин (ВР 1,63; 95% ДІ 1.23-2.16).⁶ Будесонід має перевагу й над преднізолоном при легкій формі хвороби, тому що він пов'язаний з меншою кількістю побічних ефектів (ВР 0,64, 95% ДІ 0,54-0,76). Тим не менш, будесонід значно менш ефективний, аніж звичайні кортикостероїди для індукції ремісії (ВР 0,86, 95% ДІ 0,76-0,98), особливо у пацієнтів з важким перебігом захворюваннями (CDAI > 300) (ВР 0,52, 95% ДІ 0,28-0,95). В окремих дослідженнях, при лікуванні будесонідом ремісія досягається у 51 – 60 % випадків впродовж 8 -10 тижнів.⁷⁻¹²

Тим не менше, недавнє дослідження будесоніду (препарат Буденофальк) у порівнянні з месалазином для лікування активної ХК, що було опубліковано лише

у формі резюме, не виявило різниці між двома методами лікування.¹³ Ремісія, що спостерігалася під час даного дослідження становила 69,5 % випадків при лікуванні будесонідом та 62,1 % при лікуванні месалазином у популяції «призначеного лікування». Клінічно значиме і статистично незначиме зменшення показника CDAI на 100 пунктів спостерігалось у 89% пацієнтів, які отримували будесонід та у 79% тих, які приймали месалазин. У пацієнтів з легкою формою захворювання (CDAI <300 балів) обидва препарати у цьому дослідженні виявили однакову ефективність у лікуванні. Дане дослідження було представлено у формі реферату після консенсусу у Відні в 2008 році і ці дані відрізняються від попереднього мета-аналізу.¹⁴ Цей мета-аналіз не виявив клінічно значимого ефекту месалазину при лікуванні ХК ілеоцекальної зони з низькою та помірною активністю у порівнянні з плацебо, хоча і виявили значне зниження показника CDAI у пацієнтів з ХК ілеоцекальної зони, які приймали месалазин з покриттям етилцелюлози у дозуванні 4 г/день. Оскільки зниження показника CDAI склало всього 18 пунктів порівняно з плацебо (-63 проти -45, $p = 0,04$) у 615 пацієнтів, клінічні переваги вважаються незначними. При активній ХК не можуть бути рекомендовані більш низькі дози месалазину. Тим не менше, нові суперечливі дані, що стосуються месалазину заслуговують подальшого вивчення його застосування для лікування легкої форми ХК.

У даний час ведеться подальше вивчення більш високого дозування (6 г на день) месалазину при активній ХК. Майбутні мета-аналізи повинні включати більш пізні дослідження з високим дозуванням. Антибіотики (метронідазол, ципрофлоксацин), з/без месалазину, не рекомендуються, через часті побічні ефекти. Те ж саме стосується лікувального харчування, що часто погано переноситься дорослими, хоча є й серії випадків або невеликих досліджень, що показали, помірну ефективність цих заходів.

Коментар робочої групи: «Буденофальк» - торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою Будесонід.

5.2.2. Лікування Хвороби Крона ілеоцекальної зони з помірною активністю

Положення ЕССО 5В

При ХК ілеоцекальної локалізації з помірною активністю препаратами вибору є будесонід у дозуванні 9 мг/добу. [РД1а, КРА] або системні кортикостероїди [РД1а, КРА]. Антибіотики можуть бути додані у разі можливих септичних ускладнень [РД5, КРД]. Доцільно призначення імуносупресорів: азатиоприну/6-меркаптопурину або метотрексату у комбінації з кортикостероїдами. Для пацієнтів з об'єктивними ознаками активності хвороби, у яких сформувалась резистентність/залежність, або непереносимість кортикостероїдів. У якості альтернативи слід розглядати анти-ФНП препарати. Ризики мають бути ретельно оцінені й обговорені з пацієнтом [РД1b, КРВ].

Будесонід або преднізолон однаково підходять для використання при первинній індукційній терапії ХК з помірною активністю. Преднізолон є досить ефективним, але частіше ніж будесонід⁶ викликає побічні ефекти. У базі даних систематичних оглядів звичайних кортикостероїдів (Кокрейн), у двох дослідженнях дію кортикостероїдів було порівняно з плацебо та у шістьох дослідженнях з дією 5-АСК.¹⁵ Кортикостероїди виявилися значно більш ефективними, аніж плацебо при індукційній терапії ХК (ВР 1,99, 95% ДІ 1,51-2.64, $p < 0,00001$). Цікаво, що не було ніякої різниці у кількості пацієнтів, що відчували побічні ефекти кортикостероїдів у порівнянні з високими дозами 5-АСК, до того ж менша кількість пацієнтів була виведена з дослідження через побічні ефекти у порівнянні з плацебо або 5-АСК. Окрім того, зважаючи на вартість препарату, преднізолон коштує дешевше, аніж будесонід. Дозування преднізолону доводять до терапевтичної відповіді протягом тижнів (див. нижче). Більш швидке зниження дози може викликати ранній рецидив. Консенсус не радить використовувати лише лікувальне харчування (розділи 5.2.1 та 5.4.9), антибіотики (якщо немає підозри на септичні ускладнення), або хірургічне втручання для лікування ХК клубової кишки з помірною активністю в якості терапії першої лінії.

Особливе зусилля повинно бути зроблено, для мінімізації впливу кортикостероїдів на пацієнта з ХК, хоча кортикостероїди залишаються (у 2009 р) основою для лікування активного захворювання. Частково проблемою є повна відсутність ефективності при підтримуючому лікуванні ремісії (див. розділ 6.0). Не більше, ніж один з чотирьох пацієнтів, які отримували кортикостероїди для індукції симптоматичної ремісії, все ще були у стані ремісії через рік, навіть у разі введення для лікування імуносупресорів¹⁶ Ефективним підходом до мінімізації кортикостероїдної терапії є раннє введення анти-ФНП агентів. Відбір пацієнтів для відповідної біологічної терапії залежить від клінічних характеристик, попередньої відповіді на інші методи лікування, фенотипу та супутніх захворювань. Деякі групи пацієнтів можуть неабияк виграти від раннього введення біологічної терапії, у тому числі пацієнти, у яких сформувалась стероїдорезистентність (розділ 5.3.3), або стероїдозалежність.¹⁷ Однак, дослідження 133 пацієнтів з активною ХК, які раніше не отримували глюкокортикоїди, антиметаболіти, або інфліксимаб, довело терапевтичну ефективність раннього введення ФНП- препаратів. Пацієнти були рандомізовані з іншими, хто отримував комбіноване імуносупресивне або звичайне лікування (підхід відомий як «Крок вниз» та «Крок вгору»). На 26 тижні, 60,0% з 65 пацієнтів у групі, яка отримувала комбіноване імуносупресивне лікування були у стадії ремісії без вживання кортикостероїдів і без хірургічної резекції, у порівнянні з 35,9 % з 64 пацієнтів контрольної групи, що дає абсолютну різницю у 24,1% (95% ДІ 7,3-40,8, $p = 0,006$). У даний час було встановлено (за допомогою дослідження SONIC), що комбінація інфліксимабу й азатиоприну для лікування є більш ефективною, аніж лише інфліксимаб для досягнення (і підтримання) ремісії без кортикостероїдів у пацієнтів на ранній стадії захворювання.¹ Це питання розглядається у розділі щодо підтримуючого лікування при ремісії, хоч відмінність між індукційною та підтримуючою терапією в значній мірі є однією з переваг, оскільки в окремих пацієнтів повинен бути плавний перехід. Докази ефективності окремих анти-ФНП агентів розкриті в розділі 5.4.4.

5.2.3. Лікування Хвороби Крона ілеоцекальної зони з високою активністю

Положення ЕССО 5С

Лікування ХК ілеоцекальної зони з високою активністю при першій атаці слід починати з системних кортикостероїдів [РД1а, КР А]. Для пацієнтів з рецидивом захворювання, які мають об'єктивні свідчення активної хвороби, показані анти-ФНП препарати в комбінації з імуносупресорами або без них [РД1а, КР В для інфліксимабу]. Для деяких пацієнтів з рідкими рецидивами захворювання припустимі повторні курси кортикостероїдної терапії у поєднанні з імуносупресорами. У той же час повинна бути прийнята до уваги і обговорена можливість хірургічного лікування [РД5, КР D].

Початкове лікування ХК клубової кишки з високою активністю, як і раніше включає преднізолон або гідрокортизон внутрішньовенно. Істотною зміною у терапевтичному підході за останні 5 років стало визнання того, що використання клінічних критеріїв при постановці діагнозу для передбачення подальшого ходу захворювання є потенційно можливим (розділ 5.3). Це, у свою чергу, дало можливість для введення анти-ФНП препаратів та терапії імуносупресорами пацієнтам з маркерами несприятливих прогнозів. Враховуючи це, тривале лікування інфліксимабом чи адалімумабом було пов'язане зі значним зниженням показників (близько 30% за 12 місяців) хірургічних втручань та госпіталізації пацієнтів з хворобою Крона.^{19,20} Поріг, ймовірно, знизиться й далі. Тим не менше, немає ніяких даних, щодо лікування саме ілеоцекальної ХК. Анти-ФНП терапія як і раніше прийнятна для пацієнтів, які не реагують на початкове лікування, а хірургічне втручання для яких вважається недоцільним. Тим не менш, це не означає, що операція має перевагу перед препаратами: адалімумаб, інфліксимаб або цертолізумаб пегол (останній у даний час не ліцензований для лікування ХК у Європі), в той час як терапевтична стратегія для кожного пацієнта повинна бути спільно обговорена і враховувати рішення пацієнта, лікаря і хірурга. Хоча лікування анти-ФНП препаратами може й зменшити потребу в хірургічній резекції, поріг для хірургічного втручання в ілеоцекальній зоні захворювання нижчий, ніж в іншому місці. Більше того, деякі експерти досі виступають за операції (особливо лапароскопічні резекції за асистенції, розділ 7.2.6) на противагу до анти-ФНП терапії при даній локалізації. Інші виступають за перевагу резекції, якщо медикаментозна терапія неефективна протягом 2-6 тижнів. Наразі відомо, що з початком анти-ФНП терапії у пацієнтів з ХК, які не отримували іншого лікування, терапія імуносупресії, комбінована з інфліксимабом та азатиоприном є більш ефективною, аніж прийом цих препаратів окремо, як для індукції ремісії, так і для підтримання ремісії до 1 року, або для загоєння слизової оболонки.¹

Коментар робочої групи: станом на 01.07.2015 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою **Цертолізумаб пегол** в Україні не зареєстрований.

Однак лише пацієнти з підвищеним рівнем СРБ (С-реактивний білок) або наявністю ураження слизової оболонки при колоноскопії отримали додаткові переваги від терапії інфліксимабом. Поєднання інфліксимабу і азатиоприну не перевищували результати інфліксимабу лише у підгрупі пацієнтів з активними ознаками запалення. Невідомо, чи комбінована терапія з анти-ФНП агентами, відмінними від інфліксимабу також поліпшать результат у пацієнтів з ХК, які не отримували іншого лікування окрім кортикостероїдів

Іноді може бути важко провести різницю між активним захворюванням та септичними ускладненнями, але антибіотики повинні призначатися пацієнтам з температурою, напруженням передньої черевної стінки або з підозрою на абсцес. Додавання ципрофлоксацину та метронідазолу до будесоніду у лікуванні не показало ніяких переваг над лікуванням одним лише будесонідом при активній ХК.²¹

5.2.4. Лікування хвороби Крона з локалізацією в товстій кишці

Положення ЕССО 5D

При ХК товстої кишки може бути призначений сульфасалазин (лише у випадку низької активності) [РД1b, КР А] або системні кортикостероїди [РД1a, КР А]. Для пацієнтів з рецидивом захворювання, які мають об'єктивні ознаки помірної чи високої активності хвороби, показані анти-ФНП агенти у комбінації з імуносупресорами або без них [РД1a, КР В для інфліксимабу]. Для деяких пацієнтів з рідкими рецидивами захворювання припустимі повторні курси кортикостероїдної терапії у поєднанні з імуносупресорами. Перед початком терапії імуномодуляторами і анти-ФНП препаратами повинна бути прийнята до уваги і обговорена можливість хірургічного лікування [РД 5, КР D].

Легше підтвердити активність і ступінь тяжкості ХК товстої кишки, аніж ХК розташованої в тонкому кишківнику, хоч у більшості пацієнтів можна провести колоноілеоскопію. Цим можна пояснити, чому захворювання товстої кишки здається, краще реагують на анти-ФНП препарати, аніж захворювання клубової кишки²² Системні кортикостероїди, такі як преднізолон або його еквівалент є ефективними,^{23,24} у той час як будесонід, у його нинішній дозі, не дає помітного результату в лікуванні захворювання товстої кишки, лише якщо воно локалізоване в проксимальному відділі. Тому кортикостероїди з імуносупресорами залишаються терапією першої лінії, діючи як кортикостероїд-зберігаючі агенти для тих, у кого стався рецидив. Як і з хворобою будь-якої іншої локалізації, при прийнятті рішення необхідно приймати до уваги попередню відповідь на терапію і перебіг хвороби: якщо рецидиви рідкі і попередні рази мало місце швидке реагування на кортикостероїди, то доцільним буде традиційний підхід.

З іншого боку, важливо, щоб очікування гастроентерологів та їх пацієнтів були відповідними: для пацієнтів більше не є прийнятним проходити періодичні цикли лікування кортикостероїдами, коли існує ефективна терапія для досягнення та підтримки ремісії за допомогою анти-ФНП препаратів без використання КС.

Якщо симптоми не зникають, незважаючи на КС (з використанням, або без імуносупресорів), активність хвороби повинна бути ендоскопічно прослідкована і у разі її підвищення потрібно починати лікування анти-ФНП агентами. (розділ 5.3.2). Якщо пацієнти не реагують або втратили відповідь на лікування анти-ФНП, то, як правило, призначають відповідне оперативне втручання (розділ 7.3). Іноді захворювання товстої кишки настільки сильне і агресивне (часто в поєднанні з перианальним сепсисом), що операція з видалення товстої кишки є необхідною умовою для контролю над симптомами, перш аніж можна буде почати безпечну анти-ФНП терапію. Застосування сульфасалазину, метронідазолу²⁵, або лікувального харчування для дорослих з ХК, локалізованою у товстій кишці вже практично є надбанням історії. Сульфасалазин у дозуванні 4 г/день, є помірно ефективним для лікування^{23,24} активної хвороби товстої кишки, але таке призначення не може бути рекомендоване у зв'язку з високою частотою виникнення побічних ефектів. Немає ніяких доказів, що месалазин є ефективним для лікування активної хвороби товстої кишки, але як і раніше побутує думка щодо цінності месалазину місцево в якості додаткової терапії при лівобічній хворобі товстої кишки. Месалазин місцево може бути призначений для лікування ХК дистального відділу товстої кишки, проте потрібно змінити дозування.

5.2.5. Лікування поширеної ХК з локалізацією в тонкому кишечнику

Положення ЕССО 5Е

При поширеній ХК з локалізацією в тонкому кишківнику у разі помірної або високої активності призначаються системні кортикостероїди та тіопурин або метотрексат [РД 5, КР D]. Для пацієнтів з рецидивом захворювання, які мають об'єктивні свідчення помірної чи високої активності хвороби, показані анти-ФНП препарати у комбінації з азатіоприном або без нього [РД 5, КР D]. Одночасно рекомендується відповідне лікувальне харчування [РД 4, КР С]. Обговорюються хірургічні методи лікування на ранніх стадіях.

Положення ЕССО 5F

Пацієнтам з клінічними ознаками поганого прогнозу захворювання рекомендується раннє призначення тіопурину, метотрексату та/або анти-ФНП препаратів [РД 5, КР D].

Запальне ураження більше (> 100 см), ніж при невеликих локалізованих захворюваннях кишечника, часто призводить до диспептичних розладів. У такому випадку вважають за необхідне призначити лікування кортикостероїдами і якнайшвидше впровадження супутніх імуносупресорів (для кортикостероїд-зберігаючого ефекту). Дієтотерапія має призначатися в якості доповнення до інших видів лікування, і може розглядатися у якості первинної терапії, якщо захворювання протікає легко²⁶ Тим не менш, слід також враховувати раннє

введення анти-ФНП терапії, особливо у випадках з клінічними показниками поганого прогнозу (розділ 5.3.), так як кілька аналізів показали, що анти-ФНП терапія більш ефективна, якщо лікування розпочато на ранніх стадіях захворювання. Таким чином, з дослідження адаліумабу (SHARM) видно, що клінічна ремісія мала місце у 60% пацієнтів, які хворіли на ХК < 2 років, у порівнянні з 40% ($p < 0,05$) у пацієнтів з більш тривалим періодом хвороби. Аналогічне явище спостерігалось й у хворих, які отримували інфліксимаб в якості препарату першої лінії, серед яких > 90% пацієнтів мали клінічну відповідь після першого введення. Те ж саме і для цертоліумабу пегол²⁸ (certolizumab pegol). Проте, найбільш переконливим свідченням на користь раннього втручання, є пілотне дослідження післяопераційного періоду ХК: 10/11 (91%) пацієнтів, які отримували інфліксимаб після ілеоцекальної резекції не мали ендоскопічних рецидивів протягом 1 року²⁹ у порівнянні з 2/13 (15%, $p = 0,0006$), групою, що отримувала ін'єкції плацебо. Важливо відзначити, що ці дані взяті з досліджень, які або включають лише невелику кількість або формально виключають пацієнтів з поширеними захворюваннями. Проте, практика показує, що лікування пацієнтів з поширеною ХК з локалізацією в тонкому кишківнику має бути більш агресивним, враховуючи добре документовані несприятливі її наслідки³⁰ У хворих з поширеною ХК з локалізацією в тонкому кишківнику, хірургічна резекція викликає ризик виникнення синдрому вкороченого кишківника. Тим не менш, дієтотерапія з або без призначення анти-ФНП терапії до декількох операцій з стриктуропластики є дієвою стратегією. Хірургічне втручання, особливо стриктуропластика, більше підходить для давніх, ізольованих та фіксованих стриктур. Особлива увага повинна бути приділена оптимальному підходу для профілактики рецидивів (розділ 8). Лікування анти-ФНП препаратами або звичайними імуносупресорами може бути доцільним, залежно від часового інтервалу від попередньої операції або часу з моменту постановки діагнозу до першої операції, оскільки ці чинники можуть передбачити агресивність ХК, яку має врегулювати післяопераційна терапія.

5.2.6. Лікування ХК стравоходу та гастродуоденальної зони

Положення ЕССО 5F.

У пацієнтів з ураженням стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки найбільш успішне призначення інгібіторів протонної помпи (РД 5, КР D), за необхідності у поєднанні з системними кортикостероїдами (РД 4, КР C) і тіопуринами або метотрексатом (РД 4, КР D). Анти-ФНП терапія розглядається як альтернатива при рефрактерності до інших видів лікування (РД 4, КР D). При симптомах непрохідності показані дилатаційні та хірургічні методи лікування (РД 4, КР C).

Почастішали випадки виявлення запалення верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (ШКТ) при ХК, так як пацієнтам все частіше роблять ендоскопію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Хоча Монреальська класифікація визначає ураження верхніх відділів ШКТ не як залучення до процесу при інших

видах локалізації, а як незалежну підгрупу, чіткого консенсусу з приводу того, що означає термін «залучення» немає. Звітні дані захворюваності можуть значно змінюватись в залежності від визначень, що використовувались і досліджуваної популяції. Дані в педіатрії показують, що ендоскопія верхніх відділів ШКТ корисна для диференціювання діагнозу ХК та ВК, у випадку гострого запалення обмежуються переважно товстою кишкою, однак це питання досі не вивчене у дорослих³¹. Не вистачає контрольованих досліджень індивідуальної терапії, незважаючи на відкриття, що ХК у проксимальних відділах має менш сприятливий прогноз³². Науково обґрунтована терапія в основному виходить з дослідження серії випадків^{33,34}. Більшість приписують інгібітори протонної помпи на додачу до звичайної індукційної терапії і мають нижчий поріг для початку лікування анти-ФНП препаратами, аніж для хвороби іншої локалізації, враховуючи несприятливий прогноз.

5.3. Лікування залежно від характеру перебігу ХК

Принципово новим завданням для клінічних випробувань і лікування осіб з ХК є бажання змінити характер захворювання в майбутньому. Таким чином, можна визначити тих пацієнтів, які мають несприятливі прогнози, з тим, щоб вони могли отримати найбільшу користь від раннього прийому імуномодуляторів або біологічної терапії. Тим не менш, було важко визначити підтверджені фактори ризику, що зумовлюють несприятливі результати захворювання. Ранні висновки свідчать про те, що куріння негативно впливає на перебіг захворювання, особливо це стосується післяопераційних рецидивів у жінок.³⁵ Було встановлено, що у молодих пацієнтів та осіб з поширеною ХК з локалізацією в тонкому кишківнику прослідковується 3 - 7-кратне збільшення смертності в популяційному дослідженні когорти³⁰. Проблема в тому, що ці дослідження не були розроблені і не мають достатньої потужності, щоб прив'язати результат до фенотипу пацієнта.³⁶

Клінічні ознаки при постановці діагнозу тепер можуть передбачити перебіг захворювання протягом наступних 5 років, проте ще належить перевірити чи терапевтичні рішення, прийняті на основі такої інформації можуть змінити цей результат. У 2006 році французька група повідомила щодо результатів ретроспективного дослідження за участі 1188 пацієнтів і визначили особливості, пов'язані з розвитком «інвалідизуючого захворювання»³⁷. Інвалідизуюче захворювання визначається як стан пацієнтів, що потребував госпіталізації та лікування більш аніж двома курсами кортикостероїдів, або лікування імуномодуляторами, або наявності хірургічного втручання протягом 5 років після встановлення діагнозу. Фактори при встановленні діагнозу, що були пов'язані з цим результатом включали молодий вік (<40 років), початкову необхідність лікування кортикостероїдами та наявність періанальної хвороби. Автори обґрунтовують своє ретроспективне дослідження з перспективи спостереження за 302 пацієнтами з 1998 року. Якщо два критерії були присутні при діагностиці, то потім 84% (91% в ретроспективній когорті) мали інвалідизуюче захворювання протягом 5 років, а якщо усі три фактори ризику присутні, то ці показники становили 91% і 93% відповідно. Незважаючи на непропорційно велику кількість пацієнтів, які мали інвалідизуюче захворювання у популяційній когорті цієї лікарні, за нею можна визначити показники, за якими може оцінюватися лікування.

Насправді, клінічні ознаки інвалідизуючих захворювань були також підтверджені в популяційному дослідженні когорти з округу Олмстед, штат Мінесота, США. У цій групі, що складалася з 72 пацієнтів, яким поставили діагноз у період з 1983 по 1996 рік і які хворіли протягом щонайменше 5 років, 54% мали інвалідизуюче захворювання.³⁸

Обґрунтуванням для використання цих критеріїв у клінічній практиці є те, що більшість з них наразі є підтверджені незалежними джерелами^{38,39} У незалежній когорті, окрема група, була позначена категорією «високої активності хвороби», що було пов'язано з розвитком тяжкої перианальної хвороби, резекцією товстої кишки, двома або кількома невеликими резекціями кишечника або утворення характерної стоми протягом 5 років після постановки діагнозу. Процент «високої активності хвороби» протягом 5 років після постановки діагнозу у 361-го пацієнта, які приймали участь у дослідженні, склало 37%. Перианальна локалізація, молодий вік на початку захворювання та необхідність початкового лікування кортикостероїдами були підтверджені, проте й утворення стриктур, а також втрата > 5 кг ваги в період постановки діагнозу також були незалежно пов'язані з розвитком важкого стану захворювання.

Отже, можна вважати, що пацієнти у молодому віці, з поширеним захворюванням, які потребують початкового лікування кортикостероїдами або мають перианальні захворювання на момент постановки діагнозу мають несприятливий прогноз. Він має бути обговорений з пацієнтом і врахований при прийнятті терапевтичних рішень. Рішення щодо лікування також будуть відрізнятися за початковими проявами й наступними рецидивами, залежно від моделі попереднього рецидиву і відповіді на терапію. Таким чином, пацієнтів, які мають активну хворобу, що зберігається, незважаючи на відповідне початкове лікування кортикостероїдами, найкраще розглядати як окрему групу пацієнтів з хворобою резистентною до кортикостероїдів (див. визначення). При виборі підходів до лікування буде корисно визначити інші резистентні до терапії групи, такі як резистентні до імуномодуляторів, або до анти-ФНП терапії. Ще досі немає згоди щодо визначень, але такі пацієнти представляють собою важливу групу й заслуговують вивчення.

5.3.1. Лікування рецидиву у порівнянні з новими випадками (вперше виявленою нелікованою ХК)

Лікування рецидиву найкраще починати з тієї ж схеми, що була дієвою першого разу, але повинні прийматися до уваги і інші фактори: думка пацієнта (з приводу побічних ефектів, необхідності досягнення швидкого результату, комфортності і т. д.), час настання рецидиву, частоту рецидивів, фонову терапію (наприклад, якщо рецидив виникає під час прийому імуномодуляторів), прихильність пацієнта до терапії.

5.3.2. Лікування раннього рецидиву ХК

Будь-якому пацієнту, який має історію раннього рецидиву (визначається як довільний період < 3 місяців) потрібно призначати лікування імуномодуляторами для того, щоб зменшити ризик подальшого рецидиву. Наразі немає спільної думки

щодо того, чи слід використовувати таку ж схему лікування для індукції ремісії, повільно зменшуючи дозу, чи використовувати більш потужну індукційну терапію. Важливо підтвердити активність захворювання, як причину симптомів рецидиву, хоча немає необхідності перевіряти розповсюдження хвороби, якщо це не змінить медичного або хірургічного підходу до лікування. Пацієнтам, у яких рецидив стається при помірній або високій активності хвороби, мають бути призначені анти-ФНП препарати, оскільки інфліксимаб є більш ефективним, аніж азатиоприн на початку лікування (тривалість < 2 років) пацієнтів з хворобою Крона, які раніше не лікувалися. Є також значна перевага у використанні поєднання інфліксимабу і азатиоприну. Усі анти-ФНП агенти є більш ефективними при прийомі їх на ранній стадії лікування (як уже було зазначено вище).

5.3.3. Лікування ХК резистентної до кортикостероїдів

Положення ЕССО 5Н

Пацієнтам з об'єктивним свідченням активної ХК, резистентної до кортикостероїдів, рекомендується призначати анти-ФНП терапію у поєднанні з тіопурином або метотрексатом або без них [РД 1а, КР В для інфліксимабу]. Береться до уваги та обговорюється можливість хірургічного лікування на ранніх стадіях

При активній, стероїдорезистентній хворобі Крона, потрібно обстежити пацієнта та виключити місцеві ускладнення (наприклад, абсцес), й інші можливі причини стійких симптомів. При підтвердженні активної ХК, доцільним буде почати анти-ФНП терапію. Якщо пацієнти з хворобою Крона раніше не приймали імуносупресанти, схема лікування може слідувати вказівкам у розділі 5.2.3, див. також розділ 6.2.7. Для пацієнтів з активною ХК, незважаючи на терапію імуномодуляторами, ретроспективний аналіз підгруп з основних випробувань усіх трьох анти-ФНП агентів не продемонстрував значущих відмінностей в ефективності між пацієнтами, які отримували біологічні препарати плюс супутні імуномодулятори і у пацієнтів, які отримували лише біологічне лікування. Слід, однак, пам'ятати, що це ретроспективні аналізи підгруп пацієнтів, які вже отримували імуномодулятори, а дослідження не мали на меті відповідати на ці питання. Поточні дані свідчать про те, що дія тривалої терапії імуномодуляторами на зниження імуногенності у пацієнтів, які отримують біологічну терапію більш виражена у тих пацієнтів, які епізодично лікуються біологічними препаратами - схема, яка не використовувалася, через її малу ефективність. Логічно зробити висновок, що у більшості пацієнтів, які отримували біопрепарати, імуносупресію не потрібно було продовжувати з єдиною метою зниження продукування антитіл, хоча антитіла до лікарського засобу не є єдиним чинником, який визначає його антигенність⁴⁰ Можливо також, що поєднання кортикостероїдів з анти-ФНП терапією та імуномодуляторами може поліпшити результат. У рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні, пацієнти, які приймали кортикостероїди протягом останніх 6 тижнів, були розділені 1:1 для

отримання інфліксимабу і плацебо ($n = 63$), або інфліксимабу і метотрексату 25 мг підшкірно щотижня ($N = 63$)⁴¹ На 14 тижні, не було помічено жодних відмінностей у відсотку пацієнтів з безстероїдною ремісією між 2 групами (76% і 77%). Хоча це може бути доказом неефективності додавання метотрексату до інфліксимабу. Помічено дуже високий рівень безстероїдної ремісії (удвічі більше, ніж спостерігалось в інших дослідженнях). Терміни операції залежать від тяжкості симптомів, запальних ускладнень і вищевикладених міркувань (розділи 5.2.3 і 5.2.4). Також повинні бути прийняті до уваги думка пацієнта і ступінь захворювання. Дієтотерапія є відповідно допоміжним, але не єдиним методом лікування.

5.4. Призначення специфічних лікувальних препаратів

Мета терапії полягає в тому, щоб викликати клінічну ремісію у кожного пацієнта, але навіть на момент постановки діагнозу дуже важливо мати на увазі, як ремісія буде підтримуватися після медикаментозної індукційної терапії. У клінічній практиці, зазвичай, використовують стратегію додавання терапії «Крок вгору», у разі, якщо терапія першої лінії або препарати з меншою токсичністю не дали результату у відповідні терміни.⁴² Проте на ранній стадії може бути обране вирішальне лікування потужним агентом (стратегія «Кроку вниз») для пацієнта, який страждає від симптомів активної хвороби¹⁸ Вибір препарату залежить від доведеної ефективності, відомих побічних ефектів, а також думки пацієнта у поєднанні з урахуванням активності, локалізації та перебігу хвороби (як зазначено вище).

5.4.1. Аміносаліцилати

5.4.1.1. Ефективність аміносаліцилатів. Ранні опубліковані дослідження показали, що пероральні аміносаліцилати є ефективним засобом для лікування активної хвороби Крона з локалізацією в клубовій, ілеоцекальній або товстій кишці^{23,24} Сульфасалазин 3-6 г/добу ефективний для лікування пацієнтів з ХК товстого, проте не тонкого кишківника. Азакол 3,2 г/день визнаний ефективним для лікування пацієнтів з хворобою у ілеоцекальній або товстій кишці. Пентаса 4 г/добу, як повідомляється, є ефективною при ілеїті, коліті і ентероколіті.⁴⁴ Як наслідок, месалазин став популярним при терапії з обмеженою токсичністю для легкої форми захворювання. Тим не менш, мета-аналіз трьох плацебо-контрольованих досліджень Пентаси 4 г для активної ХК, щоденно протягом 16 тижнів у складі 615 пацієнтів, показав середнє зниження в порівнянні з вихідним CDAI - 63 бали, у порівнянні з плацебо - 45 балів (дельта: 18 очок, $p = 0,04$)¹⁴ Хоча це підтвердило, що препарат з уповільненим вивільненням месалазіну - Пентаса 4 г/добу, перевершує за ефективністю плацебо, клінічна значимість зниження CDAI є спірною. Аналіз підгруп не дав досить чіткої відповіді, щоб визначити яка група пацієнтів мала більше переваг. Отже, на даному етапі месалазин не слід вважати клінічно більше ефективним, ніж плацебо для активної ХК клубової або товстої кишки.⁴⁵

Коментар робочої групи: лікарські препарати «Азакол» та «Пентаса» це торгівлі назви лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою Месалазин.

5.4.1.2. Побічні ефекти аміносаліцилатів. Побічні ефекти сульфасалазину спостерігалися у 10-45% пацієнтів, залежно від дози. Головний біль, нудота, біль в епігастральній ділянці та діарея є найбільш поширеними симптомами та прямопропорційні дозі. Серйозні ідіосинкразії (у тому числі синдром Стівенса-Джонсона, панкреатит, агранулоцитоз, або альвеоліт) нечасті і зустрічаються рідше, ніж коли сульфапіридинвмісний пролікарський засіб сульфасалазин використовується для лікування ревматоїдного артриту⁴⁶ Непереносимість месалазину мають до 15% осіб, які довгий час приймали препарат. Зафіксовані: діарея (3%), головний біль (2%), нудота (2%), висипання (1%) і тромбоцитопенія (<1%), проте систематичний огляд підтвердив, що усі 5-АСК агенти, що використовуються на даний час є безпечними, з побічними діями, які не перевершують такі для плацебо або месалазину та олсалазину.⁴⁷ Гостра непереносимість у 3% може нагадувати спалах коліту, оскільки вона включає в себе кривавий пронос і повторне призначення препарату може допомогти підтвердити цей діагноз. Порушення функції нирок (у тому числі інтерстиціальний нефрит і нефротичний синдром) зустрічається рідко і носить алергічний характер. Популяційні дослідження показали, що ризик (ВР 1,60, ДІ 1,14-2,26), скоріше за все, пов'язаний з тяжкістю захворювання, а не з дозою або типом месалазину⁴⁸

5.4.1.3. Моніторинг. Пацієнтам з наявними порушеннями функції нирок, що використовують інші потенційно нефротоксичні ліки, або супутніми захворюваннями повинні контролювати функцію нирок під час 5-АСК терапії. Більшість лікарів вважають, що креатинін і повний аналіз крові слід контролювати кожні 3 - 6 місяців, протягом лікування аміносаліцилатами, хоча немає жодних доказів на користь такого режиму контролю над іншим.

Коментар робочої групи: станом на 01.07.2015 в Україні з фармакотерапевтичної групи похідних аміносаліцилової кислоти зареєстровані лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами Сульфасалазин та Месалазин. Показання для призначення, вікові групи пацієнтів та дозування препаратів визначені у інструкціях для їх медичного застосування, затверджених МОЗ України..

5.4.2. Антибіотики

5.4.2.1. Ефективність. Клінічні випробування показують, що метронідазол не є більш ефективним, ніж плацебо при індукції ремісії, але демонструє падіння показника CDAI на 67-97 балів у групі з лікуванням метронідазолом порівняно з 1 балом в групі з плацебо ($p = 0,002$)⁴⁹ хворих з ізольованою ХК тонкої кишки, які не мали жодних переваг, проте лише 56 зі 105 пацієнтів завершили дослідження, 17 було відкликано через побічні ефекти. На 16 тижні перехресне дослідження показало, що реакція на метронідазол була схожа на сульфасалазин (25% ремісій у

кожного препарату, без плацебо), але більше пацієнтів, що не реагували на сульфасалазин зрештою відповідали на метронідазол, та навпаки.⁵⁰

Ципрофлоксацин показав подібну ефективність до месалазину при активній ХК, з відповіддю на 40-50% через 6 тижнів.⁵¹ Комбінування ципрофлоксацину і метронідазолу порівняно зі КС, показало 46% проти 63% ремісії.⁵² Інші антибіотики потребують подальшого тестування. Мета-аналізи 6-ти випробувань антимікобактеріальної терапії показали, що лише два випробування, що включали кортикостероїди для індукції ремісії вплинули на перебіг хвороби.⁵³ Наступне рандомізоване дослідження за участі 216 пацієнтів, проведене в Австралії, показало, що потрібна терапія у поєднанні зі КС поліпшує реакцію за 16 тижнів, хоча, коли одну антимікобактеріальну терапію продовжували проводити протягом 2 років у тих же пацієнтів реакція була незмінною протягом 3 років.⁵⁴ У даний час антибіотики вважаються придатними лише для вторинних бактеріальних ускладнень або перитоніту. Антимікобактеріальна терапія не може бути рекомендована, посилаючись на дані з контрольованих випробувань

5.4.3. Кортикостероїди

5.4.3.1. Ефективність кортикостероїдів. Два основних випробування встановили, що кортикостероїди є ефективною терапією для індукції ремісії при хворобі Крона. Національне спільне дослідження хвороби Крона розподілило 162 пацієнта, досягаючи 60% ремісії з використанням 0,5-0,75 мг/кг/добу преднізолону (вища доза для більш тяжкої форми) впродовж більше 17 тижнів, в порівнянні з 30% у групі плацебо (ЧПНЛ = 3).²³ Національне спільне дослідження хвороби Крона, яке проводилося протягом 18 тижнів (K = 105)²⁴ досягли 83% ремісії з використанням 6-метилпреднізолон 1 мг/кг/день в порівнянні з 38% у групі плацебо (ЧПНЛ = 2). Слід зазначити високу швидкість реакції на плацебо, тому що активність хвороби при хворобі Крона коливається спонтанно і клінічні показники мають занадто суб'єктивний зміст. Не було виконано жодних офіційних тестувань преднізолону на рахунок дозування-відповіді. Будесонід в дозі 9 мг, покритий кишково-розчинною оболонкою показав переваги для активної хвороби Крона клубової кишки або ілеоцекальної зони, але він менш ефективний (ВР 0,69, 95% ДІ 0,51-0,95), аніж преднізолон, згідно бази даних Кокрейна з систематичних оглядів.⁵⁵

5.4.3.2. Вибір між місцевими кортикостероїдними препаратами і системними кортикостероїдами. Ефективність має бути збалансованою з побічними ефектами, хоча терапія активного захворювання з попередньо визначеною стратегією повної відміни кортикостероїдних препаратів може бути кращою для пацієнта. В даний час будесонід має перевагу над преднізолоном, якщо хвороба відповідно розповсюджена (хвороба клубової кишки або ілеоцекальної зони - розділ 5.2). В таких випадках рекомендуються стандартні стратегії поступового зниження дозування препарату, так як це допомагає виявити пацієнтів з частими рецидивами, які потребують додаткової терапії тіопуринами. Немає досліджень щодо схем поступового зниження дозування кортикостероїдів і стандартних схем лікування, що відрізняються від основних. І хоча одні кортикостероїди гарно підходять для індукції ремісії,⁵⁶ вони є неефективні для підтримання терапії і довгострокової

стратегії підтримання індукованої кортикостероїдами ремісії повинні плануватися заздалегіть.

5.4.3.3. Побічні ефекти кортикостероїдів.

Можна виділити три великі групи побічних ефектів, хоча 50% пацієнтів повідомляють про відсутність побічних ефектів на преднізолон. Будесонід й досі асоціюється з побічними ефектами від КС при більш низькій (33% проти 55%⁸ або аналогічній частоті, 10 хоча і менш серйозних, ніж на преднізолон⁵⁵:

1) ранні порушення, пов'язані з дозами вище фізіологічної норми, що використовуються, щоб викликати ремісію при активній хворобі Крона, і включають косметичні (акне, місяцеподібне обличчя, набряк і шкірні стрії), розлади сну і настрою, диспепсію або порушення толерантності до глюкози.

2) порушення, пов'язані з тривалим використанням (зазвичай > 12 тижнів, але іноді менше) включають субкапсулярну катаракту, остеопороз, некроз головки стегнової кістки, міопатію і сприйнятливості до інфекції.

Будесонід викликає менше зниження мінеральної щільності кісткової тканини, ніж преднізолон (в середньому -1,04% проти -3,84% протягом 2 років у рандомізованому дослідженні 272 пацієнтів, $p = 0,0084$). Підвищений ризик післяопераційного сепсису зі кортикостероїдами спостерігався у 159 пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (88 з ХК, або 3,7, 95% ДІ 1,2-11,0), який не був помічений у хворих з терапією тіопурином [ВР 1,7, ДІ 0,7-9,6].⁵⁸ Крім того, кілька контрольних груп свідчать про те, що кортикостероїди в комбінації з іншими імуносупресорами збільшують ризик серйозних інфекцій.⁵⁹⁻⁶¹

3) ускладнення під час відміни препаратів можуть викликати гостру наднирникову недостатність (від раптового припинення), синдром псевдо-ревматизму (з міалгією, нездужанням та болем в суглобах, як при рецидві хвороби Крона), або підвищення внутрішньочерепного тиску. Повна відміна кортикостероїдних препаратів сприяє якнайшвидшому впровадженню азатиоприну, інфліксимабу, ад'ювантного лікувального харчування, або своєчасної операції.

5.4.3.4. Моніторинг. Остеозахисна терапія вважається доцільною, якщо тривалість терапії > 12 тижнів, хоча деякі лікарі виступають за додавання в схему кальцію і вітаміну D для всіх пацієнтів на основі проспективних досліджень.^{62, 63}

5.4.4. Анти-ФНП терапія

Положення ЕССО 5I

Усі наразі відомі анти-ФНП препарати демонструють однакову ефективність і профіль безпеки, у зв'язку з чим вибір препарату визначається вартістю, уподобаннями хворого і національними рекомендаціями [РД 5, КР D].

Положення ЕССО 5J (нове)

Втрата відповіді на анти-ФНП терапію може призвести до наростання активності захворювання, ускладнень та обговоренню питання щодо хірургічного лікування [РД 5, КР D]. Перш ніж перейти на лікування іншим

анти-ФНП, рекомендується скоротити проміжки між введеннями та/або збільшити дозу першого препарату [РД 5, КР D]. Застосування нового анти-ФНП є ефективним [РД 1в, КР А], але зменшує можливості лікувального маневру у майбутньому. Третій анти-ФНП агент може бути ефективний, але відповідь відзначається не в усіх пацієнтів [РД 3, КР С], тому обговорюються можливості хірургічного лікування. Відсутність відповіді на анти-ФНП терапію визначається протягом 12 тижнів після чого можна призначити інший анти-ФНП при активній ХК. [РД 3, КР С].

Положення ЕССО 5К

При використанні анти-ФНП препаратів слід врахувати ймовірність розвитку опортуністичних інфекцій як ускладнення анти-ФНП терапії [РД 5, КР D]. У разі підвищення температури, появи кашлю або інших несподіваних симптомів слід насамперед обережити хворого на наявність зазначених інфекцій, включаючи туберкульоз і грибкове ураження, якщо це можливо, з рекомендаціями фахівця з інфекційних захворювань. Варто уникати довготривалої комбінації азатіоприну/ меркаптопурина і анти-ФНП терапії у молодих людей через ризик виникнення Т-клітинної лімфоми печінки та селезінки [РД 4, КР D].

Інфліксимаб (Ремікейд®) і адалімумаб (Хуміра®) є IgG1 моноклональними анти-ФНП антитілами з потужною протизапальною дією, можливо, залежною від апоптозу запальних клітин. Цертолізумаб пегол (Цімзія®) являє собою пегільований анти-ФНП Fab-фрагмент з доведеною клінічною ефективністю, незважаючи на відсутність проапоптичної дії. Численні контрольовані дослідження показали ефективність цих анти-ФНП агентів в боротьбі з активною хворобою Крона. Анти-ФНП терапія виявилася ефективною для активної запальної ХК, але їх слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з симптомами порушення прохідності.

Коментар робочої групи: «Ремікейд», «Хуміра» - торгові назви зареєстрованих в Україні лікарських засобів з міжнародними непатентованими назвами Інфліксимаб та Адалімумаб. Станом на 01.07.2015 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою Цертолізумаб та медичні препарати з торговими назвами «Цімзія®» та Цертолізумаб пегол в Україні не зареєстровані.

5.4.4.1. Ефективність в якості індукційної терапії при запальній ХК.

5.4.4.1.1. *Інфліксимаб.* Багатоцентрове, подвійне сліпе дослідження 108 пацієнтів з помірною та важкою формою ХК, резистентною до 5-АСК, кортикостероїдів та/або імуномодуляторів, через 4 тижні прийому 5 мг/кг інфліксимабу показали відповідь 81 % порівняно з 17 %, які отримували плацебо (ЧБНЛ = 1.6).⁶⁴

Тривалість відповіді варіювала, проте 48% з тих, які отримали 5 мг/кг мали відповідь уже на 12 тижні. Не було даних щодо відповіді на дозу. З великої когорти в дослідженні Університету Льовен 89% пацієнтів досягли відповіді (визначається оцінкою лікаря) після індукційної терапії інфліксимабом.⁶⁵ Початкове лікування

(підхід «Крок вниз»)¹⁸ інфліксимабом було також порівнянне із звичайним підходом (кортикостероїди + імуномодулятори, стратегія «Крок вгору»). 130 пацієнтів, які раніше не лікувалися КС з нещодавно виявленою ХК були рандомізовані в групи з початковою терапією інфліксимабом і азатіоприном, або КС і пізніше азатіоприном. Хоча й відсоток ремісії після 1 року був аналогічним (77% проти 64% відповідно, $p = 0,15$), 19% пацієнтів, які лікувалися за стратегією «Крок вгору» все ще приймали КС, порівняно з 0%, які лікувалися за стратегією «Крок вниз» ($p < 0,001$). Ендоскопічне загоєння мало вищий відсоток при використанні підходу «Крок вниз». 508 пацієнтів приймали участь у рандомізованому, сліпому, контрольованому за допомогою двох плацебо дослідженні SONIC, інфліксимабу з/без азатіоприну та азатіоприн поодиночі. Дія інфліксимабу 5 мг/кг на 0-2 і 6 тижні і кожні 8 тижнів з азатіоприном (2,5 мг/кг) була вищою за сам інфліксимаб для індукції ремісії без використання КС по завершенні 26 тижнів (57% проти 45%, $p < 0,05$). Монотерапія азатіоприном була найменш ефективною (30% ремісії без використання КС по завершенні 26 тижнів, $p < 0,01$ у порівнянні зі схемою лікування на основі інфліксимабу).¹ Загоєння слизової оболонки (визначається як зникнення виразки) було вищим у групі комбінованого лікування інфліксимабом з азатіоприном у порівнянні з двома іншими групами. З іншого боку попередні результати недавнього канадського дослідження COMMIT не показали переваг від додавання метотрексату до комбінації КС і інфліксимабу для індукції клінічної ремісії, проте в обох групах було досягнуто великих відсотків ремісії.⁴¹

Адаліумаб є повністю людським анти-ФНП моноклональним антитілом, що вводиться підшкірно. У дослідженні CLASSIC I, 299 пацієнтів з активною ХК, які не отримували інфліксимаб - лікували адаліумабом. Ін'єкції 160 мг, потім 80 мг через 2 тижні привели до ремісії у 36 % через 4 тижні в порівнянні з 12 % пацієнтів, які отримували плацебо ($p < 0,05$).⁶⁶ У ході дослідження GAIN оцінювали ефективність адаліумабу в якості другої лінії анти-ФНП терапії у пацієнтів з активною хворобою Крона і втратою відповіді або непереносимістю інфліксимабу (вторинна резистентність до інфліксимабу). 325 пацієнтів з вираженою активністю хвороби Крона були рандомізовані для отримання двох ін'єкцій плацебо, або адаліумабу у дозі 160 мг на початку і 80 мг на 2 тижні. На 4 тижні ремісія спостерігалася у 7 і 21 % пацієнтів з групи плацебо та адаліумабу відповідно. ($p < 0,001$).⁶⁷ Показники ремісії були нижчими, ніж у класичному дослідженні й припускають, що частка пацієнтів, які втратили відповідь на перший анти-ФНП може набути природної резистентності до цього класу речовин. Ретроспективний аналіз дослідження GAIN вказав, що фонове лікування КС на початку дослідження викликає клінічну ремісію протягом 4 тижнів, хоча точне значення цього висновку в клінічній практиці поки неясне. Після консенсусу, попередні дані відкритого дослідження індукції та плацебо контрольованого випробування EXTEND, яке вивчає ефективність адаліумабу, для прискорення ендоскопічного загоєння показують, що, хоча до 12 тижня не спостерігалася прогресу в ендоскопічному загоєнні в групі, де пацієнти отримували адаліумаб, порівняно з плацебо, проте адаліумаб був значно ефективнішим у пізньому періоді, до одного року, при загоєнні виразок слизової оболонки.⁶⁸

5.4.4.2. Цертолізумаб пегол. Цертолізумаб пегол (цертолізумаб) являє собою пегільоване анти-ФНП антитіло, що вводиться підшкірно в дозуванні 400 або 200 мг. В дослідженні дозування, 292 хворих з помірним або важким перебігом активної ХК приймали плацебо та цертолізумаб в дозуванні 100, 200 або 400 мг на 0, 4 і 8 тижні. На 2 тижні 33% пацієнтів, які отримували 400 мг цертолізумабу проти 15% ($p = 0,01$) у групі плацебо пацієнти мали клінічну відповідь (визначається як зниження CDAI ≥ 100). Частота відповідей була вище в пацієнтів з базовим СРБ (С-реактивний білок) ≥ 10 мг/л. Клінічна ремісія на 4 тижні спостерігалася у 8% в групі плацебо і 21% для цертолізумаб 400 мг⁶⁹ У дослідження Precise-1, яке нараховувало 662 дорослих пацієнтів з помірним та важким перебігом ХК, пацієнти були стратифіковані для одержання 400 мг цертолізумаба пеголу і плацебо підшкірно на початку лікування, на 2 і 4 тижнях, а потім кожний 4 тиждень до 24-го тижня. Клінічна відповідь на 6 тижні склала 37% для цертолізумабу і 26% для плацебо ($p < 0,05$). Відповідь на 6 і 26 тижні (первинні і кінцеві точки) спостерігалася у 22% хворих, які отримували цертолізумаб і у 12% пацієнтів, які отримували плацебо ($p = 0,05$). В індукції клінічної ремісії на 4 тижні і 26 тижні цертолізумаб був більш ефективним, проте не в інших точках часу. Дослідження WELCOME вивчало ефективність цертолізумаб пегол у хворих з попередньою терапією і втратою відповіді або непереносимістю інфліксимабу (вторинна резистентність до інфліксимабу)²⁸⁵. У загальній складності 539 пацієнтів отримували цертолізумаб пегол у випробуванні без контролю плацебо на 0, 2 і 4 тижні і 329 були рандомізовані на групи й отримували 400 мг кожні 2 або кожні 4 тижні до 24 тижнів з початку дослідження. Після дослідження індукції без контролю плацебо, 39,2% пацієнтів досягли клінічної ремісії; ремісія на підтримуючій терапії становила 29,2% (цертолізумаб кожні 4 тижні) і 30,4% (цертолізумаб кожні 2 тижні) відповідно. Слід зазначити, що хоча усі пацієнти в цьому дослідженні, отримували активний препарат для індукції і для підтримання терапії, дослідження все ж доводить, що цертолізумаб пегол є ефективним у частини хворих з вторинною резистентністю до інфліксимабу. Попередні дані з дослідження MUSIC без контролю плацебо в тому числі 89 пацієнтів з активною люмінальною хворобою Крона свідчать, що цертолізумаб викликає ендоскопічне загоєння у пацієнтів, які отримували препарат до 54 тижнів. На 10 тижні після 4 доз цертолізумабу, 40% пацієнтів досягли ендоскопічної ремісії, що визначається ендоскопічним індексом тяжкості хвороби Крона (CDEIS) < 6 балів.⁷⁰

5.4.4.3. Побічні ефекти анти-ФНП терапії. Більшість побічних ефектів, пов'язаних з анти-ФНП терапією при хворобі Крона можна вважати клас-специфічними ефектами, а лікування анти-ФНП є відносно безпечним при використанні за відповідними призначеннями. Реакції на введення препарату інфліксимаб (в межах 2 години під час або незабаром після інфузії) рідкісні і припиняються при уповільненні швидкості введення лікарського засобу або лікування антигістамінними препаратами, парацетамолом, а іноді і кортикостероїдами.⁷¹ Були зареєстровані анафілактичний реакції.⁷² Можуть виникати запізнена реакція болю і скутості в суглобах, лихоманка, м'язеві болі і нездужання, особливо якщо мала місце перерва > 1 року після попереднього вливання. У цих обставинах рекомендується попередня терапія гідрокортизоном, але втрата відповіді після довгої перерви є поширеним явищем.⁶¹ Інфекція є основною проблемою при використанні анти-ФНП агентів пацієнтами з хворобою

Крона. Активний сепсис (наприклад, абсцес) є абсолютним протипоказанням і викликає ризик генералізованого сепсису.^{72,73} Про відновлення або розвиток туберкульозу було повідомлено у 24/100 000 пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували анти-ФНП терапію, порівняно з 6/100 000, які не отримували такого лікування.⁷⁴ Теоретичний ризик лімфопроліферативних захворювань або злоякісного новоутворення (з урахуванням ролі ендогенного ФНП в супресії пухлини) не підтверджено в пост-маркетингових спостереженнях,^{59,61} але охоплений проміжок часу був коротким, а недавній мета-аналіз усіх клінічних випробувань з анти-ФНП агентами у хворих на запальну хворобу кишечника виявив підвищений ризик виникнення лімфоми порівняно з тіопуринами.⁷⁵ У цілому, деякі дослідження показують щорічну смертність до 1%⁷² і ризики можуть бути вищими у літніх людей.⁷³ Однак у нещодавно проведеному випробуванні одної великої когорти ризик смертності від інфліксимабу не був збільшений у порівнянні з небіологічною терапією. Довгострокові комбіновані призначення імуносупресивної терапії (КС, тіопуріни і анти-ФНП агенти) підвищують ризик опортуністичних інфекцій⁶⁰ і, ймовірно, Т-клітинних лімфом печінки та селезінки. Ретельний вибір пацієнта і ретельне подальше спостереження може зменшити кількість побічних ефектів, пов'язаний з використанням анти-ФНП терапії та із застосуванням імуносупресантів в цілому.

5.4.4.4. Висновки. Недавній мета-аналіз усіх контрольованих випробувань з анти-ФНП агентами показав, що адаліумаб, цертолізумаб пегол і інфліксимаб є ефективними для індукції ремісії при люмінальній, запальній хворобі Крона.⁷⁶ Цертолізумаб пегол зареєстрований лише в Швейцарії, а не в інших країнах Європи. Способи введення для інфліксимабу - внутрішньовенно, і підшкірно для цертолізумабу і адаліумабу. Спосіб розповсюдження впливає на частоту введення препарату і на відповідні побічні ефекти. Внутрішньовенне введення може призвести до негайної або відстроченої інфузійної реакції (потенційно серйозної), тоді як підшкірні ін'єкції пов'язані з хворобливими реакціями в місці ін'єкції. Шлях введення є одним з факторів, який визначає вибір препарату і повинен бути обговорений з пацієнтом. Загалом немає порівняльних випробувань, які б допомогли при виборі між комерційно доступною анти-ФНП біологічною терапією. Трьохразове введення індукційної дози, план дозування підтримуючого лікування, як виявилось, впливають на зниження ризику імуногенності і інфузійних реакцій для інфліксимабу.^{61,77} До початку анти-ФНП терапії потрібно провести скринінг на активну інфекцію і латентний туберкульоз (у відповідності з національними вказівками). Маючи на увазі, що більшість пацієнтів будуть проходити тривале підтримуюче лікування, потрібно оцінити баланс між потенційними перевагами й ризиками до початку анти-ФНП терапії. Латентна нелікована або активна форма туберкульозу, інші поточні інфекції, важка серцева недостатність, історія демієлінізуючих захворювань або неврит зорового нерву, абсцес черевної порожнини або перианальний абсцес та лімфома є протипоказаннями до анти-ФНП терапії. Серйозна увага має бути приділена початку анти-ФНП терапії у пацієнтів з історією не кровотворної ракової пухлини. Якщо ви маєте сумнів, потрібна консультація з онкологом або фахівцем з інфекційних захворювань.

5.4.5. Інші біологічні препарати

5.4.5.1. Багато нових біологічних препаратів перебувають на стадії розробки.⁷⁸ Найбільш перспективним новим класом агентів для лікування хвороби Крона є селективні анти-адгезивні молекули. *Наталізумаб* є людським моноклональним антитілом. Він зв'язується з $\alpha 4$ -субодиницею людського інтегрину, який інгібує адгезію лейкоцитів і перешкоджає міграції в запалені тканини. У дослідженні ENACT-1, 905 пацієнтів були рандомізовані на групи для отримання 300 мг наталізумаба або плацебо на 0, 4 і 8 тижні.⁷⁹ Відповідь на наталізумаб і плацебо були подібні (56% і 49%, відповідно, $p = 0,05$) а ремісія наступала (37% і 30%, відповідно, $p = 0,12$) на 10 тижні. На противагу цьому, дослідження ENCORE оцінювало ефективність наталізумаба 300 мг IV у порівнянні з плацебо на 0-2-4 тижні в 509 пацієнтів з помірною та високою активністю ХК і підвищеним базовим рівнем СРБ. Клінічна відповідь була кращою в пацієнтів, що приймали наталізумаб (48% проти 32%, $p < 0,001$), як підтримуючу терапію. Слід зазначити, що пацієнти, які до цього отримували інфліксимаб відповіли однаково добре.⁸⁰ Наталізумаб, в якості підтримуючої терапії, був набагато більш ефективним хоча препарат схвалений для лікування анти-ФНП резистентної ХК в США (див. розділ 6.2.8). Іншим агентом селективних анти-адгезивних молекул є *алікафорсен* (антисмисловий олігонуклеотид до людської молекули міжклітинної адгезії 1), не дав результату в боротьбі з активною ХК у дозах, що використовувалися в клінічних випробуваннях. Були представлені дані щодо ефективності моноклональних антитіл проти інтерферону- γ (Фонтолізумаб),^{81,82} Інтерлейкін 12/23 p40 (робоча назва АВТ-874, Уstekінумаб)^{83, 84} та інтерлейкін-6⁸⁵ (в розділі Огляд, див.⁷⁸). Лікування методом парентерального введення інтерлейкін-10 і інтерлейкін-11 є неефективним, хоча в даний час розробляються⁸⁶ системи доставки лікарського засобу до слизової. Досі не встановлена ефективність та безпека інших новітніх підходів, таких як трансплантація стовбурових клітин.

Коментар робочої групи: в Україні показання до застосування лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою *Наталізумаб* та *Уstekінумаб* визначені у інструкції для медичного застосування, затвердженій МОЗ України. Станом на 01.12.2015 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами *Алікафорсен*, *Фонтолізумаб*, *Інтерлейкін-10* та *інтерлейкін-11* в Україні не зареєстровані.

5.4.6. Тіопурини

Азатіоприн (AZA) 1,5-2,5 мг/кг/день або меркаптопурин (MP) 0,75-1,5 мг/кг/день (неліцензовано для використання при запальній хворобі кишечника (ЗЗК)) може бути використана в якості додаткової терапії при активній ХК чи стероїдозберігаючим агентом. Проте його повільний початок дії виключає його використання в якості єдиного лікувального засобу при активній стадії захворювання. Антиметаболіти пурину інгібують синтез рибонуклеотиду, але принаймні один механізм імуномодуляції індукуює апоптоз Т-клітин шляхом модуляції системи клітинних сигналів (Rac1).⁸⁷ Азатіоприн метаболізується в меркаптопурин, з чого потім утворюється 6-тіогуанін нуклеотид. В розділі про

підтримуючу терапію можна знайти інформацію про Тіогуанін. Оскільки основне завдання при лікуванні тіопурином полягає у підтриманні ремісії, дозування, моніторинг і побічні ефекти будуть дослідженні в розділі «Підтримуюче лікування» даної статті.

5.4.6.1. Ефективність Тіопурину для індукції клінічної ремісії. Згідно бази даних Кокрейн з систематичних оглядів AZA і MP для індукції ремісії при активній хворобі Крона продемонстрували перевагу лікування тіопурином у порівнянні з плацебо, відношення шансів склало 2,36 (95% ДІ 1,57-3,53)⁸⁸ Це відповідає ЧБНЛ = 5 та індексу потенційної шкоди (ІПШ) - 14. У зв'язку з відстроченим початком дії, відповідь була швидшою у дослідженнях тривалістю більше 16 тижнів (ЧБНЛ = 4). У спробі прискорити початкову дію, в ході дослідження оцінювалася ефективність використання високих доз. Інфузійне введення препарату протягом 36 годин не було більш ефективним, ніж звичайний пероральний прийом.⁸⁹

Коментар робочої групи: станом на 01.12.2015 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою Тіогуанін в Україні не зареєстрований.

5.4.7. Метотрексат

Метотрексат 25 мг/тиждень (перорально, підшкірно або внутрішньом'язево - нелицензовано для використання при запальній хворобі кишечника (ЗЗК)) може бути використаний аналогічним чином до тіопурину. Поліглутаматні метаболіти метотрексату є інгібітором дигідрофолатредуктази, але цей цитотоксичний ефект не пояснює його протизапальну дію, а виникає вона, ймовірно шляхом інгібування синтезу цитокінів та ейкозаноїдів із зміною рівня аденозину.

5.4.7.1. Ефективність метотрексату. У контрольованому дослідженні, 141 пацієнт із залежною від кортикостероїдів активною хворобою Крона були рандомізовані на групи й приймали 25 мг/тиждень метотрексату внутрішньом'язево або плацебо протягом 16 тижнів, з супутньою добовою дозою преднізолону (20 мг на початку), зі зниженням дози протягом 3-х місяців. Більшість пацієнтів, які отримували метотрексат, змогли припинити прийом кортикостероїдів і досягти ремісії у порівнянні з плацебо (39% проти 19%, $p = 0,025$).⁹⁰ Ця ефективність була підтверджена у систематичному огляді.⁹¹ тими ж призначеннями, що і для лікування тіопурином (див. вище), але у даний час, метотрексат як правило, не призначають для лікування активної або рецидивуючої хвороби Крона у пацієнтів з непереносимістю тіопурину або анти-ФНП агентів.⁹²

5.4.7.2. Доза та моніторинг. Дозування < 15 мг/тиждень є неефективним для активної хвороби Крона, на відміну від ревматоїдного артриту, тоді як 25 мг/тиждень є стандартною дозою індукції. В проспективних контрольованих дослідженнях, що продемонстрували ефективність при хворобі Крона, препарат вводили внутрішньом'язево.^{80,93} Було продемонстровано значне зниження рівня вмісту ліків та коливання абсорбції при пероральному застосуванні метотрексату у порівнянні з підшкірним⁹⁴, що може пояснити чому парентеральне введення, як здається, є більш ефективним.⁹⁵ Однак з практичних причин, пов'язаних з виробництвом парентеральних цитотоксичних засобів, пероральний прийом є

більш зручним і прийнятним для пацієнтів. Тому лікування зазвичай повинно розпочинатися з внутрішньом'язевого або підшкірного введення. Перехід на призначення пероральної форми препарату може бути зроблений на стадії підтримуючого лікування за ретельного моніторингу клінічної відповіді, хоча досліджень на підтримку цього підходу не було проведено. Буде також доцільним одночасне призначення фолієвої кислоти,^{92,96} хоча ніяких даних щодо пацієнтів з хворобою Крона немає. Дослідження загального аналізу крові та функціональних проб печінки рекомендуються проводити до, та впродовж 4 тижнів з початку лікування, а потім щомісяця. Слід застосовувати вищезазначені застереження, що й для моніторингу лікування тіопурином. Пацієнти повинні перебувати під спостереженням фахівця. Більшість погоджується з тим, що терапія може бути продовжена впродовж більш як одного року.

Побічні ефекти метотрексату. Токсичний вплив метотрексату у першу чергу проявляється у шлунково-кишковий тракт (нудота, блювота, діарея і стоматит) та може бути обмежений додатковим призначенням фолієвої кислоти 5 мг один раз у два або три дні, окремо від метотрексату. У 10-18% пацієнтів лікування припиняється через побічні ефекти.⁹² Метотрексат протипоказаний під час вагітності, тому зачаття краще відкласти на кілька місяців після припинення терапії. Основними побічними ефектами прийому препарату можуть стати ураження печінки та пневмонія. Результати біопсії печінки у пацієнтів із ЗЗК, які приймали метотрексат показали лише незначні гістологічні відхилення, незважаючи на сумарні дози у 5410 мг препарату.⁹⁷ Регулярне проведення біопсії печінки не вимагається, але якщо рівень АСТ вдвічі вищий за норму, то має сенс скасувати прийом метотрексату, а при поверненні АСТ до нормального рівня – повторно призначити препарат. Поширеність пневмонії за оцінками складе 2-3 випадки на 100 пацієнтів, але не було повідомлено про велику серію таких випадків.⁹²

5.4.8. Інші імуномодулятори

5.4.8.1. Циклоспорин (CsA) і такролімус. Обидва інгібітори кальциневрину мають обмежений вплив при хворобі Крона. Механізм їх дії, як вважають, полягає в інгібуванні ядерної транслокації фактора транскрипції NFAT (ядерного фактору активованих Т-клітин), тим самим запобігаючи подальшій ініціації транскрипції цитокінів Т-клітин.

Ефективність та вибір. Одне дослідження продемонструвало деяку ефективність лікування ХК за допомогою перорального застосування CsA.⁹⁸ У ході дослідження 71 пацієнт з резистентністю до кортикостероїдів/з непереносимістю кортикостероїдів отримували CsA перорально у дозі 5-7,5 мг/кг/добу або плацебо. Наприкінці двох місяців 22 з 37 пацієнтів в групі CsA (59%) відчували поліпшення, у порівнянні з 11 з 34 пацієнтів, що лікувалися плацебо (32%) ($p = 0,032$). Слід зазначити, що отримані результати можна охарактеризувати скоріше як *відповідь* аніж *ремісію*. У подальших трьох плацебо-контрольованих дослідженнях перорального прийому CsA для лікування ХК, ефективність не була продемонстрована.⁹⁹⁻¹⁰¹ Проте три невеликі неконтрольовані серії випадків повідомляли про ефективність внутрішньовенного застосування CsA (4-5 мг/кг/день) при запальній та свищевій формі ХК.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Наразі немає рандомізованих

контрольованих досліджень внутрішньовенного застосування CsA для лікування пацієнтів з ХК. Отже пероральне використання CsA при ХК резистентній/залежній від кортикостероїдів не може бути рекомендоване, а короткострокові внутрішньовенні ін'єкції циклоспорину з метою ініціації ремісії все ще обговорюються. На противагу до перорального застосування такролімусу при запальній формі хвороби Крона повідомлялося лише в неконтрольованих дослідженнях або в серії випадків. Ці дані свідчать щодо коротких та довгострокових терапевтичних переваг для лікування пацієнтів зі резистентних/залежних від кортикостероїдів.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Обмежений досвід використання такролімусу є недостатнім, щоб рекомендувати його для загального використання й лікування запальних форм люмінальної хвороби Крона.

Коментар робочої групи: в Україні показання до застосування лікарських засобів з міжнародними непатентованими назвами Циклоспорин (CsA) і Такролімус визначені у інструкціях для медичного застосування, затверджених МОЗ України.

5.4.9. Лікувальне харчування

5.4.9.1. *Ефективність лікувального харчування.* Наразі немає жодного плацебо-контрольованого дослідження з дослідження лікувального харчування при активній хворобі Крона у дорослих пацієнтів. Тим не менш, елементні або полімерні дієти виявилися менш ефективними, ніж кортикостероїди. У базі даних Кокрейна з систематичних оглядів, згадуються чотири суворо контрольовані дослідження, які порівнюють ентеральну терапію (130 пацієнтів) з лікуванням преднізолоном (123 хворих). Вони свідчать про те, що кортикостероїди, були більш ефективним (ВР 0,3, 95% ДІ 0,17-0,52)^{26, 108} ЧБНЛ = 4. Не було зазначено ніякої різниці в ефективності елементної і полімерної дієт. Необхідно розрізняти первинну терапію для індукції ремісії та додаткову терапію підтримуючого харчування.

Висновки.

На відміну від лікування хвороби Крона у дітей/підлітків, ентеральна терапія розглядається й підходить лише в якості додаткової терапії для підтримуючого харчування, а не для первинної терапії. Як правило, вона вважається доцільною для індукції ремісії тільки у пацієнтів, які відмовляються від інших лікарських засобів. Та не рекомендується при стероїдорезистентних або стероїдозалежних формах захворювання. Тим не менш, не варто недооцінювати роль харчування в якості підтримуючої терапії у пацієнтів з хворобою Крона, навіть якщо є обмежені докази на підтримку його використання в якості первинної терапії, для викликання ремісії.¹⁰⁹ Загалом, парентеральне харчування підходить в якості додаткової терапії в комплексі, при норицевій формі захворювання.

6.0. Підтримання медикаментозно індукованої ремісії

6.1. Лікування пацієнтів з медикаментозно індукованою ремісією

6.1.1. Загальні рекомендації

У зв'язку з несприятливими наслідками куріння на перебіг хвороби Крона, куріння слід забороняти для усіх пацієнтів. Дані дослідження показують спостереження, що куріння збільшує потребу ГКС, імуносупресантах і хірургічному лікуванні. На противагу, припинення куріння може поліпшити перебіг захворювання¹¹⁰⁻¹¹² [УД2b]. Потрібно рекомендувати активні програми для боротьби з ніотиною залежністю. Абсолютною вимогою при виборі препарату для профілактики рецидивів у пацієнтів з медично індукованою ремісією є три основні фактори: перебіг хвороби (початкова маніфестація, частота і тяжкість спалахів); форма захворювання (локалізована або поширена - див розділи 1.1.13 і 1.1.12), а також ефективність і толерантність до препаратів, які раніше використовувалися для індукції ремісії або підтримуючого лікування. Також потрібно розглядати й інші фактори, такі як наявність біологічних або ендоскопічних ознак запалення, а також потенційні ускладнення. Крім того, можуть виникати й інші обмеження (логістичні, соціальні чи фінансові), які впливають на вибір лікування. Нарешті, пацієнти повинні заохочуватись до участі в процесі прийняття рішень. Слід регулярно проводити клінічну оцінку стану пацієнтів в стадії ремісії. Хоча часто відслідковують С-реактивний білок, наслідки коригуючого лікування залишаються неясними. Деякі дані також рекомендують візуалізацію чи ендоскопію, але регулярне повторення цих процедур рекомендується лише в певних ситуаціях та є альтернативою, особливо для пацієнтів з непереносимістю тіопуринів (розділ 6.2.5).

6.1.2. Перший прояв локалізованої хвороби

Положення ЕССО 6А

Після першого прояву, у випадку якщо ремісія була досягнута за допомогою системних кортикостероїдів, потрібно розглянути тіопурин [РД 1а, КР В] або метотрексат [ЕЛ 1b, РГ В]. Немає твердих доказів на рахунок ефективності перорального застосування 5-аміносаліцилової кислоти [РД 1b, КР В]. Підтримуюче лікування може не проводитися у деяких пацієнтів [РД 5 КР D].

Положення ЕССО 6D

Пацієнтів, які мають залежність від кортикостероїдів слід лікувати тіопурином або метотрексатом з/без анти-ФНП терапії [РД1а, КР В для тіопурину і метотрексату], [РД1а, КР В для інфліксимабу і адалімумабу], хоча хірургічне лікування також повинно бути розглянуте та обговорене .

6.1.3. Рецидив локалізованої хвороби

Положення ЕССО 6В

Якщо пацієнт має рецидиви, слід розглядати ескалацію підтримуючого лікування [РД5, КР D]. ГКС не повинні використовуватися для підтримання ремісії [РД1а, КР]. Хірургічне лікування слід завжди розглядати як варіант при локалізованій хворобі [РД4, КР D].

При рецидивах потрібно розглянути азатіоприн (див. розділ 6.2.4). Кортикостероїди (у тому числі будесонід) не є ефективними для підтримки ремісії, також при тривалому застосуванні кортикостероїдів помічено виникнення побічних ефектів, особливо остеопорозу. Будесонід збільшує час до рецидиву, але не є ефективним у підтриманні ремісії протягом 1 року; втрата кісткової маси менша, але не усунута зовсім (див. розділ 6.2.3).

6.1.4. Лікування поширеної хвороби

Положення ЕССО 6С

Пацієнтам з поширеною хворобою рекомендовано приймати азатіоприн для підтримки ремісії [РДb, КР A].

Беручи до уваги ризик рецидиву і більш високий показник успіху при введенні на ранніх строках, азатіоприн рекомендується для пацієнтів з поширеною хворобою Крона (див. розділ 6.2.4). Немає доказів користі месалазину для підтримання медикаментозно індукованої ремісії, так як результати мета-аналізу є суперечливими (див. розділ 6.2.1). Деякі вважають, що підтримуюче лікування не завжди потрібне після першого спалаху хвороби. Зважаючи на високий ризик рецидиву і стероїдозалежності, спостерігається більш високий показник успіху при введенні азатіоприну на ранніх стадіях, якщо ремісія досягнута системними кортикостероїдами (див. розділ 6.2.4). Меркаптопурин (1-1,5 мг/кг/день) використовують при непереносимості азатіоприну (за винятком випадків панкреатиту та цитопенії)¹¹³ Метотрексат на стадіях, якщо ремісія досягнута системними кортикостероїдами (див. розділ 6.2.4). Меркаптопурин (1-1,5 мг/кг/день) використовують при непереносимості азатіоприну (за винятком випадків панкреатиту та цитопенії)¹¹³

Імуномодулятори (азатіоприн/меркаптопурин, метотрексат) ефективні при кортикостероїдозалежній хворобі Крона (ЧБНЛ 3).^{14,93} Резекція клубової кишки є альтернативою для пацієнтів з локальним захворюванням залежно від інших характеристик захворювання (див. розділ Хірургічне лікування при хворобі Крона). Дуже ефективним підходом до збереження чутливості до кортикостероїдів вважається раннє введення анти-ФНП агентів. Відбір пацієнтів для відповідної біологічної терапії залежить від клінічних характеристик і попередньої відповіді

на іншу медикаментозну терапію. Кортикостероїдозалежні пацієнти можуть отримати великі переваги від раннього введення біологічних препаратів.¹⁷ Однак, дослідження 133 пацієнтів з активною хворобою Крона, які раніше не отримували глюкокортикоїди, антиметаболіти, або інфліксімаб, показало ефективність ранньої біологічної терапії в цій групі. У цьому дослідженні пацієнти були рандомізовані на групи з рано поєднаним імуносупресивним або звичайним лікуванням (як правило, цей підхід називають стратегія «Крок вгору» / «Крок вниз»)¹⁸ На 52 тижні, 61,5% пацієнтів у групі комбінованої імуносупресії перебували в стані ремісії без кортикостероїдів і без хірургічної резекції у порівнянні з 42,2% у контрольній групі (абсолютна різниця 19,3%, 95% ДІ 2,4-36,3, $p = 0,028$). У даний час було встановлено (дослідження SONIC), що комбіноване лікування інфліксімабом і азатіоприном більш ефективне, ніж тільки інфліксімабом для підтримки ремісії без КС у пацієнтів на ранній стадії хвороби.¹

6.1.5. Рецидив під час прийому азатіоприну

Положення ЕССО 6Е

Пацієнти, які отримують азатіоприн або меркаптопурин, та у яких стався рецидив, мають бути обстежені на дотримання вказівок щодо лікування і оптимізувати дозування. Потрібно розглянути заміну їх підтримуючої терапії на метотрексат [РД1b КР В] або анти-ФНП агенти [РД1а КР В]. Хірургію завжди слід розглядати в якості варіанту у разі локалізованої хвороби [ЕЛ4, RG D].

Пацієнтам, які отримують азатіоприн або меркаптопурин, та у яких стався рецидив під час стандартного підтримуючого лікування, потрібно збільшити дозування препарату ($> 2,5$ мг/кг/день або $> 1,5$ мг/кг відповідно), доки не з'явиться лейкопенія [РД3, КР D], або відповідно з концентрацією 6 - ТГА [РД2А, КР В] (див. розділ 5.4.6). Метотрексат є ще одним варіантом [РД1b, КР В] (див. розділ 6.2.5). Анти-ФНП терапія також довела свою ефективність у цій ситуації [РД1а, КР А] (див. розділ 6.2.7).

6.1.6. Підтримуюче лікування після індукованої анти-ФНП ремісії

Положення ЕССО 6F

Якщо ремісія була досягнута за допомогою анти-ФНП, слід розглядати забезпечення регулярної анти-ФНП терапії [РД 1b, КР В]. Азатіоприн може розглядатися у поєднанні з анти-ФНП терапією або як варіант монотерапії, якщо пацієнти до цього не лікувалися тіопурином [РД 2b, КР С].

Пацієнти з запланованою стратегією регулярного лікування інфліксимабом, здається, мають кращі результати у багатьох (але не усіх) клінічних кінцевих випадках, у порівнянні з пацієнтами з епізодичною (за вимогою) стратегією [РД 1b]. Супутня терапія імуносупресантами (тіопурин, метотрексат) з анти-ФНП агентами не показує кращу клінічну ефективність ніж у пацієнтів, які не вдаються до цих препаратів [РД 1b]. Проте, поєднання інфліксимабу з азатіоприном має більшу ефективність у досягненні та підтримці ремісії без КС, ніж монотерапії інфліксимабу або азатіоприну у пацієнтів, що раніше не лікувалися обома видами препаратів [РД 1b] (див. розділ 6.2.7).

6.1.7. Тривалість підтримуючого лікування

Положення ЕССО 6G

Для пацієнтів у стадії ремісії, які приймають азатіоприн в якості підтримуючого лікування, його припинення повинно розглядатися після чотирьохрічної ремісії [РД 2b, КР С]. Переваги й ризики продовження лікування азатіоприном мають обговорюватися з окремими пацієнтами.

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому NS дослідженні порівнювалась ефективність відміни азатіоприну та продовження лікування з спостереженням наслідків у хворих на протязі більш ніж 3,5 років, з'ясувалося, що рівень рецидиву після 18 місяців був 21% і 8%, відповідно¹¹⁷ (див. розділ 6.2.4). Гіпотеза про те, що азатіоприн поступається плацебо не була відкинута. Нещодавно повідомили щодо результатів довготривалого спостереження цих пацієнтів.¹¹⁸ Медіана спостереження після переривання курсу азатіоприну складає 54 місяців, 32 з 66 пацієнтів мали рецидив. Кумулятивна вірогідність рецидиву на 1, 3 і 5 році складає 14%, 53% і 63%. Серед 32 пацієнтів з рецидивом, 23 отримали монотерапію AZA, усі крім одного досягли успішної ремісії. Лікування тіопурином було пов'язане з підвищеним ризиком виникнення не-ходжкінської лімфоми.^{119, 120} Льюїс та співавт.¹²¹ провели дослідження аналізу рішень з використанням моделі Маркова. Прийшли до висновку, що азатіоприн призводить до збільшення очікуваної якості та тривалості життя, особливо у молодих пацієнтів, які мають найнижчий вихідний ризик розвитку лімфоми і найбільшу очікувану тривалість життя при відсутності ХК, пов'язаною зі смертю. Переваги лікування перевищують збільшення ризику лімфоми, про який свідчать найекстремальніші дослідження.

Положення ЕССО 6H

Немає рекомендацій стосовно тривалості терміну лікування метотрексатом або анти-ФНП агентами, хоча тривале застосування цих препаратів може розглядатися за необхідності [РД3, КР С]. Потенційні ризики та переваги мають обговорюватися індивідуально .

Довгострокове спостереження за пацієнтами хворими на ХК, які приймають метотрексат не демонструє збільшення ризику тяжкої гепатотоксичності, як передбачалося раніше для інших захворювань.⁹⁷ Дві серії випадків скасування метотрексату у пацієнтів, які приймали цей препарат протягом декількох років, були пов'язані з високою частотою рецидиву.^{121, 122}

Перевага продовження лікування імуносупресантами, такими як азатиоприн або метотрексат в поєднанні з анти-ФНП досліджується в розділі 6.2.7. Питання про те, чи лікування анти-ФНП агентами може бути безпечно перерване після періоду тривалої ремісії становить великий інтерес для пацієнтів і лікарів. Нещодавно були представлені проміжні результати проспективного дослідження, проведеного для оцінки ризику рецидиву після відміни інфліксимабу у хворих на ХК з комбінованою схемою лікування з імуносупресантами.¹²³ 115 пацієнтів з люмінальною хворобою Крона, які протягом не менше одного року мали заплановану схему лікування інфліксимабом в поєднанні з азатиоприном або метотрексатом і мали стійку ремісію без КС протягом принаймні 6 місяців були набрані в проспективне дослідження. Лікування інфліксимабом було припинене, і після останньої інфузії пацієнти отримували імуносупресивну терапію у стабільній дозі. В середньому через 12 місяців, спостерігалось 45 рецидивів. Підгрупа пацієнтів з дуже низьким ризиком рецидиву була визначена на основі поєднання біологічних і ендоскопічних маркерів. У пацієнтів з рецидивом, повторне лікування інфліксимабом добре переносилося та індукувало ремісію.

6.2. Призначення препаратів для підтримуючого лікування при медикаментозно індукованій ремісії

Подробиці щодо дії, фармакодинаміки, дозування, побічних ефектів та моніторингу аміносаліцилатів, кортикостероїдів, тіопуринів, метотрексату та анти-ФНП терапії можна знайти у розділі Активна Хвороба.

6.2.1. Аміносаліцилати

6.2.1.1. Обґрунтування. Рандомізовані дослідження, призначені для оцінки ефективності аміносаліцилатів (5-АСК) для підтримання медично індукованої ремісії наведені в таблиці 6.1.¹²⁴⁻¹³⁴ З 2001 року не було опубліковано жодних додаткових досліджень, для оцінки ефективності 5-АСК за цими показаннями при ХК. П'ять мета-аналізів, проведених за результатами цього випробування наведені в таблиці 6.2.¹³⁵⁻¹³⁹ Перший мета-аналіз, проведений Стейнхартом, та співавт.¹³⁵ показує перевагу месалазину (СШ 0,63, ДІ 0,50-0,79), але не сульфасалазину (ВР 1,08, ДІ 0,81-1,34). Мета-аналіз Мессорі, та співавт.¹³⁶ також показує перевагу месалазину, що було пов'язано зі зниженням ризику клінічного рецидиву від 0 до 6 місяців (ВР 0,56, ДІ 0,37 - 0,84, $p < 0,01$) та від 6 і 12 місяців (СШ 0,47, ДІ 0,33-0,67, $p < 0,001$). Мета-аналіз Камма, та співавт.¹³⁷ є більш повним, й включає в себе 5 досліджень, спрямованих на постоперативну профілактику серед 15 проаналізованих досліджень. Значне зниження ризику рецидиву було виявлене, коли усі пацієнти були включені (різниця між 5-АСК і плацебо: -6,3%, ДІ -10,4% до -2,1%), але це зниження не було значним, коли пацієнтів з медично індукованою ремісією розглядали поодиночі. Залежність клінічної відповіді від

доза не була доведена. Коли були виключені чотири випробування з поганими показниками якості, не було знайдено ніякої користі від аminosаліцилатів.

Дослідження месалазину для забезпечення медично індукованої ремісії при ХК було опубліковане в базі даних Кокрейна з систематичних оглядів Акобенгом, та співав. у 2005.¹³⁸ СШ 6 досліджень, в яких учасники спостерігалися протягом 12 місяців склав 1,00 (95% ДІ 0,80-1,24). У сьомому дослідженні, контроль за якими був проведений протягом 24 місяців,⁹⁶ відношення шансів склало 0,98 (95% ДІ 0,51-1,90). Коли були проаналізовані тільки учасники, які завершили дослідження, відношення шансів (модель фіксованих ефектів) у шостому дослідженні тривалістю 12-місяців склало 0,74 (95% ДІ 0,57 - 0,96), але з використанням моделі випадкових ефектів, СШ склав 0,68 (95% ДІ 0,45-1,02). У сьомому дослідженні, контроль за яким проводився протягом 24 місяців,⁹⁶ СШ-0,86, 95% ДІ від 0,42 до 1,78. У 2007 році Стейнхарт, та співавт.¹³⁹ опублікував огляд, включаючи мета-аналіз 9 РСТ, який досліджував месалазин для забезпечення медично індукованої ремісії з метою вивчення можливості того, що біодоступність різних 5-АСК препаратів може пояснити суперечливі результати викладені в опублікованих мета-аналізах. У порівнянні з базою даних з систематичних оглядів Кокрейна за Акобенгом, та співав.¹³⁸ вони виключили дослідження Махмуда, та співав.¹³⁴ яке розглядає олсалазин у порівнянні з плацебо, але додав три дослідження виключені Акобенгом, та співав,¹³⁸ оскільки тривалість спостереження становила < 6 місяців¹²⁶ або тому, що пацієнти були рандомізовані під час раптового загострення захворювання.^{126, 131} Вони виявили суттєві клінічні терапевтичні переваги лікування месалазином над контролем [СШ= 0,70 (95% ДІ 0,52-0,93, $p = 0,01$), з користю на 6,6% (39,1 проти 32,5%) та ЧПНЛ = 16.

Лікування рН 7-залежним месалазином значно знижує ризик рецидиву (СШ 0,38, 95% ДІ 0,17-0,85, $p = 0,01$), але не месалазіном з контрольованим вивільненням і рН 6 - залежним месалазином. Число хворих, що потребують лікування для підтримки медично індукованої ремісії протягом лікування 7 рН-залежним месалазином склало 5. Вважають, що суміш месалазину може бути одним з факторів, який значно вплине на результати РКД у хворих, що приймають месалазин.

6.2.1.2. Висновки. Ефективність месалазину для забезпечення медично індукованої ремісії при ХК, залишається спірною, у зв'язку з суперечливими результатами опублікованих метааналізів [УД1b]. Ефективність сульфасалазину або олсалазину не встановлено [ЕЛ1b]. 5-АСК не рекомендується для забезпечення медично індукованої ремісії при ХК.

Таблиця 6.1. Плацебо-контрольовані дослідження месалазину для підтримуючого лікування медично індукованої ремісії хвороби Крона.

Автор (посилання)	Рік	Кількість пацієнт ів	Дозування (г/ кг)(місяців)	Тривалість (місяців)	Відсоток рецидиву (%)			
					5-АСК	Плацебо	<i>P</i>	
IMSG ¹²⁴	1990	248	1.5	12	8	31	0.0 53	
Бресчі ¹²⁵	1991	3В	1.6	36	80	94	NS	Не суворо рандомізоване
Брігнола ¹²⁶	1992	44	2	4	52	59	NS	
Прантера ¹²⁷	1992	125	2.4	12	34	55	0.0 2	
Гендре ²⁸	1993	161	2	24	47	42	NS	Низький ризик
					55	71	<0. 003	Високий ризик ^a
Амбер ¹²⁹	1995	59	1	12	27	55	< 0.0 5	
Томпсон ¹³⁰	1995	286	3	12	27	31	NS	I+C
					40	26	NS	I
Модігліані ¹³¹	1996	129	4	12	62	64	0.0 5*	*Для скасування кортикостероїді в
Де Франшис ¹³²	1997	117	3	12	58	52	NS	
Сазерленд ¹³³	1997	293	3	11.5	25	36	NS	I+C
					21	41	0.0 2	
Махмуд ¹³⁴	2001	328	2	12	48	45	NS	Олсалазин у порівнянні з плацебо при ЖК тонкого і товстого кишечника

IMSG: Міжнародна група дослідження месалазину. (I) Тонкої та товстої кишки: клубової кишки; (C) товстої кишки ^a Ремісія < 3 місяців.

6.2.3. Кортикостероїди

6.2.3.1. *Обґрунтування.* Мета-аналіз класичних кортикостероїдів, таких як преднізолон підтвердив 3 з 8 досліджень, описаних в літературі, в тому числі 403 пацієнтів. Населення було неоднорідним: пацієнти мали медично або хірургічно індуковану ремісію та приймали чи не приймали кортикостероїди. Не було виявлено істотних відмінностей між кортикостероїдами і плацебо через 6, 12 або 24 місяці.⁵⁶ Результати шістьох рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень будесоніду при ХК тонкої і товстої кишки для забезпечення медично індукованої ремісії показані в таблиці 6.4.¹⁴⁷⁻¹⁵³ В одному дослідженні порівнювали

Таблиця 6.3 Плацебо-контрольовані дослідження антибіотиків для підтримуючого лікування медично індукованої ремісії хвороби Крона.							
Автор (посилання)	Рік	Кільк ість паціє нтів	Антибіотики	Трива лість(міс)	Відсоток рецидиву (%)		Супутня терапія
					Антибі отики	Плац ебо	
Елліотт ¹⁴⁰	198	51	Сульфадоксин+	12	62	50	ні
Шеффер ¹⁴¹	198	27	Периметамін	24	64	36	NS
Базаліско ¹⁴²	198	24	Етамбутол+Рифа мпіцин	6	71	62	кортикостероїди, сульфалазин
Афдхаль ¹⁴³	199	49	Рифабутин	12	36	50	змішана
Афдхаль ¹⁴³	199	49	Клофазимін???	12	36	50	кортикостероїди
Прантера ¹⁴⁴	199	40	Етамбутол+Клоф азимін+	9	89	41	0.0
	4		Дапсон+Рифампі цин				3
Свіфт ¹⁴⁵	199	126	Етамбутол+Рифа мпіцин+	24	65	62	NS
	4		Ізоніазид				кортикостероїди, месалазін
Гудгейм ¹⁴⁶	200	31	Кларитроміцин+	12	-	-	NS
	1		Етамбутол (3 місяці)				ні
Селбі ⁵⁴	200	213 ^a	Кларитроміцин+	24	26	43	NS
	7		Рифабутин Клофазимін				кортикостероїди для індукції

^a 3 213 пацієнтів, які брали участь у дослідженні, 122 ввійшли у фазу підтримуючого лікування.

Коментар робочої групи: станом на 01.07.2015 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами Сульфадоксин, Периметамін, Клофазимін та Дапсон в Україні не зареєстровані

будесонід з 5-аміносаліцилатом,¹⁵⁴ будесонід з низькою дозою традиційних системних кортикостероїдів,¹⁵⁵ одна доза будесоніду у порівнянні з двома дозами будесоніду, без контрольної групи¹⁵⁶ і додаткове дослідження порівнювало введення фіксованих доз будесоніду (6 мг на добу) у порівнянні з гнучкою дозою (3-9 мг).¹⁵⁷ Були опубліковані чотири мета-аналізи.¹⁵⁸⁻¹⁶¹ У першому¹⁵⁸ дослідженні 4 випробування (449 пацієнтів) були розглянуті у порівнянні ефективності будесоніду 3 мг (кількість пацієнтів = 174), або 6 мг (кількість = 90) до групи плацебо (кількість = 185).¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Темпи рецидиву після одного року склали 66%, 58% і 64% відповідно (СШ - 0,8%, ДІ - 9,9 до + 8,3%, $p = 0,42$). Частота побічних ефектів була однаковою в групах будесоніду і плацебо, але була відзначена виражена неоднорідність, у двох випробуваннях, помічені більш низькі показники побічних ефектів. У другому дослідженні,¹⁵⁹ були враховані три випробування,¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ так як в четвертому¹⁵¹ використовувалася інша форма будесоніду, і висновок був ідентичним. У ще в одному мета-аналізі,¹⁶⁰ були об'єднані

Таблиця 6.4 Плацебо-контрольованих дослідженнях будесоніду для підтримки медичної індукованої ремісії при хворобі Крона

Автор посилання	Рік	Кількість пацієнтів	Дозування мг/день	Тривалість, місяці	Частота загострень % Будесонід; плацебо; р;	Формулювання	Коментар
Льофберг ¹⁴⁸	1996	90 ^a	6 3	12	74 63 NS	Контрольоване випорожнення ілеум	Після індукції або преднізолоном або будесонідом
Грінберг ¹⁴⁹	1996	105 ^a	6 3	12	61 67 NS	Контрольоване випорожнення ілеум	Після індукції будесонідом у РСТ
Фергюсон ¹⁵⁰	1998	75 ^a	6 3	12	46 60 NS	Контрольоване випорожнення ілеум	Після індукції будесонідом у РСТ
Гросс ¹⁵¹	1998	179	3	12	67 65 NS	pH-модифіковані випорожнення	Після індукції з

							метилпр еднізоло ном
Кортот ¹⁵²	200 1	120 ^a	6	4-5	33 65 0,05 3 місяці	Контрольоване випорожнення ілеум	Стероїдо залежні пацієнти отримув али від 10-30 мг преднізо (ло)ну на вході
Ханауер ¹⁵³	200 5	110 ^a	6	12	40 47 NS	Контрольоване випорожнення ілеум	Після індукції будесоні дом у РСТ

чотири РКД з однаковими протоколами, включаючи роботу Ханауера¹⁵³. У загальній складності 380 пацієнтів з хворобою Крона в медично індукованій ремісії були рандомізовані для отримання будесонід перорально 3 мг, 6 мг або плацебо щодня протягом 12 місяців. Будесонід виявився неефективним для підтримання ремісії протягом 12 місяців, але середній час до рецидиву склав 268, 170 і 154 днів для будесоніду 6 мг, 3 мг будесоніду і плацебо відповідно ($p = 0,007$). Дослідження будесоніду для підтримання медичної або хірургічно індукованої ремісії при ХК була опублікована в базі даних Кокрейна з систематичних оглядів Безімолом і співавт. у 2009 році після Консенсусу.¹⁶¹ Одинадцять досліджень, включених в огляд, у тому числі 8 досліджень, що порівнюють будесонід з плацебо, та 6 досліджень пацієнтів з медично індукованою ремісією. Будесонід 6 мг на день виявився не більше ефективним, ніж плацебо для підтримки ремісії протягом 3 місяців (ВР 1,25, 95% ДІ 1,00 до 1,58, $p = 0,05$), 6 місяців (ВР 1,15, 95% ДІ від 0,95 до 1,39, $p = 0,14$) або 12 місяців (ВР 1,13, 95% ДІ від 0,94 до 1,35, $p = 0,19$). Будесонід також не був більш ефективним, ніж лікування зменшенням дози преднізолону для підтримання ремісії через 12 місяців (ВР = 0,79, 95% ДІ від 0,55 до 1,13, $p = 0,20$), але виявився кращим, ніж месалазин 3 г/добу (ВР 2,51, 95 % ДІ від 1,03 до 6,12, $p = 0,04$). Відмінності в ефективності різних лікарських форм будесоніду, хірургічно або медично індукованої ремісії, або дозі будесоніду не були виявлені. Використання 6 мг будесоніду призвело до незначних поліпшень і в середньому до рецидиву (зважена середня різниця 59.93 днів, 95% СДІ 19,02 до 100,84, $p = 0,004$). Побічні ефекти були частішими у пацієнтів, які отримували 6 мг будесоніду в порівнянні з плацебо, але ці явища були відносно незначними і не призвели до збільшення проценту скасування дослідження. Кортот і співавт.¹⁵² оцінював можливість заміни системних кортикостероїдів на будесонід CIR у преднізолон/преднізон залежних пацієнтів з неактивною формою ХК та локалізацією в клубовій кишці і/або висхідній ободовій кишці. Після 13 тижнів без

преднізолону/преднізону, частота рецидивів склала 32% в групі будесоніду та 65% у групі плацебо ($p < 0,001$). Кількість побічних ефектів від глюкокортикостероїдів була знижена на 50 % за рахунок переходу від преднізолону і була однаковою в групі будесоніду і групі плацебо. Шун та співавт.⁵⁷ знайшов істотну перевагу будесоніду над преднізолоном при оцінці мінеральної щільності кісткової тканини. Тим не менш, при довготривалому дослідженні будесоніду, преднізону і нестероїдної терапії, Чіно і співавт. виявили, що будесонід не дає переваг у порівнянні з низькими дозами преднізону для збереження щільності кісткової тканини.¹⁶² Патологічна адренкортикостероїдна активність частіше спостерігалася у пацієнтів, які отримували будесонід 6 мг і 3 мг/день в порівнянні з плацебо. Автори дійшли висновку, що скромні переваги з точки зору зниження CDAI балів і збільшення часу до рецидиву нівелюються збільшенням побічних ефектів пов'язаних з лікуванням.

Таблиця 6.5. Плацебо-контрольовані дослідження азатіоприну (AZA) і меркаптопурина (MP) для підтримуючого лікування медично індукованої ремісії хвороби Крона

Автор (посилання)	Рік	Кількість пацієнтів	Препарат (мг/кг/день)	Тривалість (місяці)	Відсоток рецидиву (%)			Рандомізовані пацієнти
					AZ	плацебо	p або 6-MP	
Вілоубі ¹⁶⁴	1971	10	AZA (2.0)	6	20	60	< 0.05	Залежні від кортикостероїдів пацієнти
Ресенберг ¹⁶⁵	1975	20	AZA (2.0)	9	20	50	< 0.01	Залежні від кортикостероїдів пацієнти
О'Донохью ⁶	1978	51	AZA (2.0)	12	5	41	<0.05	Пацієнти в ремісії на азатіоприні (дослідження з відміною препарату)
Саммерс ²³ (NCCDS) (частина I, фаза 2)	1979	19	AZA (2.5)	9	16	25	NS	Пацієнтів, які досягли ремісії після 17 тижнів
Саммерс ²³ (NCCDS) (частина II)		151	AZA (1.0)	24	-	-	NS	Пацієнти з неактивною формою

								хвороби
Кенді ¹¹⁴	1995	63	AZA (2.5)	12	58	93	<0.001	Пацієнти з активною хворобою. Індукція ремісії після 3-місячного курсу преднізону
Марковіц ¹⁶⁸	2000	55	MP (1.5)	18	9	47	0.007	Діти з нещодавно діагностованою хворобою Крона; індукція з преднізоном
Леманн ¹¹⁷ (GETAID)	2005	83	AZA (1.7)	18	8	21	NS (гіпотеза рівності ефективності аналізованих препаратів)	Пацієнти в ремісії на азатіоприні > 42 місяців (дослідження з відміною препарату)

6.2.3.2. Висновки. Кортикостероїди не є ефективними для забезпечення медично індукованої ремісії при ХК [УД1а]. Будесонід може відстрочити рецидив після медично індукованої ремісії, але не є ефективним препаратом для підтримки ремісії впродовж 12 місяців [УД1а]. Будесонід може замінити преднізолон/преднізон у пацієнтів залежних від кортикостероїдів для поліпшення переносимості [EL1b]¹⁶³ Кортикостероїди в тому числі будесонід не рекомендуються для забезпечення медично індукованої ремісії при ХК.

6.2.4. Тіопурини

6.2.4.1. Обґрунтування. Клінічні випробування оцінки ефективності азатіоприну для забезпечення медично індукованої ремісії при хворобі Крона, перераховані в таблиці 6.5.^{23,114,117,164-168} Меркаптопурин (1-1,5 м/кг/день), який, як і азатіоприн не ліцензований у багатьох країнах, за винятком Франції, для лікування хвороби Крона, вважається еквівалентним азатіоприну. З 2005 року не було повідомлено про жодні додаткові плацебо-контрольовані дослідження стосовно медично індукованої ремісії, хоча були опубліковані три випробування оцінки ефективності азатіоприну й меркаптопурину для запобігання рецидивів після оперативного втручання (див. розділ 3, глава 8.0). У двох дослідженнях^{164,165} взяли участь пацієнти, залежні від кортикостероїдів яким спробували відмінити кортикостероїди

після додавання азатіоприну або плацебо. Два інших дослідження^{117,166} отримали групи пацієнтів, які перебували в стані ремісії й приймали азатіоприн і рандомізували пацієнтів на отримання однорічного¹⁶⁶ або 18 місячного курсу азатіоприну або плацебо¹¹⁷. Три мета-аналізи цих досліджень були опубліковані тією ж групою, у тому числі два в базі даних Кокрейн з систематичних оглядів.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ В останніх публікаціях¹⁷¹ проаналізовано шість клінічних випробувань, у тому числі 530 пацієнтів, які отримували азатіоприн (кількість пацієнтів = 231) або плацебо (кількість пацієнтів = 299) для медично індукованої ремісії. Дослідження Марковіца¹⁶⁸ не було включене до огляду, імовірно тому, що воно було проведене за участі дітей, у яких були симптоми на початку дослідження, а також препарат, який вивчали був меркаптопурин. Загальна частота ремісії склала 71% (95% ДІ 64% до 77%) для азатіоприну 52% (95% ДІ 36% до 66%) у групі плацебо (СШ 2,32; ДІ 1,55-3,49; ЧБНЛ для запобігання одного рецидиву = 6). Також проаналізували ефект доза-відповідь (СШ 1,20; ДІ 0,60-2,41 в дозі 1 мг/кг/день; СШ 3,01; ДІ 1,66 - 5,45 в дозі 2 мг/кг/день, і СШ 4,13; ДІ 1,59-10,71 при прийомі 2,5 мг/кг/день). Два клінічні дослідження вивчили стероїдозберігаючий ефект тіопуринів^{164,165} який спостерігався у 87% пацієнтів у групі азатіоприну і 53% у групі плацебо (СШ 5,22; ДІ 1,06-25,68). Тим не менше, ризик виникнення побічних ефектів в результаті передчасного виходу з дослідження був значно більшим при прийомі азатіоприну в порівнянні з плацебо (СШ 3,74; ДІ 1,48-9,45).

У трьох нещодавно проведених дослідженнях,^{1,116,170} азатіоприн був використаний як препарат порівняння для оцінки ефективності лікування інфліксимабом¹, інфліксимаб в поєднанні з азатіоприном^{1,116} або еверолімус¹⁷⁰ для індукції та підтримання ремісії.

Коментар робочої групи: в Україні показання до застосування лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою *Еверолімус* визначені у інструкції для медичного застосування, затвердженій МОЗ України

Спочатку пацієнти приймали кортикостероїди до отримання відповіді з подальшим зменшенням дози. Ремісія без кортикостероїдів (CDAI < 150) була первинним кінцевим результатом трьох випробувань. У групах, які приймали азатіоприн, відсоток був дивно схожим: 29% через 6 місяців,¹¹⁶ 30% через 6 місяців¹ і 38% через 7 місяців.¹⁷⁰ Явна розбіжність між цими висновками і попередніми свідченнями про більш виражений позитивний ефект азатіоприну для підтримання ремісії може пояснюватися більш суворим критерієм успіху, який використовувався у цих недавніх дослідженнях. Іншим поясненням може бути відбір пацієнтів на більш пізніх стадіях захворювання, хоча в дослідженні Коломбела та співавт.¹ середня тривалість хвороби становила 2 роки. У дослідженні Марковіца,¹⁶⁸ дітей було включено в дослідження до отримання будь-якого лікування, після двох або менше 2 тижнів безуспішного лікування 5-АСК або якщо вони отримували преднізон менше 6 тижнів. П'ятдесят п'ять дітей були рандомізовані для лікування меркаптопурином або плацебо протягом 8 тижнів від першої постановки діагнозу. Обидві групи також отримали преднізон. Хоча ремісія сталася у 89% обох груп, тільки 9% в групі 6-MP мали рецидив протягом 18 місяців після рандомізації, в порівнянні з 47% в контрольній групі ($p = 0,007$).

Д'Хаенс та співавт.¹⁸ нещодавно опублікував дослідження, де порівнюються дві стратегії у пацієнтів, у яких була діагностована ХК протягом останніх 4 років (у середньому, 2 тижні з моменту постановки діагнозу), і які раніше не отримували кортикостероїди, антиметаболіти, або біологічні агенти. Вони рандомізували 133 пацієнти на групи для отримання ранньої комбінованої імуносупресії (інфліксимаб 5 мг/кг на 0, 2 і 6 тижні з азатіоприном і додатковим лікуванням інфліксимабом і, за необхідності, кортикостероїдами) або лікування за стандартною схемою (кортикостероїди, а потім, в послідовності, кортикостероїди + азатіоприн у пацієнтів, які зазнали рецидиву, і інфліксимаб за потреби). На тижні 26, 39 (60%) з 65 пацієнтів у групі комбінованої імуносупресії перебували у стадії ремісії без кортикостероїдів і хірургічної резекції, в порівнянні з 23 (36%) з 64 пацієнтів контрольної групи ($p = 0,0062$). Відповідні показники на 52 тижні становили 40/65 (61%) і 27/64 (42%) ($p = 0,0278$). Ці два дослідження показують, що раннє введення азатіоприну в поєднанні з кортикостероїдами (або інфліксимабом) протягом декількох місяців після постановки діагнозу може поліпшити результат. Тіогуанін, активний метаболіт азатіоприну і меркаптопурину, може бути альтернативою цим агентам для пацієнтів з непереносимістю. Наразі немає контрольованих досліджень, які б це підтвердили, проте деякі серії тіогуаніну виявилися однаково ефективними з азатіоприном або меркаптопурином.^{173,174} На жаль, спостерігається висока частота випадків порушень роботи печінки, в основному вузлова регенеративна гіперплазія¹⁷²⁻¹⁷⁷, що є причиною розвитку незворотньої портальної гіпертензії. Тому тіогуанін даний час не може бути рекомендований для підтримуючого лікування при хворобі Крона.

6.2.4.2. Висновки. Ці дані показують, що азатіоприн (2-2,5 мг/кг/день) є ефективним для підтримання ремісії при хворобі Крона [УД1а]. Має стероїдозахисну дію [УД1а]. Дослідження показують, що раннє введення азатіоприну може поліпшити успішність результату [УД1b]. Не було проведено яких-небудь конкретних досліджень для підтримання медично індукованої ремісії з використанням меркаптопурину але цей препарат, при використанні у більш низькій дозі (1-1,5 мг/кг/день), вважається еквівалентним азатіоприну [УД1b].

6.2.5. Метотрексат

6.2.5.1. Обґрунтування. Були опубліковані^{93,178} два плацебо-контрольовані дослідження, що оцінювали ефективність метотрексату для підтримання медично індукованої ремісії. До початкового етапу дослідження були включені тільки 28 пацієнтів (порівнювали пероральне застосування метотрексату 15 мг/тиждень з плацебо протягом 1 року). Частота рецидивів становила 43% і 80% відповідно, але через частоту побічних ефектів, тільки 31% все ще перебували в стані ремісії, приймаючи метотрексат наприкінці випробування.¹⁷⁸ До більш пізнього дослідження були включені 76 пацієнтів, які досягли ремісії приймаючи метотрексат внутрішньом'язево (25 мг/тиждень). Пацієнти були рандомізовані для продовження внутрішньом'язевого прийому метотрексату (15 мг/тиждень) або плацебо.⁹³ Після 40 тижнів, показники ремісії становили 65% і 39% ($p = 0,04$) відповідно. Серед 36 пацієнтів, які мали рецидив, 22 потім приймали метотрексат у

дозі 25 мг/тиждень без контролю плацебо і 55% досягли ремісії. Немає контрольованих довготривалих досліджень з цього питання, проте результати декількох відкритих досліджень показують певні втрати ефективності лікування метотрексатом з плином часу.^{121,122} Також невідомо щодо існування досліджень порівняння азатіоприну і метотрексату для підтримання ремісії.

6.2.5.2. Висновки. Ці дані показують, що внутрішньом'язеве введення метотрексату (15 мг/тиждень) є ефективним для підтримання ремісії при ХК, принаймні, у пацієнтів, які досягли ремісії використовуючи цей препарат [РД1b].

6.2.6. Інші імуносупресанти

6.2.6.1. Обґрунтування. За результатами двох плацебо-контрольованих досліджень не вдалося показати переваги від перорального прийому циклоспорину, від 3 до 18 місяців у дозі 5 мг/кг/день, з метою індукувати і підтримувати ремісію.^{99,101} Наразі немає контрольованих досліджень з приводу підтримання ремісії такими агентами, як мофетилу мікофенолат такролімус, або циклофосфамід.

6.2.6.2. Висновки. Дані щодо ефективності циклоспорину [РД1b], мофетилу мікофенолату, такролімусу і циклофосфаміду [РД3b] для підтримання ремісії при ХК на даний час відсутні.

Коментар робочої групи: в Україні показання до застосування лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою Циклофосфамід визначені у інструкції для медичного застосування, затвердженій МОЗ України..

6.2.7. Анти-ФНП агенти

6.2.7.1. Обґрунтування. Клінічні випробування з оцінки ефективності анти-ФНП агентів для підтримання медично індукованої ремісії при люмінальній ХК перераховані в таблиці 6.6^{1,28,115,179,184} (для свищевої форми ХК - див. розділ 9.0). Два мета-аналізи цих досліджень були нещодавно опубліковані, у тому числі після консенсусу опубліковані в базі даних Кокрейна з систематичних оглядів^{76,185}. У першому,⁷⁶ через неоднорідність, два різних типи дослідження були проаналізовані окремо: довгострокові (20-52 тижні) випробування з підтримуючого лікування, де були рандомізовані відповіді пацієнтів на інфліксимаб (кількість = 2), адаліумаб (кількість = 1) або цертолізумаб (кількість = 1) на 2-6 тижні після індукції без контролю плацебо, і довгострокові (24-28 тижнів) випробування з досягнення індукції з рандомізацією до індукції (кількість = 3).

У загальному аналізі, серед тих пацієнтів, що мали відповідь на індукцію без контролю плацебо, анти-ФНП терапія була більш ефективною, ніж плацебо для підтримання ремісії на 20-30 тижні і 48-52 (середня різниця склала 23%, 95% ДІ 18% - 29%, $p < 0,001$). При розгляді пацієнтів, що мали відповідь і не мали її після індукції без контролю плацебо в 3 випробуваннях, середня різниця склала 95% ДІ, де 11,6% та 5% - 18%, відповідно, на 20-30 тижні. Три короткострокові і довгострокові випробування досягнення індукції/підтримуючого лікування, що оцінюють цертолізумаб (кількість = 1) і CDP571 (кількість = 2) були об'єднані. У загальному аналізі, анти-ФНП терапія виявилася більш ефективною, ніж плацебо для підтримуючого лікування - ремісія мала місце на 20-30 тижні, але в аналізі

підгруп, CDP571 не був ефективним препаратом для підтримання ремісії. У 21 дослідженні, у яких приймало участь 5356 осіб, включених до мета-аналізів, використання анти-ФНП терапії не виявило збільшення ризику смерті, злоякісних пухлин, або серйозних інфекцій.

У базі даних Кокрейна з систематичних оглядів,¹⁸⁵ автори не поєднують дані з різних досліджень, що включають відмінні анти-ФНП агенти. Одне дослідження, що оцінювало цертолізумаб пегол²⁸ було виключене, оскільки автори огляду відчували, що на основі опублікованих даних було неможливо оцінити клінічну відповідь на підтримуючу терапію. В об'єднаному аналізі, інфліксимаб виявився ефективнішим за плацебо для підтримання ремісії (ВР 2,50, 95% ДІ 1,64 до 3,80 $p < 0,0001$) і клінічної відповіді (ВР 2,19, 95% ДІ 1,27 до 3,75, $p = 0,005$). Інфліксимаб також перевершив плацебо, у виявленні стероїд-зберігаючого ефекту (ВР 3,13, 95% ДІ 1,25 до 7,81, $p = 0,01$). Не було виявлено ніяких істотних відмінностей в ремісії між інфліксимабом у дозуванні 5 мг/кг або 10 мг/кг. У порівнянні з плацебо цертолізумаб пегол 400 мг кожні 4 тижні виявився більш ефективними для підтримки клінічної ремісії (ВР 1,68, 95% ДІ 1,30 до 2,16, $p < 0,0001$) та клінічної відповіді (ВР 1,74, 95% ДІ від 1,41 до 2,13, $p < 0,00001$) на 26 тижні у пацієнтів, які мали відповідь на терапію цертолізумабом.

Два дослідження, що вивчали адаліумаб оцінювалися окремо через гетерогенність учасників. У CHARM,²⁷ адаліумаб виявився ефективнішим за плацебо при підтримці клінічної ремісії на 54 тижні (ВР 3,28, 95% ДІ 2,13 до 5,06). У CLASSIC 2,¹⁸⁴ адаліумаб також виявився ефективнішим за плацебо при підтримці клінічної ремісії на 54 тижні (ВР 1,82, 95% ДІ від 1,06 до 3,13). Не було ніяких істотних відмінностей у показниках ремісії між адаліумабом 40 мг на тиждень або раз на два тижні. Також не було ніяких доказів на підтримку використання CDP571 для підтримання ремісії при ХК. Незважаючи на відмінності у тривалості дослідження лікарських засобів, при їх порівнянні, автори дійшли висновку, що цілком ймовірно, інфліксимаб, адаліумаб і цертолізумаб пегол мають подібну клінічну ефективність у пацієнтів з ХК. Побічні ефекти спостерігалися з приблизно однаковою частотою для лікарських препаратів і плацебо, проте було відмічено, що у декількох дослідженнях були відзначені серйозні побічні ефекти, включаючи туберкульоз і лімфому. Дослідження ACCENT 1 було повторно проаналізовано¹⁸⁵ для того, щоб порівняти епізодичні і заплановані стратегії підтримуючого лікування. Воно включає усіх 573 пацієнтів (без відповіді і з клінічною відповіддю), і порівнює заплановані стратегії лікування (група інфліксимабу) і епізодичні стратегії лікування (група плацебо). Середній рівень CDAI мав значно кращі показники при прийомі 10 мг/кг (заплановане лікування) у період з 10 до 54 тижнів, коли показники відповіді і ремісії при комбінованому прийомі 5 і 10 мг/кг (заплановане лікування) були вищими в період від 10 до 30 тижня. У меншій частині пацієнтів розвинулися антитіла до інфліксимабу у групах із запланованою стратегією лікування. Можливо, найбільш доцільним стало спостереження, що пацієнти з запланованою стратегією лікування мали менше пов'язаних з ХК госпіталізацій та операцій у порівнянні з тими, що проходили епізодичне лікування.

Все ще обговорюються переваги від об'єднання анти-ФНП з імуносупресорами, такими як азатіоприн або метотрексат. Деякі дослідження показали, що використання супутньої терапії імуносупресорами може зменшити

ризик утворення антитіл до інфліксимабу та підвищити ефективність, але ці дані в основному надходять з епізодичних досліджень з використанням терапії інфліксимабом.^{187,188} У дослідженні ACCENT I спостерігалось зменшення утворення антитіл, коли запланована схема індукції слідувала за підтримуючою терапією, у порівнянні з одиночною дозою, що слідувала за епізодичним лікуванням (8 проти 30%, $p < 0,001$),^{77,115,186} проте супутня терапія імуносупресорами та інфліксимабом не була пов'язана з кращими клінічними результатами, коли за 3-разовою індукційною дозою препарату слідувала запланована підтримуюча терапія. Ці дані узгоджуються з результатами аналізу впливу базової терапії супутніми імуносупресорами, прослідкованими на основі даних дослідження підтримуючої терапії з іншими анти-ФНП (адаліумаб, цертолізумаб).^{27,28,182} У відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні, Ван Аше та співав.¹⁸⁹ показали, що під час терапії інфліксимабом, продовження імуносупресорної терапії протягом більше 6 місяців не дає жодних клінічних переваг у порівнянні з поточною монотерапією інфліксимабом, але пов'язано з більш високим рівнем концентрації інфліксимабу в крові перед введенням повторної дози. Феган та співавт.⁴¹ повідомили про результати рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження для оцінки ефективності інфліксимабу у комбінації з метотрексатом. Пацієнти з активною ХК, які протягом 6 тижнів почали терапію кортикостероїдами були рандомізовані на отримання метотрексату або плацебо протягом не менше 50 тижнів. Обидві групи отримали індукцію та підтримуючу терапію інфліксимабом протягом не менше 50 тижнів. Були продемонстровані високі темпи розвитку ремісії без вживання кортикостероїдів протягом одного року при обох схемах лікування (56% і 57%), проте потрібна терапія індукції (Преднізон + метотрексат + інфліксимаб), а потім метотрексат + підтримуюча терапія інфліксимабом не виявилися більш ефективними, ніж подвійна терапія індукції (преднізон + інфліксимаб) з подальшою підтримуючою терапією інфліксимабом. Навпаки, нещодавно оприлюднили результати рандомізованого подвійного сліпого дослідження: 508 пацієнтів з активною ХК, які раніше не отримували імуномодулятори і анти-ФНП біологічне лікування (SONIC).¹ Комбінована терапія інфліксимабом і азатіоприном перевершила монотерапію інфліксимабом і азатіоприном протягом перших 6 місяців дослідження; за той же період усі три варіанти лікування були однаково безпечними. Таким чином, можливо, що більшої ефективності від супутньої терапії імуномодуляторами зазнають пацієнти, які раніше не вдавалися до цих препаратів.¹¹⁶ Наявні дані також показують підвищений ризик виникнення Т-клітинної лімфоми печінки та селезінки, при введенні азатіоприну у поєднанні з інфліксимабом.¹⁹⁰ Однак немає жодних доказів виникнення більш високого ризику опортуністичних інфекцій при комбінованому лікуванні азатіоприном і інфліксимабом в порівнянні з монотерапією азатіоприну або інфліксимабу.^{1,59,60,191}

Table 6.6. Рандомізовані контрольовані дослідження анти-ФНП, включаючи інфліксимаб (IFX), адалімумаб (ADA), цертолізумаб (CTZ) і CDP571 для забезпечення медично індукованої ремісії при люмінальній хворобі Крона.

Автор (посилання)	Рік	Кількість Рандоміз. пацієнтів (початкова популяція)	Анти-ФНП	Трива лість (тижні)	Відсоток клінічної ремісії (%)			Рандомізовані пацієнти
					Анти- ФНП	Плац ебо	p	
Рутгертц ¹⁸⁰	1999	73 (73)	IFX 10 мг/кг/8 тижнів	44	53 ^a	20 ^a	0,013	Ті, які мали відповідь на початкове лікування IFX
Сендборн ¹⁷⁹	2001	169 (169)	CDP571 10 мг/кг/8 тижнів	24	11	4		Пацієнти з активною хворобою рандомізовані для отримання CDP571 10 мг/кг або 20 мг/кг або плацебо, з подальшим тривалим лікуванням
Ханауер ¹¹⁵ (ACCENT 1)	2002	335 (573)	IFX 5 мг/кг/8 тижнів	54	28 ^a	14 ^a	0,007	Ті, які мали відповідь на 2 тижні лікування IFX без контролю плацебо
			10 мг/кг/8 тижнів		38 ^a		p<0,00 1	(Однократне введення 5 мг/кг)
Сендборн ¹⁸¹	2004	396 (396)	CDP571 10 мг/кг	28	24	20	NS	Пацієнти з активною хворобою (індукція і підтримуюче лікування)
Феган ¹⁸³	2005	271	CDP571 10 мг/кг/8	36	29 ^б	37 ^б	NS	Пацієнти залежні від кортикостероїдів(у стадії ремісії на

			тижнів				початку)	
Коломбел ²⁷ (CHARM)	2007	499 (854)	ADA 40 мг раз на 2 тижні 40 мг/тиждень	56	36	12	<0,001	Ті, які мали відповідь на лікування ADA (80 мг/40 мг) на 4 тижні
Сендборн ¹⁸⁴ (CLASSIC 2)	2007	55 (276)	ADA 40 мг раз на 2 тижні 40 мг/тиждень	56	79	44	<0,05	Пацієнти з індукцією RCT, які потім отримували ADA 40 мг без контролю плацебо на 0 і 2 тижні. Мали відповідь на 4 тижні з початку дослідження
Шрайбер ¹⁸² (PRECISE 2)	2007	428 (668)	CTZ 400 мг/4 тижні	26	48	29	<0,001	Ті, які мали індукцію при лікуванні CTZ 400 мг без контролю плацебо на тижні 0, 2, 4
Сендборн ²⁸ (PRECISE 1)	2007	662 (662)	CTZ 400 мг/4 тижні	26	10	14	0,07	Пацієнти з активною хворобою (індукція і підтримуюче лікування)
Ван Аше ¹⁹² (IMID)	2008	80 (80)	IFX+AZA або MTX IFX	104	60	-	NS	Ті, які мали відповідь на IFX+AZA що найменш 6 місяців (у стадії ремісії на початку дослідження)
Феган ⁴¹ (COMMIT)	2008	126 (126)	IFX 5 мг/кг IFX+MTX	50	56 ^B	-	NS	Пацієнти з активною хворобою (індукція, кортикостероїди + IFX)
Коломбел ¹ (SONIC)	2008	508 (508)	IFX 5 мг/кг IFX+AZA	26	44 ^B	-	0,02 ^Г	Пацієнти з активною хворобою (індукція і підтримуюче лікування)
					57 ^B		<0,001 ^Г	
			AZA		30 ^B			

AZA = азатиоприн; MTX = метотрексат, CTZ = цертолізумаб пегол, IFX = інфліксимаб, ADA = адалімумаб.

- A. Клінічна ремісія не була головною ціллю дослідження, тому і не повідомляється у статті, інформація, отримана від авторів доступна в базі даних Кокрейна з систематичних оглядів [Бем 2009].
- Б. головною ціллю дослідження було скасування кортикостероїдів.
- В. головною ціллю дослідження було досягнення ремісії без кортикостероїдів.
- Г. Співставити IFX + AZA.

= 0,003), через 36 тижнів, ніж при переході на плацебо. Незважаючи на обнадійливі результати лікування, наталізумаб не був схвалений в Європейському Союзі частково через випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, що спостерігалися у кількох пацієнтів з множинними склерозами і у одного пацієнта з ХК.¹⁹²

Інші біологічні препарати перебувають на етапі оцінки для лікування ХК у тому числі анти-адгезивні молекули (MLN-02, алікафорсен, ССХ-282-В), протизапальні цитокіни (Інтерлейкін 10, інтерлейкін 11 і інтерферон-бета), анти Інтерлейкін-12-р40 антитіла (Устекінумаб, АВТ-874), анти-інтерферон-гамма (Фонтолізумаб), анти - Інтерлейкін-6 (Тоцилізумаб), анти-CD28 (Абатацепт), анти-CD3 (вазілізумаб) або анти-CD4 (сМ -Т412) антитіла, GM-CSF (філграстим) або GM-CSF (саргамострім) і гормон росту (соматотропін). Обнадійливі результати були зареєстровані в ЗЗК з кількома з цих нових методів лікування біологічними препаратами,^{78,193} але жодний ще не був оцінений для підтримання ремісії при хворобі Крона.

Коментар робочої групи: в Україні показання до застосування лікарських засобуів з міжнародними непатентованими назвами Тоцілізумаб, Філграстим та Інтерферон-бета визначені у інструкції для медичного застосування, затвердженій МОЗ України. Станом на 01.07.2015 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами Інтерлейкіни 10, 11, 12, Абатацепт, Вазілізумаб, Саргамострім та Соматотропін в Україні не зареєстровані.

6.2.8. Дієтотерапія

6.2.9.1. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти

6.2.9.1.1. Обґрунтування. Препарати, що містять омега-3 жирні кислоти, в тому числі ейкозапентаєнову кислоту (ЕПК) і докозагексаєнову кислоту (ДГК), можуть володіти протизапальними властивостями за рахунок зниження виробництва лейкотрієну В4. Клінічне випробування, яке включало 204 хворих, порівнювало препарат, що містить ЕПК 3,3 г/день і ДГК 1,8 г/день (Максепа ®) з плацебо протягом 12 місяців, без спостереження будь-яких значних переваг.¹⁹⁴ У друге дослідження було включено 78 пацієнтів з іншим препаратом, що містить ЕПК і ДГК (Пурепа ®). На першому році показники пацієнтів у стадії ремісії склали 59% в групі, що одержувала лікування і 26% у групі плацебо (р = 0,03). [195] Два дослідження III фази (ЕРІС-1 і ЕРІС-2) з аналогічною формулою Омега-3 жирною кислотою з вивільненням у кишечнику (Єпанова ®) було зареєстровано у 2008 році. ЕРІС-1 являє собою подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження тривалістю 52 тижні, в якому приймали участь 383 пацієнтів з ХК, що знаходяться в стадії ремісії (СDAI < 150), на протязі принаймні трьох місяців від початку дослідження, і мали, принаймні, одне загострення протягом попереднього року¹⁹⁶ Пацієнтам давали 1 г желатинової капсули n-3 два рази на день (приблизно 2,2 г/добу і ЕПК 0,8 г/добу ДГК) порівняно з плацебо, або з чотирма капсулами 1 г продукту, що містить масло тригліцерид середнього ланцюга. ЕРІС-2 являє собою подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження тривалістю 58 тижнів за участі 379 пацієнтів з активною хворобою, яких лікували за стандартизованою схемою 16-тижневого курсу із подальшим зменшенням

дозування преднізону або будесоніду.¹⁹⁶ Якщо рівень CDAI становив < 150 балів після 8 тижнів лікування кортикостероїдами, пацієнт мав право на рандомізоване лікування, як в дослідженні EPIC-1. В обох дослідженнях EPIC-1 і EPIC-2, не було знайдено ніяких істотних відмінностей у частоті рецидивів між пацієнтами, які отримували n-3 або плацебо. Романо та співавт.¹⁹⁷ також повідомив про подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, тривалістю в один рік, за участі 38 дітей з ХК в стадії ремісії на початку дослідження (PCDAI < 20, принаймні протягом двох місяців). Пацієнтам призначили 5-АСК (50 мг/кг/день) + n-3 в шлунково-резистентних капсулах (Тріоліпсофар®), що містить 1.2 г/день ЕПК ДГК 0,6 г/день, в порівнянні з плацебо або 5-АСК (50 мг/кг/день) + оливкова олія. Дуже висока частота рецидивів спостерігалася в групі плацебо (кількість = 19/20, 95%) у порівнянні з кількістю = 11/18, 61% у n-3 групі (p < 0,001). Після Консенсусу огляд був опублікований в базі даних Кокрейна з систематичних оглядів¹⁹⁸ у тому числі шість РКД і одне додаткове дослідження у пацієнтів в стані хірургічно індукованої ремісії. Перевага n-3 терапії для підтримання ремісії була ледь помітною (BP 0,77 при 95% ДІ від 0,61 до 0,98, p = 0,03). Тим не менш, дослідження були гетерогенними (p = 0,03; I2 = 58%) і підводячи підсумки треба вказувати відхилення. Не було зафіксовано жодних серйозних побічних ефектів ні в одному з досліджень, але в сумарному аналізі спостерігалася вища частота виникнення діареї (BP 1,36 95% ДІ від 1,01 до 1,84) і симптоми верхніх відділів травного тракту (BP = 1,98 при 95% ДІ від 1,38 до 2,85) в групі лікування n-3.

Коментар робочої групи: станом на 01.12.2015 лікарські засоби, що містять ейкозапентаєнову (ЕПК) і докозагексаєнову (ДГК), кислоти з торговими назвами «Максена», «Пурепа», «Спанова» та «Тріоліпсофар»з в Україні не зареєстровані.

6.2.9.1.2. Висновки. Ефективність омега-3 жирних кислот для підтримання медично індукованої ремісії при ХК залишається спірною у зв'язку з суперечливими результатами описаними в літературі [РД1b]. Існуючі дані не свідчать на підтримку використання омега-3 жирних кислот.

6.2.9.2. Харчові добавки

Обґрунтування. Аналізуються два дослідження, спрямовані на оцінку ефективності ентерального харчування для підтримання ремісії при ХК у дорослих пацієнтів. Верма та співавт.¹⁹⁹ проводив порівняння харчової підтримки елементною дієтою на додачу до звичайної дієти і харчування без обмежень за участі 39 пацієнтів з ХК на стадії клінічної ремісії. На основі вибірки «усі пацієнти, що почали отримувати лікування», 10/21 пацієнтів (48%) у групі харчових добавок залишилася в стані ремісії протягом 12 місяців, порівняно з 4/18 (22%) пацієнтів у контрольній групі, p < 0,0003. Чотири з 21 пацієнтів (19%) мали непереносимість до ентерального харчування. Такагі та співавт.²⁰⁰ оцінювали ефективність домашнього ентерального харчування в якості підтримуючої терапії з використанням дієти, при якій половина добової норми в калоріях забезпечувалася за рахунок елементної дієти, тоді як інша за рахунок звичайної дієти. Пацієнти у кількості п'ятдесят один чоловік, що знаходилися у стадії

ремісії були рандомізовані на групи й призначені на лікування напів елементною дієтою (кількість = 26) або звичайною дієтою (кількість = 25). Частота рецидивів у групі напівелементної дієти була значно нижчою [34,6% проти 64,0%; багатовимірні відношення ризиків 0,40 (95% ДІ: 0,16-0,98)], ніж у групі звичайної дієти в середньому на 11,9 місяців. Об'єднання цих двох досліджень Акобенгом та співавт.²⁰¹ у базі даних Кокрейна з систематичних оглядів було неможливим, так як у процедури контролю і шляхи оцінення результатів сильно відрізнялися в обох дослідженнями. Вони не підтвердили перевагу вживання харчових добавок з елементною дієтою в дослідженні Верма (ВР 0,97; 95% ДІ від 0,24 до 3,92).

6.2.9.2.1. *Висновки.* Немає достатньої кількості доказів, які б підтвердили, що вживання ентеральних харчових добавок є ефективним методом підтримання ремісії при ХК [РД1b].

Таблиця 6.7 Плацебо-контрольовані дослідження пробіотиків для забезпечення медично індукованої ремісії при хворобі Крона.

Автор (посилання)	Рік	Кількість Рандоміз. пацієнтів (початкова популяція)	Препарат (мг/кг/день)	Тривалість (місяці)	Відсоток рецидиву (%)	Рандомізовані пацієнти
Маслов ²⁰²	1997	20 (28)	<i>E. coli</i> 1917 (200 мг/день)	12	30 -70	NS Пацієнти з активною хворобою товстої кишки, що лікуються КС з поступовим зменшенням дози. Включені до досл. на стадії ремісії (CDAI <150)
Гусланді ²⁰³	2000	32	<i>S. boulardi</i> 1 г/день+M SZ 2 г/день MSZ 3 г/день	6	6 -37-	0,08 Пацієнти на стадії ремісії принаймні на протязі 3 місяців
Зокко ²⁰⁴	2003	35	<i>Lactobacilli</i> GG 18 млрд/день MSZ 2.4 г/день <i>Lactobacilli</i> GG+MSZ	12	17- 25 18	NS Пацієнти на стадії ремісії
Шульц ²⁰⁵	2004	9 (11)	<i>Lactobacilli</i> GG 20 млрд/день	6	50 -60	NS Пацієнти з активною хворобою, які проходили 2-тижневий курс

						лікування антибіотиками і 3- місячний курс КС з поступовим зниженням дозування
Боусварос ² 06	2005	75	<i>Lactobacilli</i> <i>GG</i> 20 млрд/день	10	31- 17	NS Діти в стадії ремісії (PCDAI <10) на іншому підтримуючому лікуванні на початку (5-АСК, тіопуріни, низькі дози кортикостероїдів)
MSZ = месалазин						

6.2.10. Пробіотики

Обґрунтування. В таблиці 6.7.²⁰²⁻²⁰⁶ перераховані клінічні випробування з оцінки ефективності пробіотиків у тому числі кишкової палички (*E coli* Nissle 1917), сахароміцети Буларді (*Saccharomyces boulardii*) і лактобацила (*Lactobacillus GG*) у підтриманні медично індукованої ремісії при люмінальній ХК. У базі даних Кокрейна з систематичних оглядів, Рольф співавт.²⁰⁷ розглянули роль пробіотиків у підтримці ремісії викликаної хірургічно, (2 дослідження) або медично індукованої ремісії (5 досліджень) при ХК. Так як усі дослідження проводилися за участі невеликого числа пацієнтів, можливо, не вистачає статистичної потужності, щоб показати відмінності, якщо вони існують. У порівнянні з плацебо, не було виявлено статистично значущої користі пробіотиків *E coli* Nissle 1917 (ВР 0,43, 95% ДІ від 0,15 до 1,20) або *Lactobacillus GG* (ВР 0,83, 95% ДІ від 0,25 до 2,80) для зниження ризику рецидиву, так само не було виявлено статистично значущої користі пробіотиків для зниження ризику рецидиву в порівнянні з використанням підтримуючої терапії аміносаліцилатами або азатіоприном (ВР 0,67; 95% ДІ від 0,13 до 3,30).

Висновки. Наразі немає достатніх свідчень на рахунок того, що пробіотики є ефективним методом підтримання ремісії при ХК [РД1b].

6.2.11. Цитоферез і аутогрантація стовбурових клітин

Ефективність лімфоферезу вивчали за участі 28 пацієнтів в стані клінічної ремісії індукованої ГКС. Через 18 місяців частота рецидивів склала 83% в групі лімфоферезу і 62% у контрольній групі.²⁰⁸ Фільтри лейкоцитів Адаколумн® і Целсорб®+ також були запропоновані для лейкоферезу, але на сьогоднішній день, всього декілька серій випадків і відкритих досліджень мали можливість оцінити їх ефективність для лікування активної ХК, і отримані результати були перемінними.²⁰⁹ Наразі не доступне жодне дослідження для підтримки медично індукованої ремісії. Ояма та співавт.²¹⁰ проводив 1-шу фазу дослідження за участі 12 пацієнтів з активною

ХК, на противагу на звичайній схемі лікування, що включає інфліксимаб. Стівбурові клітини периферичної крові були мобілізовані з циклофосфамідом і гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором, а також збагачені CD34 +. Одинадцять з 12 пацієнтів увійшли до фази стійкої ремісії. Після спостереження результатів середнього періоду, що склав 18 місяців, тільки в одного пацієнта розвинувся рецидив. Процедура добре переносилася. Інші автори показали аналогічні результати в обмежених серіях випадків.²¹¹ Рандомізовані контрольовані випробування тривають.

6.2.12. Загальний висновок

Ліки, ефективність яких вже встановлено для підтримання медично індукованої ремісії при ХК [РД 1a], включають азатиоприн, інфліксимаб і адаліумаб. Існує також належний рівень обґрунтованості [РД 1b] для метотрексату, цертолізумабу і наталізумабу [УД1b]. Ефективність месалазину [РД 1b] і омега-3 жирних кислот [РД 1b] залишається спірною, у зв'язку з суперечливими результатами. Наразі не існує достатньо доказів на підтримку використання ентеральних харчових добавок, кишкової палички (*E coli Nissle 1917*), сахароміцети Буларді (*Saccharomyces boulardii*), цитаферезу і аутотрансплантації стівбурових клітин. Наявні дані свідчать, що циклоспорин, антимікобактеріальні агенти, CDP571 і лактобацила (*Lactobacillus GG*) не є ефективні.

7.0. Хірургічне лікування хвороби Крона

7.1. Вступ

Так як непрактично буде намагатися охопити всі аспекти хірургічного лікування ХК, даний Консенсус звернеться насамперед до тих питань, що становлять інтерес і є предметом суперечки. З розвитком медичної терапії за останнє десятиліття значно змінилося й хірургічне лікування ХК. Хоча більшість пацієнтів все одно, зрештою, звертається до хірурга, все ж за лікування ХК у даний час в основному відповідають гастроентерологи. Це вимагає від лікарів зрозуміти цінність оперативного втручання з точки зору полегшення симптомів, і збалансування ризиків процедури, таким чином, щоб запропонувати пацієнтові кращу терапію в найкоротший час. Традиційно хірургічне втручання й терапія медичними препаратами розглядалося в якості взаємодоповнюючого лікування при ХК. Це може змінитися, так як препарати швидко розвиваються і полегшення симптомів можливо досягнути шляхом вторинної або третинної медичної терапії. Операція може стати останньою інстанцією при лікуванні ХК. Слід визнати, що це несе в собі приховані ризики, так як пацієнти, які, зрештою, потребуватимуть хірургічного втручання, будуть мати більш складні прояви захворювання, і, ймовірно, схильні до вищого виникнення ризику септичних ускладнень.

Докази, на яких засноване хірургічне лікування включають в себе дуже мало проспективних рандомізованих досліджень. Однак існують переконливі докази, що обширні резекції більше не є необхідними і є потенційно небезпечними.²¹² Отже, існує тенденція залишити хворий кишечник без втручання, і мати справу з частиною кишечника, що відповідає за симптоми, що і є безпосередньою причиною для хірургічного лікування. Ризик виникнення синдрому «короткої кишки» через обширну резекцію тонкої кишки, ймовірно, набагато нижчий за такої стратегії. Коли

пацієнти з ХК зрештою отримують кишкову недостатність, це, як правило, є наслідком проведення декількох операцій відразу після первинного невдалого втручання протягом короткого проміжку часу, через септичні або інші ускладнення. Зовсім інші наслідки пацієнт матиме коли операції проводяться протягом декількох років через рецидиви захворювання.

7.2. Ураження тонкого та/або товстого кишечника

7.2.1. ХК з локалізацією в клубовій кишці або ілеоцекальній зоні

Положення ЕССО 7А

В разі, якщо хвороба Крона локалізована в ілеоцекальній зоні та має симптоми обструкції, але відсутні істотні ознаки активного запалення, пацієнта слід лікувати хірургічним шляхом [РД 2b, КР С].

Пацієнтів з запальною формою ХК, що обмежується клубовою та сліпою кишкою з максимальним ураженням кишечника 40 см та помітними симптомами (CDAI > 220) неминучої обструкції, які добре реагують на лікування кортикостероїдами, майже завжди піддають хірургічному втручання в ході їх захворювання. Довгострокові дослідження після резекції, показали, що існує 50% вірогідність того, що пацієнт ніколи не потребуватиме повторного хірургічного втручання (з іншого боку матиме ознаки такої ж тяжкості знову).²¹³⁻²¹⁶ Наразі немає довгострокових (тобто > 15 років) досліджень спостереження за результатами лікування. Крім того, не відомо, чи існують відмінності, помітні з часом, у якості життя пацієнтів, які отримували консервативне а не хірургічне лікування. Хірургічне втручання слід розглядати в якості першого вибору для пацієнтів з обструктивними симптомами, що не піддаються лікуванню після початкової терапії (КС) при ХК з локалізацією в ілеоцекальній зоні. Крім того, пацієнтів з обструктивними симптомами але без запалення, наприклад за оцінкою рівня С-реактивного білка (СРБ),²¹⁷⁻²¹⁹ також можна лікувати в першу чергу шляхом хірургічного втручання. Однак, якщо пацієнт мав попередні резекції ілеоцекальної зони, а також в нього виник стеноз анастомозу, можна спробувати ендоскопічну дилатацію, перш ніж перейти до резекції кишки.^{4, 220}

7.2.2. Супутній абсцес

Положення ЕССО 7В

Активну хворобу Крона з локалізацією в тонкій кишці з супутнім абдомінальним абсцесом бажано лікувати антибіотиками, а також проводити перкутанний або хірургічний дренаж з наступною відстроченою резекцією, за необхідності [РД3, КР С].

При активній формі ХК з локалізацією в тонкій кишці і супутнім абдомінальним абсцесом бажано лікувати антибіотиками, Консенсус радить проводити перкутанний або хірургічний дренаж з наступною відстроченою резекцією при наявності обструктивних симптомів. Залежно від клінічної ситуації, можна також провести дренаж з подальшим консервативним лікуванням у разі, якщо немає обструктивних симптомів. Деякі абсцеси не піддаються перкутанному дрениуванню. Наразі немає рандомізованих досліджень в літературі та спільної думки з приводу того, чи дійсно перкутанний або хірургічний дренаж повинен завжди супроводжуватися наступною відстроченою резекцією, хоча більшість серій випадків свідчать на користь відстроченої планової резекції.²²¹⁻²²³

7.2.3. Стриктуропластика

Положення ЕССО 7С

Стриктуропластика є безпечною альтернативою резекції при єноілеальній ХК, у тому числі при рецидиві ХК в тонкій та/або товстій кишці, з подібними короткостроковими і довгостроковими результатами. Використання традиційної стриктуропластики рекомендується, коли довжина стриктури становить < 10 см. Однак, при поширеній хворобі з довгими стриктурами сегментів кишечника, де резекція може збільшити ризик виникнення синдрому «короткої кишки», можна вдатися до нетрадиційної стриктуропластики [РД 2а, КР С].

Більшість авторів обмежують традиційну стриктуропластику до стриктури розміром < 10 см у довжину. На думку більшості, стриктуропластику недоцільно застосовувати при більших стриктурах (> 10 см). Тим не менше, наразі повідомляють про серію випадків, де була застосована нетрадиційна стриктуропластика для більш уражених сегментів кишечника, що мала гарні результати.²²⁴⁻²²⁹ Протипоказаннями до стриктуропластики є флегмона у стінці кишечника, карцинома, або активна кровотеча з ураженням слизової оболонки. Резекція може стати кращим рішенням за наявності декількох стриктур на відрізку кишечника, достатньо короткому, щоб уникнути синдрому короткої кишки.

Останні систематичні огляди^{230,231} і серії випадків²³² порівнюючи стриктуропластику з резекцією підтвердили безпеку і можливість бережного втручання при стриктуропластиці для лікування хвороби Крона з локалізацією в тонкій кишці. Не вирішувалося питання щодо збільшення безрецидивного періоду при проведенні резекції.^{231,233} Є декілька повідомлень про випадки виникнення аденокарциноми на ділянках, що піддавалися стриктуропластиці,²³⁴ це є свідчення про необхідність довгострокового спостереження за наслідками процедури.

7.2.4. Техніка накладання анастомозу

Положення ЕССО 7D

Існує доказ того, що найкращим методом накладання анастомозу є "широкий" анастомоз просвіту «бік у бік» (на противагу традиційного накладання анастомозу «кінець-в-кінець») [РД 2а, КР В]

Той факт, що рецидив при ХК майже завжди з'являється проксимально анастомозу призвело до припущення, що ширина анастомозу має значення. Багато досліджень намагалися це вивчити.²³⁵⁻²⁴⁰ Останні мета-аналізи²⁴¹ 8 порівняльних досліджень (2 RCT), опублікованих у період між 1992 і 2005 роками порівняли накладання анастомозу «кінець-в-кінець» та «широкий» анастомоз просвіту «бік у бік», включаючи 712 анастомозів у 661 пацієнта. Результати показали, що накладання анастомозу «кінець-в-кінець» після резекції при хворобі Крона в тонкій та /або товстій кишці пов'язане із збільшенням відсотку витоку з анастомозу і загальними післяопераційними ускладненнями. Не було істотної різниці у частоті виникнення рецидивів після анастомозу. Таким чином, є підстави вважати «широкий» анастомоз просвіту бік у бік доцільним для цієї групи пацієнтів. З іншого боку, недавнє проспективне дослідження когорти не показало жодної різниці в умовах безпеки і рецидивів між двома видами анастомозу «бік-у-бік», накладеними за допомогою ручних швів і стаплера²³⁶ що може означати, що власне «широкий» діаметр анастомозу просвіту, а не техніка накладання є головним розрізняючим фактором.

7.2.5. «Випадково виявлений» ілеїт

Положення ЕССО 7Е

Термінальний ілеїт при ХК, виявлений методом лапаротомії при підозрі на апендицит не слід піддавати обов'язковій резекції [РД5, КСР D].

Виявлення термінального ілеїту або запалення сліпої кишки під час лапароскопії або лапаротомії при клінічній підозрі на апендицит є неспецифічним, і практично неможливо провести різницю між ХК і інфекційним ентеритом (наприклад, *Yersinia*). Навіть якщо це ілеїт при ХК, резекція може не бути найбільш правильною стратегією, якщо домінують симптоми запалення. Лише у разі, якщо історія хвороби вказує на обструктивні симптоми протягом більш ніж декількох днів, або стінки кишечника розширені і запалені й мають вигляд, як при типовій ХК з шаром брижового жиру, тоді досвідчений хірург має право виконати первинну резекцію.²⁴²

7.2.6. Лапароскопічна резекція

Положення ЕССО 7F

Лапароскопічний підхід є кращим для резекції тонкої та/або товстої кишки при хворобі Крона [РД 2А, КР В] у випадку, якщо є відповідний досвід. У складніших випадках або при рецидивній резекції, немає достатніх доказів для рекомендації лапароскопії, як методу першого вибору [РД3, КР С].

Кілька досліджень, проведених протягом останніх кількох років показали, що лапароскопічна резекція дає істотні переваги на додаток до меншого шраму. У літературі раніше містилися, головним чином ретроспективні і нерандомізовані дослідження.²⁴³⁻²⁴⁵ Тим не менш, нещодавно два мета-аналізи 14 і 15 досліджень, відповідно (з них по 10 досліджень, включених до обох мета-аналізів) показали переваги в післяопераційному періоді для групи, що пройшла лапароскопію. Переваги включали швидше відновлення нормальної функції кишечника, скорочення перебування в стаціонарі та нижчий рівень післяопераційних ускладнень.^{246,247} Це було також підтверджено дослідженням загальнонаціонального реєстру у США, де були вивчені 49 609 резекцій при ХК.²⁴⁸ У 2 826 випадків (6%) результати проведеної лапароскопії були пов'язані з коротшою тривалістю перебування у стаціонарі, більш низькою вартістю, більш низьким рівнем ускладнень (8% проти 16%), і зниженням смертності (0,2% проти 0,9%, $p < 0,01$). Мала місце дискусія щодо неоднорідності властивій мета-аналізу, що також може пояснюватися реєстром дослідження. Тим не менше, найбільш важливі висновки скорочення післяопераційних ускладнень подібні в останніх рандомізованих випробуваннях,^{249,250} що також повідомляють кращі результати з меншими ускладненнями і меншим терміном госпіталізації у порівнянні із звичайною хірургічною операцією в обраних пацієнтів, які перенесли резекцію тонкої та/або товстої кишки при ХК. 10-річні спостереження за рандомізованими дослідженнями у порівнянні відкритої і лапароскопічної резекції тонкої та/або товстої кишки при ХК показали рівний відсоток розвитку хірургічних рецидивів.²⁵¹ Крім того, також повідомляли про кращий косметичний ефект і стан тіла в групі лапароскопії²⁵²; що є важливими параметрами для молодшої вікової групи. Таким чином, хоча лапароскопічна хірургія при ХК є технічно складною, з'являється все більше доказів значних переваг цієї техніки для первинної резекції тонкої та/або товстої кишки. Враховуючи досвід використання методики при інших діагнозах, є потенційні вигоди від проведення лапароскопії з метою зменшення вентральних гриж і спайок.²⁵³ Це може зробити можливим проведення повторної операції при ЗЗК, використовуючи лапароскопічний підхід. Є недостатньо доказів здійсненності та безпечності операції при складних формах ХК,²⁵⁴ а важливими факторами ризику для переходу до відкритої лапаротомії можуть бути рецидиви захворювання, внутрішньочеревні абсцеси або нориці.²⁵⁵ Висока частота лапаротомій є доречною при роботі зі складними випадками хірургічного втручання при важких формах ХК для забезпечення безпеки пацієнтів. На даний час лапароскопічна хірургія у складних випадках повинна проводитися лише у вузькоспеціалізованих центрах та переважно в рамках клінічних досліджень.

7.3. Ураження товстої кишки хворобою Крона

7.3.1. Локалізоване ураження товстої кишки

Положення ЕССО 7G

Якщо при локалізованому ураженні товстої кишки необхідне хірургічне втручання (з ураженням менше однієї третини товстої кишки), то найдоцільнішим буде проведення резекції лише ураженої частини [РДЗ, КР С].

При локалізованому ураженні товстої кишки ХК сегментна резекція матиме вищі результати частоти рецидивів у порівнянні з проктоколектомією.^{237,256-260} Тим не менше, більшість авторів погоджуються, що уникнення постійної стоми зазвичай переважає ризик підвищеної частоти рецидиву.

7.3.2. Багатосегментне ураження товстої кишки

Положення ЕССО 7Н

Дво-сегментарна резекція може розглядатися як варіант хірургічного втручання у пацієнтів із встановленим показанням до операції, коли є видимі ураження обидвох кінців товстої кишки [РДЗ, КР С].

Консенсус не має чіткої думки у разі видимих незброєним оком уражень двох віддалених кінців товстої кишки. Половина експертів вважає за необхідне провести сегментарну резекцію уражених ділянок з накладанням двох анастомозів. Інші вважають, що потрібно виконати субтотальну колектомію та накладати ілеоректальний анастомоз, якщо уражена висхідна і вся сигмовидна кишка, за умови, що є показання до операції. У літературі²⁶⁰ існує деяка підтримка окремих сегментарних резекцій. Рішення повинні прийматися індивідуально, беручи до уваги побажання пацієнта і хірурга.

7.3.3. Дилатація стриктур

Положення ЕССО 7І

Ендоскопічна дилатація стенозу при ХК є кращим методом для усунення доступних коротких стриктур. Вона повинна виконуватися лише в медичних закладах з хірургічною підтримкою [РД 2а, КР В].

Ендоскопічна дилатація є загальноприйнятою технікою для лікування легкого і помірного ступеня стенозів. Результати свідчать про короткострокові і середньострокові переваги.^{261,262} Більшість експертів вважають, що розширення стенозу при ХК слід виконувати лише в установах з 24-годинною хірургічною підтримкою. У літературі немає ніяких вказівок щодо цього, проте є ризик виникнення перфорації та інших ускладнень, що потребують хірургічного втручання.²⁶³ У нещодавньому огляді 13 досліджень за участі 347 пацієнтів з ХК, які мали ендоскопічну дилатацію післяопераційної стриктури, повідомлялося про 80% технічного успіху. Довжина стриктур складала < або = 4 см і не була пов'язана з результатами хірургічного втручання, хоча серйозні ускладнення, включаючи перфорацію мали місце в 2% випадків.²²⁰ Зроблено висновок, що ендоскопічна дилатація є ефективною і безпечною, особливо у випадках рецидиву після резекції тонкої та/або товстої кишки в середньому на 3 роки після операції.

7.3.4. Стриктуропластика товстої кишки

Положення ЕССО 7J

Стриктуропластика товстої кишки не рекомендується. [РД4, КР D]

Більшість експертів сходяться на думці, що стриктуропластика не є варіантом для стриктур товстої кишки, хоча в літературі немає достатніх доказів з приводу цього. Особливе занепокоєність викликає підвищений ризик захворювання на рак товстої кишки у порівнянні з тонким кишечником. В одній ретроспективній доповіді йдеться, що стриктуропластика стенозу товстого кишечника при ХК є можливою.²⁶⁴

7.3.5. Ілеоанальний анастомоз

Положення ЕССО 7K

Усі наявні дані свідчать про те, що у пацієнтів з несподівано діагностованою ХК після проведеного ілеоанального анастомозу високий відсоток ускладнень та несприятливих наслідків. Наразі анастомоз ілеоанального резервуару не рекомендується проводити пацієнтам з колітом при ХК. [рД 2а, КР В].

Більшість серій проведених ілеоанальних анастомозів включають деяких пацієнтів з ХК. Ретроспективний аналіз показує, що ці пацієнти мають більш високу частоту ускладнень, з недостатністю резервуару, що спостерігається у 50%.²⁶⁵⁻²⁶⁹ Тим не менш, одна група повідомляє дуже слабкий ріст післяопераційних ускладнень порівняно з пацієнтами з виразковим колітом.^{270,271} Деякі автори вважають, це може відображати відмінності у патологічному діагнозі. Нещодавній мета-аналіз²⁷² результатів анастомозу ілеоанального резервуару при ХК, показав збільшення анастомозних стриктур і нетримання сечі у пацієнтів з ХК. Крім того, недостатність резервуару була в 6 разів частішою, аніж при виразковому та неспецифічному коліті. Це було підтверджено і у інших великих одноцентрових серіях випадків.^{273,274} Половина експертів готові рекомендувати ілеоанальний анастомоз для пацієнтів з давнім ХК, за умови, що немає ніяких ознак ураження тонкої кишки або періанальної хвороби, і що пацієнт готовий до підвищеного ризику ускладнень і недостатності резервуару. Багато авторів не рекомендуватимуть цього.

7.4. Хірургічне втручання і прийом ліків

7.4.1. Хірургічне втручання після лікування анти-ФНП агентами

Положення ЕССО 7L

Все ще залишається спірним питання про те, чи є більш високий рівень післяопераційних ускладнень результатом анти-ФНП терапії під час або після абдомінальної хірургії [РДЗ, КР D]. Безпечні інтервали ще належить визначити.

Анти-ФНП терапія відіграє ключову роль в імунній відповіді. Таким чином, інгібування анти-ФНП агентами може потенційно призвести до серйозних післяопераційних ускладнень. Хоча початкові публікації не підтримують цю теорію,^{275,276} нещодавні дослідження повідомляють суперечливі дані. Аппау та співавт.²⁷⁷ порівнюючи 30-денні післяопераційні результати пацієнтів з ХК, які отримували інфліксимаб протягом 3 місяців до резекції тонкої та/або товстої кишки. Пацієнти у групі, що отримувала та не отримувала інфліксимаб мали схожі характери захворювання. Багатофакторний аналіз показав, що використання інфліксимабу пов'язане з післяопераційною повторною госпіталізацією у 30-денний період ($p = 0,045$), з сепсисом ($p = 0,027$) і внутрішньочеревним абсцесом ($p = 0.005$). Хоча це дослідження суперечить попереднім, його сила в тому, що вона концентрується на анастомозах тонкої та/або товстої кишки після передопераційної анти-ФНП терапії. В іншій нещодавній серії змішаної популяції з ЗЗК,²⁷⁸ анти-ФНП лікування не було пов'язане з підвищеною частотою післяопераційних ускладнень. Немає спільної думки серед експертів щодо того, чи має бути встановлений оптимальний інтервал між лікуванням анти-ФНП та проведенням абдомінальної хірургії, один місяць, більш тривалий період, чи він не має значення. В літературі майже немає доказів на рахунок цього. Фармакокінетика моноклональних антитіл свідчить, що терапевтичні концентрації зазвичай зберігаються протягом принаймні 8 тижнів після інфузії.

7.4.2. Пацієнти, які приймають кортикостероїди

Положення ЕССО 7М

Вживання пацієнтом преднізолону 20 мг на день або його еквіваленту, протягом більше шести тижнів є фактором ризику виникнення хірургічних ускладнень [РД2b, КР B]. Таким чином, кортикостероїди мають бути скасовані, якщо це можливо [РД5, КР D].

Третина експертів сходяться на думці, що лікування кортикостероїдами є фактором ризику виникнення післяопераційних ускладнень. Неконтрольовані або ретроспективні серії випадків показують, що пацієнти, що приймають > 20 мг преднізолону протягом > 6 тижнів мають підвищений ризик виникнення хірургічних ускладнень.^{58,277}

7.4.3. Пацієнти, які приймають тіопурини

Положення ЕССО 7N

Пацієнти можуть безпечно продовжувати прийом азатіоприну у післяопераційному періоді так і поза ним [РД2b, КР В].

Автори більшості публікацій погоджуються, що азатіоприн не збільшує ризик виникнення хірургічних ускладнень,^{58, 279, 280} Хоча деякі ставлять це під сумнів.²⁸¹

7.5. Процедура прийняття рішень щодо хірургічного втручання

7.5.1. Хірургічне втручання, як фактор що доповнює медикаментозну терапію

Положення ЕССО 70

При ускладненій ХК, хірургічне втручання на ранній стадії є реальною альтернативою медикаментозній терапії [РД5 КР D].

Важливо, що пацієнти з абсцесами, які викликані внутрішніми норицями (кишковими-сечового міхура-вагінальними) та/або стенозованими сегментами кишківника краще підходять для хірургічного втручання на відносно ранній стадії захворювання, а не після тривалої імуносупресивної терапії, що може збільшити ризик розвитку сепсису і привести до затримки одужання. У цих ускладнених випадках рання операція в дійсності може стати стратегією «Крок вниз».²⁸²

Високі рівні ускладнень після довгострокового прийому кортикостероїдів добре відомі. Біопрепарати, особливо у поєднанні з імуносупресією, також можуть мати віддалені наслідки, що в даний час невідомо. Маючи це на увазі, хірургія повинна розглядатися в якості терапевтичної альтернативи імуносупресивним препаратам, а не як остання інстанція. Тривалі дослідження з порівняння терапії інфліксимабом та хірургічного втручання при рецидивуючих дистальних ілеїтах при ХК²⁸³ стали б позитивним і важливим внеском у даному напрямку, що потребує доказів.

Положення ЕССО 7Р

Проведення багатопрофільних клінічних конференцій, рекомендується для обговорення стратегії лікування окремих випадків, особливо лікування хворих з ускладненими формами ХК [РД5 КР D].

Зростаюча складність і різноманітність методів як медикаментозного так і хірургічного лікування пацієнтів з ХК, робить проведення багатопрофільних клінічних конференцій ще більш важливим, для обговорення стратегії лікування окремих випадків. Постановка правильного діагнозу та оптимізація медикаментозної терапії є необхідною умовою для оптимального і своєчасного хірургічного лікування і отримання хороших результатів. Тому тісна взаємодія гастроентеролога, колоректального хірурга та інших спеціалістів, є необхідною для отримання у пацієнта оптимального довготривалого результату.

7.5.2. Оцінка стану здоров'я перед хірургічним втручанням

Важливою частиною хірургічного лікування є вибір пацієнтів для проведення операції. Оцінка стану здоров'я перед хірургічним втручанням включає в себе харчові, медичні, соціальні і психологічні фактори. Куріння є основним фактором ризику розвитку виникнення післяопераційних рецидивів (ВР 2,5), таким чином усім пацієнтам з ХК слід рекомендувати кинути палити до операції.²⁸⁴ Хоча немає доказів цього, але пацієнти з великою втратою ваги за рахунок обмежень у харчуванні (> 10% за 3 місяці), ймовірно, потребують передопераційної підтримки, і часто вимагають парентерального харчування. Пацієнти з низьким рівнем сироваткового амальбуміну, що є або не є результатом обмеженого харчування, зазвичай мають випадки неконтрольованого сепсису. Такі пацієнти можуть виграти від лікування сепсису у комплексі з підтримуючим харчуванням.

Другий Європейський доказово обґрунтований Консенсус стосовно діагностики та лікування хвороби Крона: Окремі випадки

8. Фактори ризику, профілактика, діагностика та лікування післяопераційного рецидиву при хворобі Крона

Принципові зміни по відношенню до Настанови ЕССО 2004

Колоноілеоскопія рекомендується протягом першого року після операції у тих випадках, де це може вплинути на рішення щодо лікування (Положення 8С).

Тіопурини більш ефективні ніж месалазин або імідазольні антибіотики у післяопераційній профілактиці (Положення 8F).

8.1. Епідеміологія післяопераційної хвороби Крона

При природньому перебігу ХК резекція кишки стає майже неминучою, оскільки, приблизно, 80% пацієнтів на тій чи іншій стадії потребують операції. На жаль, операція не виліковує, оскільки у багатьох пацієнтів хвороба невідворотно повертається. Частота післяопераційних рецидивів різниться в залежності від використаних діагностичних методів: клінічний, ендоскопічний, радіологічний або хірургічний рецидив. Вона є найнижчою, коли розглядається частота повторних резекцій, середньою - при використанні клінічних показників та найвищою при застосуванні ендоскопії в якості діагностичного інструменту¹⁻¹⁰

Дані подальшого ендоскопічного спостереження за пацієнтами після резекції ілео-цекального ураження показали, що за відсутності лікування частота післяопераційних рецидивів дорівнює, приблизно, 65-90% протягом 12 місяців та 80-100% протягом 3 років після операції. Клінічний рецидив без лікування становить,

приблизно, 20-25%/рік.^{1,10} Було показано, що післяопераційний клінічний перебіг ХК найкраще прогнозується тяжкістю ендоскопічних уражень. Симптоми, дійсно, з'являються тільки тоді, коли присутні тяжкі ураження, і не є виключенням проведення ендоскопічного спостереження за пацієнтами з чітко вираженими рецидивними ураженнями за відсутності симптомів¹ З цих причин такі клінічні показники, як CDAI (індекс активності ХК) мають низьку чутливість для того, щоб розрізнити пацієнтів, що мають і що не мають післяопераційний рецидив.¹¹

Ці дані вимагають залучення стратегій, що мають за мету перервати або відстрочити природній перебіг післяопераційного рецидиву. Були зроблені спроби використання декількох препаратів, для попередження післяопераційного рецидиву, більшість результатів викликали розчарування. Тому метою даного Консенсусу є критична оцінка оптимальних стратегій для лікування післяопераційного рецидиву ХК. Більшість з доступних даних, якщо не усі, стосуються рецидиву в ділянці тонко-товстокишкового анастомозу. Тому рекомендації конкретно стосуються цієї ситуації, у більшій мірі, ніж сегментної резекції клубової або товстої кишки без нового тонко-товстокишкового анастомозу. Поряд з іншими розділами даного Консенсусу робоча група погодила список питань з післяопераційного рецидиву, що був розданий членам ЕССО для визначення кількості висновків стосовно лікування. Був проведений системний літературний пошук, і дані оцінювались відповідно до Оксфордського центру доказової медицини.

8.2. Прогнозування післяопераційного рецидиву

Положення ЕССО 8А

Наступне вважається прогностичними факторами раннього післяопераційного рецидиву після тонко-товстокишкової резекції: паління, попередньої операції на кишечнику [EL 1 та RG A], проникаюча манера захворювання, перианальна локалізація та широка резекція тонкого кишечника [EL2b, RG B]. Відсутність профілактичного лікування [EL1a, RG A] пов'язана з вищим ризиком загострення.

У декількох дослідженнях проводився пошук потенційних факторів ризику рецидиву після операції з приводу ХК. У більшості досліджень було показано, що паління¹ перед операцією на кишечнику (включаючи апендектомію),² проникаюча манера захворювання,³ перианальна локалізація⁴ та широка резекція тонкого кишечника прогноують ранній післяопераційний рецидив.^{5,6} У рандомізованих контрольованих дослідженнях було показано, що профілактичне медикаментозне лікування виявилось ефективним, що підтверджується мета-аналізом [EL1a].²⁸⁻³⁰ Існують суперечливі дані стосовно віку пацієнта при початку захворювання, статі,⁷ тривалості хвороби,⁸ границь резекції^{9,10} або типу операції.¹¹⁻¹³ Бажано мати валідизований прогностичний показник, але такий дотепер ще не розроблений.

8.3. Діагностика післяопераційного рецидиву

Положення ЕССО 8В

Під час подальшого спостереження використовується клінічна оцінка, включаючи визначення активності хвороби та гострофазові показники, але їх цінність все ще залишається невизначеною [EL5, RG D].

Діагностика післяопераційного рецидиву може базуватися на клінічних симптомах або ендоскопічних знахідках. Симптоми післяопераційного рецидиву не завжди легко відрізнити від інших симптомів після операції (таких, як біль через адгезивну обструкцію, камені або порушення моторики, діарею через мальабсорбцію жовчних солей або надмірний розвиток мікрофлори). CDAI не був конкретно оцінений для післяопераційних ситуацій, однак повідомлялось про чутливість у 30% та специфічність у 89%.¹⁴ Оцінювались такі сироваткові та фекальні маркери, як лактоферин та калпротектин.¹⁵

Положення ECCO 8C

Колоноілеоскопія є золотим стандартом діагностики післяопераційного рецидиву для визначення наявності та тяжкості морфологічного рецидиву та прогнозування клінічного перебігу [EL2a, RG B]. Колоноілеоскопія рекомендується у перший рік після операції, якщо це може впливати на рішення про лікування [EL2a, RG B].

В декількох дослідженнях було показано, що колоноскопія являється найбільш чутливим інструментом для реєстрації морфологічного рецидиву. Гістологічний або ендоскопічний рецидив може трапитись у терміни від кількох тижнів до кількох місяців після операції.¹⁶⁻²¹ Ендоскопічний рецидив випереджає клінічний рецидив. Тяжкий ендоскопічний рецидив є свідченням поганого прогнозу.¹⁹

Положення ECCO 8D

Трансабдомінальне ультразвукове дослідження, МР-ентерографія, капсульна ендоскопія тонкої кишки (КЕТК) являються менш інвазивними діагностичними методами що розвиваються в якості альтернативних інструментів для ідентифікації післяопераційного рецидиву [EL2b RG C].

Радіологія та візуалізація (УЗД, МРТ та КТ) оцінюються як незалежні діагностичні методи післяопераційного рецидиву,²²⁻²⁴ КЕТК, що виконується у термін від 6 до 12 місяців після операції, має порівняну з колоноілеоскопією чутливість, специфічність і позитивні та негативні сторони для діагностики післяопераційного рецидиву.²⁵ Цінність МР- або КТ-ентерографії, або КЕТК для діагностики післяопераційного рецидиву в клубовій кишці, систематично не вивчалась.²⁶

8.4. Медикаментозна профілактика

Положення ECCO 8E

Усіх пацієнтів необхідно заохочувати кинути палити після оперативного втручання з приводу ХК [EL1b, RG B].

Положення ECCO 8F

Після резекцій тонкої кишки рекомендується профілактичне лікування [EL1, RG A]. Тіопурини більш ефективні, ніж тільки месалазін або імідазольні антибіотики для попередження як клінічного, так і ендоскопічного рецидиву [EL1, RG A]. У пацієнтів з фактором ризику стосовно раннього післяопераційного рецидиву препаратом вибору є азатіоприн/меркаптопурин [EL3, RG C]. Високі дози месалазину є вибором для пацієнтів з ізольованою резекцією клубової кишки [EL1b, RG B]. Було показано, що імідазольні антибіотики ефективні після тонко-товстокишкової резекції, однак вони гірше переносяться [EL1a, RG A].

Положення ECCO 8G

Профілактику найкраще розпочинати через два тижні після операції, хоча не було доведено, що ранній початок кращий за більш пізнє лікування [EL5, RG D].

Положення ECCO 8H

Профілактичні заходи мають проводитися, принаймні, 2 роки [EL1a, RG B].

8.4.1. Месалазін

Профілактичне лікування для зменшення частоти післяопераційного рецидиву залишається суперечливим.^{27–29} У 90-ті роки у декількох рандомізованих контрольованих дослідженнях було показано, що оральний месалазін, який вводили в ранні строки після операції знижував частоту рецидивів та пом'якшував їх тяжкість.^{21,31,32} У 1997 мета-аналіз показав, що месалазін перевершував плацебо в попередженні післяопераційного рецидиву (ПОР).³⁵ Даний мета-аналіз двічі коректувався, вперше після публікації у 2000 році великого європейського спільного дослідження,^{33,32} та потім після публікації другого дослідження Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC).³⁴ Європейське спільне дослідження показало, що месалазін 4,0 г/день не мав значного впливу на клінічний загальний післяопераційний рецидив.³² Однак дослідження включало значну підгрупу із 124 пацієнтів, які мали ізольовану резекцію тонкої кишки, та які отримали користь від лікування месалазином 4,0 г/день у порівнянні із плацебо. Відкорегований мета-аналіз включав це велике європейське дослідження, і результат залишався свідчити на користь месалазину.³³ Згодом велика кількість пацієнтів у дослідженні GISC дозволила провести другий відкорегований мета-аналіз шести досліджень, що включали, загалом, 1141 пацієнта.^{34,35,7,30–32,34,36} Результати показали, що месалазін зменшував частоту ендоскопічних рецидивів на 18%, що є клінічно релевантним результатом (число пацієнтів на одного пролікованого (ЧПНП)=5,5). Для клінічного рецидиву дані залишаються все ще на користь месалазину, із загальною різницею ризику у 15% (ЧПНП=6,6), що також клінічно релевантно, хоча мета-аналіз повністю опублікований не був. Тим не менш, з урахуванням обмеженого ефекту месалазину, у

деяких пацієнтів з відсутніми симптомами і з низьким ризиком рецидиву профілактичне лікування може не проводитись .

8.4.2. Антибіотики

8.4.2.1. Метронідазол. Метронідазол (20 мг/кг/день), що вводився протягом 3 місяців після операції значно знижував частоту тяжких ендоскопічних рецидивів при 1-річному подальшому спостереженні, хоча цей ефект не спостерігався довше 12-ти місяців.³⁷ Клінічний рецидив також був відстрочений, що стало найважливішим результатом. У цьому дослідженні різниця в ризику (18%) при статистичному аналізі усіх 60 рандомізованих пацієнтів (група intention-to-treat) були порівняльна із загальною різницею ризику (15%) у мета-аналізі месалазину, що включав 1141 пацієнта.³⁵ У контрольованому дослідженні частота клінічних рецидивів протягом одного року знижувалась порівняно з плацебо тоді, коли через 3 місяці імідазоли переставали вводити, однак далі вона більше не була нижчою, ніж у групі плацебо при оцінці через 2 та 3 роки.

Інший імідазоловий антибіотик – орнідазол (1 г/день) вводили протягом одного року. Було продемонстровано ефективність у попередженні ПОР у 80 пацієнтів із ХК при 1-річному подальшому спостереженні. Клінічний рецидив також був знижений лише впродовж першого року, а не на 2-ий або 3-ій роки. Як і з метронідазолом, ця терапія також важко переносилась,³⁸ і позитивні ефекти не продовжувались після припинення лікування. Дана стратегія підтвердила тісну кореляцію між розвитком тяжких ендоскопічних уражень у неотермінальній клубовій кишці після операції та наступним розвитком клінічного рецидиву. На основі цих результатів імідазоли мають чітку ефективність у попередженні післяопераційного рецидиву, однак у клінічній практиці вони рідко використовуються через побічні ефекти довготривалого лікування.

8.4.3. Тіопурини

8.4.3.1. Азатиоприн/меркаптопурин. Тіопурини: азатиоприн (АЗА) та меркаптопурин (МП) широко рекомендуються для зниження ризику післяопераційного рецидиву, зокрема для ХК високого ризику. У першому дослідженні виявилась тенденція того, що МП у дозі 50 мг/день ефективніший за плацебо та месалазин у попередженні клінічного післяопераційного рецидиву.³⁹ Відмічені частоти ендоскопічного рецидиву (що визначався як ендоскопічний бал Rutgeerts >1) через два роки для плацебо, месалазину та МП дорівнювали, відповідно, 64%, 63% та 43%, однак дослідження мало два головних недоліки. Перший, частота клінічного рецидиву (на основі загальної оцінки лікаря) у групі плацебо через два роки була вищою за частоту ендоскопічного рецидиву. Другий, із 131 пацієнта, що були включені, лише 57 завершили дослідження. Тому заключний аналіз був проведений на 57 пацієнтах, розділених на 3 групи. Друге проспективне дослідження що включало 142 пацієнти, які були рандомізовані для отримання АЗА 2 мг/кг/день або месалазину 3 г/день протягом 24 місяців, продемонструвало порівняні частоти клінічного рецидиву (співвідношення шансів (СШ) 2,04, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,89–4,67) та хірургічного рецидиву. Однак аналіз у підгрупах продемонстрував сприятливий ефект АЗА для пацієнтів, що мали попередню резекцію (СШ 4,83, 95% ДІ 1,47–

15,8).⁴⁰ Herfarth et al. виконали подвійне-сліпе, рандомізоване, проспективне, багатоцентрове дослідження з подвійним плацебо-контролем, де порівнювалась ефективність та безпека АЗА (2,0–2,5 мг/кг/день) та месалазину (4 г/день), для попередження післяопераційного рецидиву ендоскопічних уражень у пацієнтів з ХК.⁴¹ Однак це дослідження передчасно закінчилось після включення 79 пацієнтів. Була виявлена безуспішність лікування – однаково висока в кожній групі (АЗА 9/18, месалазин 9/19; $p=1,00$). Однак 6/18 пацієнтів з АЗА та 2/19 пацієнтів на месалазині були відізовані через небажані реакції на препарати (33% у порівнянні з 11%; $p=0,12$). Більш недавно D'Haens et al. порівняли комбінацію АЗА протягом 12 місяців разом з метронідазолом протягом 3 місяців з одним тільки метронідазолом для зменшення післяопераційного рецидиву у 81 пацієнтів «з високим ризиком». Значимий ендоскопічний рецидив спостерігався у 14 із 32 (43,7%) пацієнтів у групі АЗА і у 20 із 29 пацієнтів (69,0%) у групі плацебо через 12 місяців після операції ($p=0,048$). Аналіз усіх рандомізованих пацієнтів виявив ендоскопічний рецидив у 22 із 40 (55%) в групі АЗА і у 32 із 41 (78%) в групі плацебо за 12 місяців ($p=0,035$)⁴²

Був опублікований мета-аналіз чотирьох контрольованих досліджень з АЗА (загалом, 433 пацієнти).⁴³ При загальному аналізі тіопурини виявились більш ефективними, ніж контрольні групи у попередженні клінічного післяопераційного рецидиву протягом 1 року (середня різниця, 95%ДІ): 8%, 1–15%, $p=0,021$, число пацієнтів на одного пролікованого (ЧПНП)=13) та 2 років (середня різниця, 95%ДІ: 13%, 2–24%, $p=0,018$, ЧПНП=8). При аналізі чутливості ефективність тіопуринів перевершувала ефективність плацебо у попередженні клінічного та ендоскопічного післяопераційного рецидиву протягом 1 року (відповідно, середні різниці, 95%ДІ: 13%, 2–25%, $p=0,025$, ЧПНП=7, та 23%, 9–37%, $p=0,0016$, ЧПНП=4). Через 1 рік при загальному аналізі тіопурини були більш ефективними, ніж контрольні групи у попередженні тяжкого (бал 2–4) ендоскопічного рецидиву (середня різниця, ДІ 95%: 15%, 1,8–29%, $p=0,026$, ЧПНП=7), однак вони не були ефективними для попередження дуже тяжкого (бал і 3–4) рецидиву. Частота небажаних подій, що призводили до відміни препарату, була вищою у пацієнтів, які отримували тіопурин, порівняно з контрольними групами (відповідно, 17% у порівнянні з 10%, $p=0,021$).⁴⁴

В одnorічному подвійному сліпому рандомізованому дослідженні з подвійним плацебо-контролем, у якому порівнювався АЗА в дозі 2,0–2,5 мг/кг/день з месалазином 4 г/день для попередження післяопераційного клінічного загострення у пацієнтів з ендоскопічним рецидивом від помірного до тяжкого, перевага АЗА над месалазином *не могла* бути продемонстрована через безуспішність терапії.⁴⁵ Безуспішність терапії мала місце у 22% (9/41) пацієнтів з АЗА та 11% (4/37) пацієнтів з месалазином, різниця становила 11% (95%ДІ –5,0% до 27,3%, $p=0,19$). Клінічне загострення було значно менш частим з АЗА у порівнянні з месалазином (0/41 [0%] проти 4/37 [11%], $p=0,031$), у той час, як відміна препарату через небажані реакції траплялась тільки у пацієнтів, що лікувались АЗА (9/41 [22%] у порівнянні з 0%, $p=0,002$). Пропорція пацієнтів, що продемонстрували зменшення показника Rutgeerts ≥ 1 бал між вихідним рівнем та місяцем 12, в групах АЗА та месалазину становила, відповідно, 63% (19/30) та 34% (11/32) ($p=0,023$).

8.4.4. Анти-ФНП препарати

В одному пілотному рандомізованому контрольованому дослідженні була продемонстрована ефективність інфліксімабу (ІФК) у попередженні післяопераційного рецидиву.⁴⁶ Двадцять чотири пацієнти з ХК, які мали тонко-товстокишкову резекцію були рандомізовані для отримання внутрішньовенного ІФК (5 мг/кг), що вводився протягом 4 тижнів після операції і далі раз на 8 тижнів протягом 1 року, або вводилось плацебо. Частота ендоскопічних рецидивів на 1 рік (обраний як основний критерій оцінки) була значно меншою у групі ІФК (1/11 пацієнтів; 9%) порівняно із групою плацебо (11/13 пацієнтів; 85%) ($p=0,0006$). Існувала дещо вища пропорція пацієнтів з клінічною ремісією у групі ІФК (8/10; 80%) порівняно із групою плацебо (7/13; 54%) ($p=0,38$). Частота гістологічних рецидивів на 1 рік була значуще нижчою у групі ІФК (3/11 пацієнтів; 27%) порівняно із групою плацебо (11/13 пацієнтів; 85%) ($p=0,01$). На сьогодні немає даних з попередження післяопераційного рецидиву іншими анти-ФНП терапіями.

8.4.5. Інші види терапії

У контрольованих дослідженнях немає даних про те, що лікування пробіотиками,⁴⁷⁻⁴⁹ синбіотиками,^{50,51} або інтерлейкіном-10 ефективно для попередження післяопераційного рецидиву після операції з приводу ХК.⁵²

9. Діагностика та лікування хвороби Крона з утворенням фістул

Принципові зміни по відношенню до Настанови ЕССО 2004

Має бути рекомендовано накладання лігатури для складної фістули, а активна люмінальна хвороба Крона має лікуватись у поєднанні із операцією з приводу утворення фістул [Положення 9Н та 9І].

Анти-ФНП агенти мають використовуватись як медикаментозне лікування другої лінії [Положення 9К].

9.1. Вступ

Хвороба Крона (ХК) з утворенням фістул включає утворення фістул в перианальній області і тих, що сполучаються між кишечником та іншими органами або черевною стінкою. При планування стратегії лікування фістул при ХК треба брати до уваги наступні основні аспекти:

1. Визначити місцеположення та походження фістули, її анатомію.
2. Оцінити кишкову петлю, що породжує фістулу (запалення або стеноз).
3. Ідентифікувати або виключити локальний сепсис (абсцес).
4. Визначити, які органи уражені та їх внесок у наявні симптоми або погіршення якості життя.
5. Оцінити стан відживлення пацієнта.

Найбільше уваги приділяється перианальним фістулам, що ускладнюють ХК, оскільки вони найбільш розповсюджені і підтримуються великою кількістю літератури. Однак найбільшим обмежуючим фактором для цього Консенсусу була недостатня кількість контрольованих даних відносно комбінованого медикаментозного та хірургічного лікування. Через це даний розділ включає більше деталей експертного висновку («Погляди учасників Консенсусу»), позначені цифрами анкети, що роздавалась перед Консенсусом, оскільки це може допомогти визначити поточну практику.

9.2. Перианальні фістули

У серії із 202 послідовних пацієнтів з ХК у Клінічній лікарні до 54% мали перианальні ускладнення.⁵³ В популяційних дослідженнях,⁵⁴⁻⁵⁶ їх частота коливається між 21 та 23%, з кумулятивною частотою в 12% за 1 рік, 15% за 5 років, 21% за 10 років та 26% за 20 років. Розповсюдженість коливається відповідно до локалізації захворювання. Перианальні фістули були відмічені у 12% пацієнтів з ізольованим захворюванням клубової кишки, 15% - з тонко-товстокишечним захворюванням, 41% із захворюванням товстої кишки і помірним ураженням прямої кишки і 92% із захворюванням товстої кишки із залученням прямої кишки.⁵⁴ Перианальне захворювання може передувати кишковим симптомам або з'являтися разом із цими симптомами^{55, 57}

9.3. Не-перианальні фістули

Сюди включаться фістули, що сполучаються з іншими внутрішніми органами (сечовий міхур, вагіна), петлями кишечника (ентеро-ентеральна фістула) або черевною стінкою (зовнішня тонкокишечна фістула). Існує помітна відсутність контрольованих даних з цього питання.

9.4. Діагностика перианальних фістул

9.4.1. Підхід до первинної діагностики

Положення ЕССО 9А

Первинною процедурою має бути тазова МРТ через її точність та неінвазивність, хоча її проведення не є потрібним при простих фістулах [EL2b, RG B].

Положення ЕССО 9В

Дослідження під анестезією (ДПА) вважається золотим стандартом тільки в руках досвідченого хірурга. Воно може дозволяти проведення одночасної операції, однак треба приймати заходи для отримання відповідної інформованої згоди пацієнта, оскільки неочікувані знахідки можуть цьому завадити [EL5, RG D].

Положення ECCO 9C

Аноректальне ультразвукове дослідження вимагає досвіду, однак може бути еквівалентом тазової МРТ у доповненні (ДПА), якщо був виключений ректальний стеноз. [EL2b, RG B]. Фістулографія не рекомендується [EL3, RG C].

Положення ECCO 9D

Оскільки наявність супутнього ректосигмоїдного запалення має прогностичне та терапевтичне значення, у щоденній практиці при первинній оцінці має використовуватись проктосигмоїдоскопія [EL2b, RG B].

Діагностичний підхід є критичним аспектом лікування перианальної ХК з утворенням фістул, оскільки знахідки впливають на терапевтичну стратегію. Були описані різноманітні інструменти, включаючи (ДПА), фістулографію та візуалізацію шляхом ендоскопічної ультрасонографії або магнітно-резонансне дослідження. Оскільки запалення в ураженому сегменті кишки визначає, чи буде медикаментозне лікування комбінуватись з хірургічними дренажем, ендоскопія найкраще комбінується з анатомічним визначенням напрямку фістули.

ДПА, як описується, являється найбільш чутливим методом із точністю 90%.^{55,57} Дослідження має переваги, дозволяючи проводити одночасну операцію, однак треба приймати заходи для отримання відповідної інформованої згоди пацієнта у випадку неочікуваних знахідок. Коли присутній перианальний біль, майже завжди причиною цього є абсцес. Якщо виявлено абсцес, або є підозра на його утворення, процедурою вибору для попередження розриву недренованого абсцесу є термінове ДПА, що включає дренаж. Його не слід відкладати до виконання МРТ, якщо тільки МРТ не є безпосередньо доступною. Однак МРТ має точність 76–100% порівняно з ДПА у відношенні фістул, і також може надавати додаткову інформацію.^{55–59} Аноректальне УД має точність 56–100%, особливо коли виконується спеціалістами у поєднанні з контрастуванням перекисом водню.^{60–62}

Будь-який з цих методів можна комбінувати з ендоскопією для оцінки наявності або відсутності запалення в ректосигмовидному відрізку товстої кишки. Життєвий досвід показує, що лікування фістул не приносить успіху без лікування основного активного захворювання.^{63,64}

9.4.2. Класифікація перианальних фістул

Положення ECCO 9E

В класифікації перианальних фістул при ХК консенсус відсутній. У клінічній практиці більшість експертів їх поділяють на прості або складні. З хірургічної точки зору класифікація Parks більш описова, однак вона складна для використання в щоденній практиці. [EL5, RG D].

Були запропоновані різні класифікації, як ті, що описують відношення фістули до аноректального кільця (високої або низької), або, в більш точних анатомічних

термінах, там, де зовнішній сфінктер є референтною точкою, що описано Parks et al.⁶⁵ Була запропонована більш емпірична і легка класифікація на прості та складні фістули.⁶⁶ Вони включають фізичний огляд зони для виявлення фістульних ходів, стриктур або абсцесів, поряд із ендоскопічною оцінкою ректосигмоїдної зони на наявність або відсутність макроскопічного запалення.

9.5. Лікування захворювання, що характеризується утворенням фістул

9.5.1. Прості перианальні фістули

Положення ЕССО 9F

Необхідно виключити наявність перианального абсцесу, і, якщо він має місце, його необхідно дрениувати у невідкладному порядку [EL5, RGD].

Положення ЕССО 9G

Для простих перианальних фістул важливо знати, чи являються вони симптоматичними. Якщо ні, тоді не треба нічого робити. Лише тоді, коли прості фістули симптоматичні, рекомендуються на вибір неріжуча(вільна) лігатура або фістулектомія [EL3, RGD]. Слід додавати антибіотики: метронідазол (750–1500 мг/день) або ципрофлоксацин (1000 мг/день) [EL3, RGD].

9.5.1.1. Погляди Погодженого рішення. Майже усі антибіотики використовуються для першого терапевтичного вибору, азатіоприн/6-меркаптопурин для другого вибору та інфліксимаб як третій вибір (дані див. нижче). Однак, коли при ХК проста симптоматична перианальна фістула, думки схиляються до комбінованої медикаментозної та хірургічної стратегії. Ні циклоспорин (ЦсА), ні такролімус не отримали схвалення в якості четвертого вибору. Біль у пацієнтів з простою фістулою найчастіше викликається абсцесом, що лежить в основі, і найбільш погодженим є те, що абсцес має бути виключений шляхом ДПА, доповненим тазовим МРТ або аноректальним УЗД, якщо це показано. Хірургічний дренаж абсцесу вважався важливим першим кроком у лікуванні.

9.5.2. Складне перианальне захворювання

Положення ЕССО 9H

Для складних фістул має бути рекомендоване розміщення лігатури [EL4, RGD]. Вибір часу видалення залежить від подальшого лікування.

Положення ЕССО 9I

Активна люмінальна ХК, якщо вона має місце, має лікуватись у поєднанні із відповідним хірургічним лікуванням фістул [EL5, RGD].

Положення ЕССО 9J

В якості першого вибору терапії для складної перианальної ХК мають використовуватись антибіотики та азатіоприн/меркаптопурин, незважаючи на відсутність клінічних випробувань [EL4, RG D].

Положення ЕССО 9К

Інфліксімаб [EL1b, RGA] або адалімумаб [EL1b, RGB] мають використовуватися як медикаментозне лікування другої лінії [EL1b, RGB].

9.5.2.1. Погляди Консенсусу. Більшість лікарів спочатку використовували той же тип вибору медикаментозного лікування, що і при простому перианальному захворюванні. Однак при комплексному захворюванні навіть більш важливим є виявлення та дренаж пов'язаних із захворюванням абсцесів. Всі погодились, що незважаючи на відсутність контрольованих досліджень, в якості терапії першої лінії необхідно розпочинати антибіотики, однак це завжди має супроводжуватись відповідним хірургічним дренажем та АЗА в якості підтримуючої стратегії, за умови доброї переносимості (тіопурину), незважаючи на обмежені контрольовані дані. Думки щодо терапії біологічними препаратами розходяться. Деякі підтримують їх використання як першу лінію при комплексному перианальному захворюванні, однак більшість підтримують комбінацію анти-ФНП терапії та хірургічного лікування. Хоча дані щодо анти-ФНП терапії у лікуванні ХК з утворенням фістул більш переконливі, аніж у відношенні інших медикаментозних терапій, необхідно визнати, що анти-ФНП терапія загоює лише невелику кількість фістул: МРТ демонструє, що ходи залишаються і відтік відновлюється, коли лікування припиняється. Існують дані «класу А» для використання ІФК, оскільки плацебо контрольовані дослідження з покращення стану перианальних фістул в якості основного критерію оцінки продемонстрували ефективність його для індукції і підтримання протягом одного року. Для АДА не було виконано ніяких спеціальних рандомізованих досліджень у пацієнтів з перианальною хворобою з утворення фістул, і контрольовані дані тільки продемонстрували ефективність після підтримуючого лікування в одному дослідженні, де ремісія фістули становила вторинний критерій оцінки (дані класу В). Отже було встановлено Консенсус про те, що анти-ФНП терапія має використовуватись не як терапія першої лінії, а у поєднанні з хірургічним дренажем, лікуванням антибіотиками або тіопурином, хоча послідовність та вибір часу для кожного виду лікування погоджений не був.

9.5.3. Медикаментозне лікування

9.5.3.1. Метронідазол та/або ципрофлоксацин. Серія неконтрольованих випадків з впливу метронідазолу та/або ципрофлоксацину при перианальній ХК – це єдині реальні дані про використання цих агентів у таких пацієнтів.^{67–70} Недавнє невелике РКД, що порівнювало метронідазол 500 мг (n=8) та ципрофлоксацин 500 мг (n=10) з

плацебо (n=7) двічі на день, не показало значної переваги будь-якої антибіотикотерапії над плацебо у зупиненні відтоку або у його полегшенні.⁷¹ Взяті разом ці дані свідчать про те, що антибіотики ефективні для закриття перианальних фістул та зменшення симптомів захворювання, однак рідко призводять до повного загоєння. Загострення хвороби як правило настає після відміни цих препаратів.

9.5.3.2. Азатиоприн/меркаптопурин. Також на існують РКД, у яких би в якості основного критерію оцінки оцінювався вплив АЗА або МП на закриття перианальних фістул при хворобі Крона. Данні, що свідчать на користь використання цих препаратів, походять із мета-аналізу п'яти РКД, де закриття перианальної фістули оцінювалось як вторинний критерій оцінки,⁷² на додачу до серій неконтрольованих випадків. В даному контексті АЗА та МП виявились ефективними як у закритті, так і в підтриманні закриття перианальних фістул.⁷³

9.5.3.3. Анти-ФНП агенти

9.5.3.3.1. Інфліксимаб. (ІФК) був першим агентом, ефективність якого була продемонстрована в РКД для індукції закриття перианальних фістул та підтримання ефективності лікування протягом одного року. Для лікування простих або складних перианальних фістул інфузії 5 мг/кг на 0, 2 та 6 тижні викликали повне закриття (припинення усіх відтоків за 2 візити з різницею в 1 місяць) у 17/31 (55%) випадків.⁷⁴ Дослідження АССЕНТ II підтвердило цю початкову ефективність лікування (69% або 195/306 за 14 тижнів) і у ньому пацієнтів, у яких був досягнутий лікувальний ефект, рандомізували для отримання 5 мг/кг кожні 8 тижнів або для отримання плацебо).^{75,76} На тиждень 54, 33/91 (36%) пацієнтів, що знаходились на ІФК, мали повне закриття, порівняно з пацієнтами з плацебо 19/98 (19%) (p=0,009). Ефективність лікування, що при клінічні оцінці визначалась як закриття > 50%, спостерігалось у 46% при отриманні інфліксимабу (23% з плацебо, p=0,01). Підтримка за допомогою ІФК зменшує рівень госпіталізації та оперативних втручань.⁷⁷ Ці ефекти були підтверджені клінічною практикою в кількох неконтрольованих серіях випадків.^{78,79} Дані щодо дії інфліксимабу на прості перианальна фістулі при ХК відсутні.

9.5.3.3.2. Адалімумаб. Незважаючи на відсутність РКД, де б закриття або зменшення відтоку з перианальних фістул було основним критерієм оцінки, повне закриття (припинення відтоку з усіх фістульних отворів) і покращення стану фістули було вторинним критерієм оцінки у двох короткотермінових (4 тижні) клінічних випробуваннях, де АДА порівнювався з плацебо. У дослідженні CLASSIC-1 (Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as an Induction Therapy in Crohn's disease – Клінічна оцінка безпеки та ефективності адалімумабу для індукції ремісії при хворобі Крона) вводився АДА у дозах 80/40 мг, 160/80 мг або плацебо, і 32/299 пацієнтів мали витікаючі перианальні фістули.⁸⁰ У дослідженні GAIN (Gauging Adalimumab efficacy in Infliximab Nonresponders – Оцінка ефективності адалімумабу у пацієнтів, що не відповідають на інфліксимаб) вищкодозовий режим ремісії (доза препарату 160/80 мг) або плацебо був проведений у 325 пацієнтів, що перестали відповідати на ІФК або мали його непереносимість.⁸¹ Із 325 пацієнтів 45 мали перианальні фістули. В обох дослідженнях не було отримано різниці між плацебо та будь-якою із стратегій індукції ремісії АДА стосовно ефективності лікування фістул або ремісії (ті критерії, що і для ІФК). В дослідженні CHARM (Crohn's trial of the fully Human Antibody Adalimumab for Remission - У дослідженні людського антитіла адалімумабу для підтримання ремісії при хворобі Крона) 117 із 778 пацієнтів мали

перианальні фістули з активним відтоком.^{82, 83} Усі пацієнти отримали індукцію ремісії немаскованим АДА у дозі 80 мг/40 мг, і на 4 тиждень їх рандомізували для отримання ін'єкцій 40 мг щотижня, ін'єкцій 40 мг через тиждень або ін'єкцій плацебо протягом одного року. Ефективність лікування фістули та ремісія фістули (припинення відтоку з усіх отворів) на 26 та 56 тиждень були вторинними критеріями оцінки. Ремісія фістули частіше спостерігалась у пацієнтів, які лікувались АДА, на 26 тиждень (30% порівняно з 13%, $p < 0,04$) та на 56 тиждень (33% порівняно з 13%, ($p < 0,02$)).⁸³ У відкритому дослідженні (22 пацієнти, яких лікували для індукції ремісії АДА 160/80 мг) ефективність (ремісія фістули у 23%, 5/22) припускалась через 4 тижні.⁸⁴

9.5.3.3.3. Цертолізумаб пегол. Одне 20-тижневе дослідження з відкритою індукцією ремісії (PRECiSE-2) і одне дослідження з індукцією та підтриманням ремісії (PRECiSE-1) порівнювало ЦЗП 400 мг 0–2–4 тижні (або плацебо в PRECiSE-1) і потім 400 мг препарату або плацебо кожний місяць.^{85,86} В PRECiSE-1 107 пацієнтів мали фістулу з відтоком на вихідному рівні на тиждень²⁶, 30% пацієнтів з ЦЗП та 31% пацієнтів з плацебо досягли ремісії фістули (вторинний критерій оцінки, див. ІФК). В PRECiSE-2, 58% пацієнтів мали відтік перианальної фістули і за тиждень²⁰ 54% (ЦЗП) порівняно з 43% (плацебо, незначна відмінність) пацієнтів досягли ремісії фістули. Ці дослідження не підтримувались для того, щоб показати різницю ремісії фістули в кінці дослідження, однак на сьогоднішній день не існує контрольованих даних, щоб вказували на сприятливий вплив ЦЗП у пацієнтів з перианальним фістулами, пов'язаними із ХК.

9.5.3.3.4. Циклоспорин (ЦсА). Єдині дані стосовно внутрішньовенного ЦсА при перианальній ХК походять із декількох неконтрольованих серій випадків, що загалом включають менше ніж 100 пацієнтів.⁸⁷ Пацієнти, які відповідали на лікування, були переведені на оральний ЦсА, однак ефективність лікування була швидко втрачена при відміні препарату.

9.5.3.3.5. Такролімус. Неконтрольована серія випадків вказує на те, що такролімус може бути ефективним при перианальній ХК.^{88–92} Наступне невелике дослідження з контролем плацебо показало, що оральний такролімус 0,2 мг/кг/день був ефективніший за плацебо у покращенні (закриття, принаймні, 50% фістули), однак не в індукції ремісії (закриття 100% фістул) при перианальній хворобі Крона через 4 тижні.⁹³

9.5.3.3.6. Інші види лікування. Опис випадків та неконтрольовані серії випадків продемонстрували користь від ентерального та парентерального харчування, мофетилу мікофенолату, метотрексату, талідоміду, гранулоцитарного колоніє-стимулюючого фактору та гіпербаричного кисню, однак вони не рекомендовані для стандартної практики.⁹⁴

Коментар робочої групи: в Україні показання до застосування лікарських засобів з міжнародними непатентованими назвами Талідомід та Мофетилу мікофенолат визначені у інструкції для медичного застосування, затвердженій МОЗ.

9.5.4. Хірургічні втручання при перианальній хворобі Крона

Інколи потребується хірургічне лікування для простих фістул, однак воно завжди необхідне для складного перианального захворювання. Лікування включає

дренаж абсцесу та розміщення лігатури відповідно до симптомів, викликаних локалізацією та складністю фістул. Фістулектомію та фістулотомію слід проводити дуже вибірково через ризик нетримання. Для тяжкого захворювання, стійкого до медикаментозного лікування, може бути необхідною відвідна стома або проктектомія. Неконтрольовані дані свідчать про те, що локальне введення інфліксімабу поблизу ходу фістули може бути корисним для пацієнтів, що не відповідають на внутрішньовенне введення інфліксімабу або мають непереносимість препарату.^{95,96}

За останні 5 років кілька досліджень в невеликих когортах продемонстрували, що комбінація накладання лігатури та ІФК краща за будь-яку одиничну стратегію, вірогідно, через кращий дренаж абсцесів та фістул.⁹⁷ Ця комбінація дає кращу ефективність лікування, довшу тривалість ефекту та меншу частоту рецидиву.^{99,100} Більш того, реконструктивна операція (наприклад, за допомогою пересадки слизової оболонки або закриття фістули) під час лікування ІФК може покращити довготермінові результати загоєння.¹⁰⁰ Важливим принципом є те, що недренований перианальний абсцес є деструктивним для перианальних структур, включаючи сфінктери, і оптимальне лікування включає роботу як колоректальних хірургів, так і гастроентерологів, що мають досвід у лікуванні ЖК.

9.5.5. Моніторинг ефективності лікування

Положення ECCO 9L

При оцінці ефективності лікування звичайно достатньою буде клінічна оцінка (зменшений відтік) [EL2b, RG D]. Для кількісної оцінки ефективності лікування має бути використаний перианальний індекс активності хвороби Крона (PCDAI) [EL5, RGD]. У клінічних випробуваннях зараз вважається обов'язковим проведення MPT у комбінації з клінічною оцінкою [EL2b, RG D].

9.5.5.1. Погляди Консенсусу. Більшість учасників доповідали про використання більш, ніж одного методу для оцінки терапевтичної ефективності. Клінічній оцінці, що описується Present,⁷⁴ що визначає припинення відтоку, незважаючи на слабке тиснення, у > 50% фістул після лікування, або MPT віддають перевагу, відповідно 59 та 53% учасників. Деякі з них (34%) використовують перианальний індекс активності хвороби Крона, сам по собі або в комбінації з іншими методиками.^{88,94} Ендоанальне УЗД використовувалось у <20%. PCDAI має перевагу в тому, що він забезпечує кількісну оцінку та охоплює декілька критеріїв активності захворювання, включаючи витікання, біль, обмеження статевої активності, затвердіння та тип фістули.

9.6. Безперервне лікування перианальної хвороби Крона

Положення ECCO 9M

Для підтримуючого лікування мають використовуватись азатіоприн/6-меркаптопурин [EL2B, RG C], інфліксімаб [EL1b, RG A] або адаліумаб [EL1b,

RG B] або дренаж накладанням лігатури, або комбінація дренажу та медикаментозного лікування [EL3 RG C], принаймні, протягом одного року [EL1b, RG A].

Не існує даних щодо ефекту АЗА/МП в якості підтримуючої терапії стосовно фістул після індукції ремісії ІФК або впродовж підтримуючої терапії ІФК. Близько 75% пацієнтів у дослідженні ACCENT II вже були на лікуванні АЗА/МП перед залученням,^{75,76} однак ці препарати продовжували вводитись разом із ІФК лише у 30% пацієнтів. Ці результати означають, що, хоча в цьому дослідженні ІФК і довше підтримував закриття фістули порівняно з плацебо, у деяких випадках це мало місце з АЗА/МП в якості фонові терапії.⁷⁵ Однак для перианального захворювання було показано, що тільки підтримуюча терапія за допомогою ІФК зменшує рівень госпіталізації та операцій.⁷⁷ Для АДА контрольовані дані підтримуючої терапії при захворюванні з утворенням перианальних фістул в якості основного критерію оцінки вказують на ефективність препарату, однак дані про зменшення рівнів госпіталізації та операцій для пацієнтів із захворюванням з утворенням фістул відсутні.

9.6.1. Погляди учасників Консенсусу

Більше 90% учасників вважають, що підтримуюча терапія після успішного припинення відтоку фістули є обов'язковою. Препарати, яким віддається перевага для запланованого повторного лікування протягом, принаймні, одного року – це АЗА/МП, ІФК або АДА в залежності від агента, необхідного для індукції ремісії.

9.6.2. Терапевтичний підхід у разі невдачі лікування інфліксимабом

Положення ЕССО 9N

У разі невдачі анти-ФНП терапії першим терапевтичним вибором є використання азатиоприну/меркаптопурину або метотрексату з антибіотиками в якості додаткового лікування [EL5, RG D]. В залежності від тяжкості захворювання може бути виконана відвідна стома, і вона може швидко відновити якість життя, або, як крайній захід, може бути виконана проктектомія [EL5, RG D].

9.6.3. Хірургічне втручання у поєднанні із лікуванням інфліксимабом

Існує реальне занепокоєння з приводу використання лікування анти-ФНП препаратами за наявності невиявленого перианального абсцесу. Тому важливо для перианального захворювання проводити операцію (шляхом ДПА), включаючи дренаж абсцесу та розміщенні лігатури перед початком або на початку терапії ІФК з тим, щоб уникнути септичних ускладнень та оптимізувати результати лікування.

9.7. Лікування хвороби Крона з утворенням не перианальних фістул

9.7.1. Зовнішні тонкокишкові фістули

Не існує РКД щодо впливу медикаментозного лікування на утворення не перианальних фістул при ХК, відмінних від підгруп дослідження ACCENT II. Менш, ніж 10% пацієнтів в дослідженні ACCENT II на препараті ІФК мали абдомінальні зовнішні тонкокишкові фістули.⁹⁶ Для 25 пацієнтів (із 282) з ректовагінальними фістулами у дослідженні ACCENT II ІФК виявився тільки помірно ефективним (45% закриттів на тиждень 14).⁷⁶ Лікування зовнішніх тонкокишкових фістул при ХК є комплексним багатогалузевим питанням тому рекомендується направлення до спеціалізованого центру. Гастроентерологи та колоректальні хірурги мають особливо остерігатись повторних операцій для закриття фістульного ходу, через те, що вони часто пов'язані із рецидивом або подальшими ускладненнями, якщо тільки не буде оптимізований статус харчування.

9.7.2. Ентеро-гінекологічні фістули

Положення ЕССО 9О

Низькі анально-інтритоальні фістули (пов'язані з входом у вагіну) можуть не потребувати хірургічного лікування [EL5, RG D], якщо вони асимптоматичні.

Положення ЕССО 9Р

Якщо пацієнт має симптоматичну фістулу, звичайно потрібна операція (включаючи відвідну стому) [EL5, RG D]. Активну хворобу Крона, особливо із ректальним запаленням, перед операцією необхідно лікувати медикаментозно [EL5, RG D].

Тонко-кишкові або сигмоїд-гінекологічні фістули звичайно можна лікувати шляхом резекції ураженого хворобою сегменту кишки [EL5, RG D]. Хірургічне лікування ентеро-гінекологічних фістул має бути точно пристосоване індивідуально до кожного пацієнта. Ректо-вагінальні фістули, що не відповідають на консервативне лікування, повинні оперуватись із переміщенням тканини та/або відвідною стомією, якщо вони пов'язані із неприйнятними симптомами. Більшість із учасників Консенсусу вважає, що такі міжнародні техніки, як обтуратори або клеї, необхідно оцінювати в контрольованих дослідженнях [EL5, RG D]. Є інформація щодо успішності інших методик для лікування рецидивного утворення фістул, таких, як вставка тонкого м'язу,^{101,102} однак необхідні оцінка та лікування спеціаліста.

Системна кортикостероїдна терапія (еквівалент >20 мг преднізолону протягом більш, ніж 2 тижнів) підвищує ризик септичних післяопераційних ускладнень і, за можливості, перед операцією її необхідно скорочувати. Аналоги пуринів та анти-ФНП агенти, ймовірно, не мають серйозного ризику септичних ускладнень при проктологічній операції (див. Розділ 7 в Поточному лікуванні).

10. Хвороба Крона у дітей та підлітків: діагностика та лікування

Принципові зміни по відношенню до Настанови ЕССО 2004

Як виключно ентеральне харчування, так і кортикостероїди (КС) ефективні для індукції ремісії ХК у дітей. Відповідне харчування має менше побічних ефектів та сприяє росту [Положення 10С].

Інфліксимаб ефективний для індукції та підтримання ремісії при ХК у дітей [Положення 10 І].

Для лікування дітей з ХК в педіатричній гастроентерології рекомендуються мультидисциплінарні бригади [Положення 10М].

10.1. Вступ

Відповідно до сучасних літературних джерел частота ХК у дітей та підлітків, дорівнює, приблизно, 3 (діапазон 1–8)/100 000, та за останнє десятиліття вона зростає на усій території Європи.^{102–111} До 20% усіх пацієнтів мають маніфестацію хвороби до 18 років, і ХК може виникати навіть у малих дітей (вік < 2 років).¹¹² Існують спеціальні диференційні діагностики, що особливо релевантні для дітей, які мають підозру на ХК, включаючи первинні імунodefіцитні розлади.^{113,114} На додаток, існує чітка відмінність між початком ХК у дорослих та дітей/підлітків, у термінах перебігу хвороби без лікування, впливу на пацієнта та відповідної терапевтичної стратегії.^{115,116} Наприклад, у недавніх дослідженнях було показано, що фенотип ХК, який виявляється у молоді, відрізняється від початку хвороби у дорослих, з більш екстенсивним розповсюдженням на початку та впродовж 2 років з моменту постановки діагнозу у, приблизно, третини пацієнтів.¹¹⁶ Інші характеристики, що релевантні до ХК у дітей та підлітків, включають відставання у рості, що присутнє при діагностиці у 10–40% уражених дітей.^{117–119} Нарешті, хронічна хвороба, що розвивається у дитинстві та підлітковому віці, може бути пов'язана зі значними психологічними проблемами, що впливають на навчання, відносини, психостатевий розвиток та дотримання режимів лікування.^{120–123} Ці характеристики вимагають інших настанов у лікуванні захворювання для цієї групи пацієнтів. Оригінальна настанова погодженого рішення ЕССО з лікування дітей та підлітків із ХК недавно була переглянута на основі досягнень описаних в літературі з 2004 року і вона представлена нижче.¹²⁴

10.2. Діагностика

Положення ЕССО 10А

Діти та підлітки із підозрою на ЗЗК вимагають ретельного збору анамнезу та досліджень, включаючи оцінку швидкості росту на пубертатній стадії ХК [EL4, RGC]. Результати лабораторних досліджень у межах норми не виключають діагноз ЗЗК [EL 2b, RG B]. Рівні фекальних сурогатних маркерів запалення

кишечника, таких, як калпротектин та лактоферин у межах норми, роблять малоймовірним активне захворювання нижнього відділу кишково-шлункового тракту та можуть вказувати на потребу в інвазивному дослідженні [EL 3b, RG B].

Положення ЕССО 10В

Первинне дослідження має складатись із колоноскопії (включаючи дослідження термінального відділу клубової кишки) з множинними біопсіями [EL2b, RG B], ендоскопію верхнього відділу шлунково-кишкового тракту [EL2b, RG B] та візуалізацію тонкої кишки [EL2b, RG B]. Техніка, що використовується для дослідження тонкої кишки, залежить від місцевого досвіду; однак динамічна, посилена контрастом магніто-резонансна візуалізація зможе більш детально і точно показати характер уражень слизової оболонки без експозиції до іонізуючої радіації [EL 2b, RG C].

Робоча група із ЗЗК Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування (European Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)) досягла консенсусу стосовно діагностики ЗЗК у дітей, що було підсумовано у вигляді «Критеріїв Порто».¹²⁵ Перед початком лікування необхідно встановити діагноз типу захворювання, а також визначити тяжкість, локалізацію та розповсюдженість захворювання. ЕССО погоджується з тим, що Усі діти з підозрою на ХК під час діагностики повинні отримати повне клінічне обстеження.

Тому усі пацієнти з підозрою на ЗЗК повинні мати повну історію хвороби, включаючи абдомінальні та позакишкові симптоми, лихоманку, характеристики випорожнень, швидкість росту за останній(і) рік(роки) та сімейний анамнез ЗЗК.¹²⁶ Фізикальне дослідження повинно включати оральне та перианальне обстеження, антропометричні вимірювання та оцінку пубертатної стадії.

Лабораторні дослідження повинні включати ознаки гострого та/або хронічного запалення: ШОЕ, С-реактивний білок та підрахунок тромбоцитів, оцінити наявність анемії, гіпопротеїнемії та ознак недостатності харчування. Рекомендується посів фекалій на визначення інфекцій, включаючи тест на токсин *C. Difficile*, з мікроскопією для виключення паразитів, якщо існує відповідна історія подорожей. Важливо відмітити, що відсутність типових симптомів болю в животі і діареї або ознак запалення не виключає діагнозу ХК. Так, дані від 392 дітей з вперше виявленою ХК, які були включені до проспективного дослідження у 19 центрах США/Канади показало, що 21% пацієнтів із легкою формою ХК мали нормальні показники чотирьох найбільш широко використовуваних маркерів: рівня гемоглобіну та альбуміну, кількості тромбоцитів, та швидкості осідання еритроцитів.¹²⁷ Затримка у рості може бути єдиним симптомом при діагностиці,^{118,119} тому необхідно оцінювати не лише ріст, вагу та індекс маси тіла (ІМТ) відповідно до середніх процентилей статі та віку, а також, якщо це можливо, швидкість росту впродовж останнього року.

Фекальні сурогатні маркери кишкового запалення можуть бути кориснішими за серологічні маркери при винесенні рішення про те, чи потрібна ендоскопія.^{128–135} Однак більшість досліджень покладаються на наявність запалення товстої кишки, і поведінка цих маркерів при ХК, що проявляється в тонкій кишці, системно не вивчалась. Якщо рівень фекальних сурогатних маркерів постійно підвищений, однак дані колоноскопії нормальні, місце запалення необхідно шукати у тонкій кишці.

Однак важливо наголосити, що ці маркери не є специфічними і недостатні для підтвердження або виключення діагнозу. Найбільш вивченими є фекальний калпротектін та фекальний лактоферин, і, вірогідно, вони однаково поведуться у дітей/підлітків та дорослих пацієнтів.

Дані з літератури, що підтримують колоноскопію з інтубацією клубової кишки, а не просту сигмоїдоскопію, отримані із ретроспективних когортних досліджень.¹³⁶⁻¹⁴⁰ На основі як ретроспективних, так і проспективних досліджень, що показали, що гістологічне дослідження верхньої частини шлунково-кишкового тракту може підтвердити діагноз ХК, який інакше міг бути пропущений у 11% - 29% випадків, рекомендується додаткова верхня ендоскопія.¹⁴¹⁻¹⁴⁴ Ендоскопію у дітей має проводити гастроентеролог, який пройшов навчання і має досвід у педіатричній ендоскопії. Із міркувань безпеки та для уникнення психологічної травми від ендоскопії під час верхніх та нижніх ендоскопій у дітей та підлітків має проводитись глибока седация або анестезія анестезіологом/педіатром, який має досвід у проведенні цих обстежень у даній віковій групі.^{145,146}

Дослідження тонкої кишки показано усім пацієнтам з тим, щоб коригувати консервативне лікування та виявляти стриктури, що можуть потребувати хірургічної резекції, навіть тоді, коли термінальний відділ клубової кишки може виявитись нормальним при колоноскопії.^{147,148} У «Критеріях Порто» рекомендованим способом візуалізації у дітей є пасаж тонкої кишки.¹²⁵ Однак занепокоєність стосовно доведеного підвищеного ризику високої експозиції до радіації у цієї групи пацієнтів вимагає використання інших технік там, де це є можливим.^{149,150} Якщо це доступно, перевагу необхідно віддавати МРТ з контрастним посиленням з використанням гіперосмотичного розчину для сприяння розрішення петель тонкої кишки – оральною або шляхом ентероклізису.¹⁵¹⁻¹⁵³ Як і у дорослій популяції, МРТ також є методом вибору для візуалізації тазових фістул та абсцесів у дітей.¹⁵⁴ Ні трансабдомінальне УЗД з високим розрішенням, ні динамічна Допплерівська сонографія тонкого кишечника недостатні для первинного клінічного обстеження пацієнта з метою постановки діагнозу, однак вони можуть використовуватись для первинної оцінки симптомів або для пошуку ускладнень під час подальшого спостереження.^{155,156}

КЕТК може вважатись *діагностичним* дослідженням у дітей з підозрою на ХК тонкої кишки, коли ендоскопія термінальної клубової кишки була нормальною або технічно неможливою, і для діагностики не були застосовані інші техніки візуалізації.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Хоча і вона не була оцінена у великій кількості дітей, проте КЕТК вважається безпечною з низьким ризиком защемлення, крім використання у дітей раннього віку.¹⁶⁰⁻¹⁶² У пацієнтів з ЗЗК ризик защемлення капсули вищий, ніж при інших показаннях (кровотеча, ентеропатія із втратою білка, тощо). У малих дітей проблеми із заковтуванням капсули можуть потребувати ендоскопічного повторного заміщення капсули у дванадцятипалій кишці.^{160,163,164}

10.3. Лікування

10.3.1. Загальні положення

Медикаментозне лікування ХК у дітей просувається в сторону більш агресивного підходу при перших ознаках хвороби. У окремих пацієнтів повинні рано вводитись імуномодулятори, такі, як АЗА, для попередження прогресування хвороби.

Даних клінічних досліджень у дітей із ХК недостатньо, і рішення щодо лікування часто базується на екстраполяції із літературних даних, отриманих у дорослих. Однак впродовж останніх 5 років були проведені декілька якісних клінічних досліджень, що лягли в основу даної настанови. Первинне лікування ХК у дітей залежить від тяжкості захворювання та його розповсюдження.

10.3.2. Лікування для індукції ремісії

Положення ЕССО 10С

Як виключно ентеральне харчування (ЕХ), так і кортикостероїди ефективні для індукції ремісії незалежно від активності захворювання або його локалізації [EL1a, RGA]. Однак ЕХ має менше побічних ефектів та сприяє росту [EL2b RGB]. Елементна ентеральна суміш не більш ефективна порівняно із харчування полімерними сумішами [EL3, RG C].

Мета-аналіз 11 клінічних досліджень, у яких порівнювалась ефективність кортикостероїдів у порівнянні з лікуванням виключно ентеральним харчуванням (ЕХ) у 394 дітей з активною ХК показав, що обидва варіанти однаково ефективні (СШ 0,96, 95%ДІ 0,6 до 1,14).¹⁶⁵ Ці результати не підтверджуються недавнім оглядом Cochrane, що включав як дорослих, так і дітей, в якому зроблений висновок про те, що кортикостероїди були значно більш ефективні.¹⁶⁶ Однак у дітей ЕХ має значні переваги над кортикостероїдами через його сприятливий вплив на підвищення швидкості росту та зменшення запалення слизової оболонки.^{167–169} Виражені відмінності в ефективності ЕХ в дослідженнях у дорослих і дітей можуть бути пояснені підвищеною прихильністю до лікування у дітей з меншою частотою вибування із дослідження в групі ЕХ, що призводило до підвищених результатів при статистичному аналізі в усіх рандомізованих пацієнтів. ЕХ ефективне в індукції ремісії незалежно від локалізації захворювання, хоча існують дані про те, що діти із захворюванням товстої кишки демонструють кращу ефективність лікування, якщо також має місце залучення клубової кишки.¹⁷⁰ Для того, щоб припустити, що елементна (або олігомерна) суміш має більшу терапевтичну ефективність, ніж не-елементна (полімерна) суміш, даних недостатньо.¹⁷¹ Однак доповнення лише частини від щоденного споживання енергії менш ефективне для індукції ремісії, і для цієї мети не може бути рекомендовано.¹⁷²

Положення ЕССО 10D

Будесонід ефективний і йому віддають перевагу перед преднізолоном при ілеоцекальній ХК з активністю від легкої до помірної через значимо меншу кількість побічних ефектів [EL1b, RG A]. Роль будесоніду в лікуванні тяжкої або поширеної ХК не визначена.

Хоча більшість пацієнтів-дітей спочатку відповідають на лікування кортикостероїдами, пропорція тих, хто вступає в гістологічну ремісію, невідома.¹⁷³

Первинна резистентність до кортикостероїдів трапляється у 11–17% пацієнтів, і через рік після встановлення діагнозу 30% пацієнтів-дітей стають залежними від КС.^{174,175} У проспективних РКД ефект будесоніду був порівняльним із преднізолоном у пацієнтів із тонко-товстокишковою ХК з активністю від легкої до помірної.^{177–179} Хоча будесонід індукує меншу активність глюкокортикоїдів порівняно із преднізолоном,¹⁷⁶ залежних від КС побічних ефектів уникнути не вдається. Однак частота побічних ефектів, щодо якої повідомлялось у дослідженнях, з будесонідом нижча, ніж з преднізолоном.¹⁷⁹ Пригнічення наднирникової залози трапляється уже через тиждень після початку лікування будесонідом, особливо у дітей, молодших 12 років.¹⁸⁰

Положення ЕССО 10Е

Значення месалазину [EL2b, RG B], антибіотиків [EL4 RGD] та пробіотиків [EL4, RGC] для індукції ремісії у дітей з активною ХК неясне.

Дослідження, які б демонстрували терапевтичний ефект від месалазину, антибіотиків або пробіотиків для індукції ремісії у дітей/підлітків з активною ХК, відсутні. Однак антибіотики мають значення для лікування сепсису, пов'язаного із ХК, фістул з відтоком, абсцесів або надмірного розвитку мікрофлори.

10.3.3. Підтримуюча терапія

Положення ЕССО 10F

Преднізолон/преднізон [EL5, RG D] та будесонід [EL1a, RG B] **не мають** використовуватись в якості підтримуючої терапії ХК у дітей.

У недавньому огляді Cochrane та мета-аналізі повідомлялось про відсутність ефекту від будесоніду у підтриманні ремісії у дітей з ХК.¹⁸¹ Досліджень у дитячій популяції, де б вивчалось значення преднізолону/преднізону у підтриманні ремісії, немає, однак дослідження у дорослих показали, що тривале лікування кортикостероїдами не підтримує ремісію. Тому преднізолон та будесонід не мають використовуватись в якості підтримуючого лікування з позиції їх негативного впливу на ріст та мінералізацію кісток.

Положення ЕССО 10G

Значення месалазину в підтриманні ремісії при хворобі Крона у дітей не визначене [EL2b, RG B].

Значення месалазину в якості підтримуючого лікування неясне, тому що у дітей не було проведено жодних досліджень. Екстраполяція цих літературних даних, отриманих у дорослих, свідчить про те, що месалазин не має переваг порівняно із плацебо. Однак, в основному, через те, що він сприймається як препарат, що не має побічних ефектів, месалазин все ще часто використовується у дітей, які на початку мають симптоми легкого захворювання. Значення месалазину для профілактики колоректального раку у пацієнтів з довготерміноюв активною ХК товстої кишки забезпечується положеннями для дорослих, оскільки відсутні дослідження, релевантні для дітей/підлітків. В одиничному дослідженні, у якому вивчався

підтримуючий ефект пробіотика із *Lactobacillus rhamnosus*, штам GG у дітей із ХК, не було показано ніякої вигоди порівняно із плацебо у відстроченні рецидиву захворювання.¹⁸²

Положення ЕССО 10Н

Азатиоприн або меркаптопурин ефективний для підтримання ремісії [EL1b, RG A]. На час індукції ремісії кортикостероїдами або виключно ентеральним харчуванням необхідно розглянути ранній початок введення як частину режиму лікування у дітей з вперше виявленою тяжкою або розповсюдженою хворобою Крона [EL1b, RG A].

Положення ЕССО 10І

Метотрексат ефективний для підтримання ремісії у пацієнтів, що резистентні до азатиоприну/меркаптопурина, або мають їх непереносимість [EL2b, RG B].

Найбільш ефективними препаратами, що використовуються для підтримання ремісії, є тіопурини, азатиоприн (АЗА) та меркаптопурин (МП). Було показано, що раннє введення на час індукції ремісії призводить до значного подовження ремісії, а також до цінного ефекту – зниження потреби у кортикостероїдах.¹⁸³ Метотрексат є альтернативою для АЗА або МП, якщо існує непереносимість цих препаратів або вони неефективні, і у ретроспективних когортних серіях було показано, що він знижує потребу у кортикостероїдах.^{184–187} Існує одне ретроспективне одноцентрове когортне дослідження, що свідчить щодо ефективності талідоміду у пацієнтів, несприйнятливих до тіопурину у цій віковій групі, однак розвиток невропатії обмежує його використання у 25% пацієнтів.¹⁸⁸

10.3.4. Резистентне захворювання

Положення ЕССО 10J

Інфліксімаб ефективний в індукції ремісії у дітей із хворобою Крона від помірної до тяжкої форми, які резистентні до стандартної індукційної терапії або мають її непереносимість [EL2b, RGB]. Регулярні інфузії інфліксімабом можуть підтримувати ремісію у пацієнтів із початковою відповіддю на лікування [EL1b, RGA] і можуть бути ефективними для закриття фістул [EL4, RGC], хоча значна частина пацієнтів потребуватиме модифікації дози [EL4, RG C].

Не існувало рандомізованих досліджень, контрольованих плацебо, які б оцінювали ефективність ІФК в якості індукційного режиму у дітей/підлітків із ХК. Однак дані щодо переваг отримані із рандомізованого, зі сліпою дозою, відкритого дослідження,¹⁸⁹ відкритої групи індукції ремісій у дослідженні REACH,¹⁹⁰ а також ретроспективних серіях випадків.^{191–198} Дослідження REACH продемонструвало клінічну ефективність інфузій інфліксімабу протягом 8 тижнів в якості підтримуючої терапії у дітей із супутньою імунодепресією, що відповідали на індукційну терапію інфліксімабом.¹⁹⁰ Для підтримання довготермінової ремісії може бути потрібним підвищення дози або зменшення інтервалу між дозами.^{190,199,200} Підтримання за допомогою ІФК призводило до ефекту зниження потреби у КС,^{175,190,195} і до позитивного впливу на ріст.^{190,201,202} Кілька серій випадків свідчать про поліпшення у пацієнтів з хворобою з утворення фістул.^{193,197,203} Існують описи випадків ефекту від терапії альтернативними анти-ФНП агентами при ХК у дітей, та очікуються результати від поточних контрольованих досліджень.

Існують деякі свідчення про те, що супутня імунодепресивна терапія знижує імуногенність ІФК та підвищує його сироваткові концентрації у пацієнтів, які отримують епізодичну терапію.^{205,206} Однак існує значний підвищений ризик опортуністичних інфекцій у пацієнтів, які приймають множинну імунодепресивну терапію, і в описі випадку повідомляється про фатальну печінково-селезінкову Т-клітинну лімфому у пацієнтів, що отримували комбінацію АЗА та анти-ФНП терапії.^{207,208} Тому рішення про призначення додаткових імунодепресантів необхідно оговорювати з кожним окремим пацієнтом та його сім'єю.

Положення ЕССО 10K

Необхідно розглянути планову операцію у дітей із ХК, стійкою до консервативного лікування, особливо у дітей в перед-пубертатному або ранньому пубертатному віці із затримкою в рості та локалізованою ХК [EL4 RGC].

Хірургічне лікування показано при локалізованому (з утворенням стриктур) або резистентному до лікування ілео-цекальному захворюванню, і воно сприяє значному збільшенні швидкості росту.²⁰⁹ Треба розглядати раннє втручання за наявності відставання у рості, через те, що «вікно можливостей» може закритись з початком пубертатного віку.^{119,210–214}

10.4. Допоміжне лікування

Положення ЕССО 10L

Пацієнтам та їх сім'ям повинна бути надана психосоціальна допомога [EL4, RG C].

Доступні обмежені дані свідчать про те, що підлітки із ЗЗК більш пригнічені та занепокоєні через клінічно значні соціальні проблеми і мають значно гіршу якість життя, пов'язану із здоров'ям, аніж їх здорові ровесники.^{120–123} Тому треба приділяти спеціальну увагу психосоціальній допомозі дітям та підліткам із ХК, оскільки їх якість життя може поліпшитись, якщо вони будуть навчені справлятися зі своєю ситуацією.²¹⁵

Положення ЕССО 10M

При діагностиці та під час перебігу захворювання в динаміці фіксується статус харчування пацієнта, його ріст та пубертатний розвиток. Треба інтенсивно лікувати харчові дефіцити [EL3, RG B].

Затримка в рості являється унікальним ускладненням ЗЗК у дітей та потребує окремого ставлення. Затримка в рості викликана комбінацією недостатнього отримання калорій, підвищеними їх втратами і персистуючим запаленням. Коли дитина з ХК відстає у рості, її лікування її вважається неадекватним. У таких дітей лікування треба інтенсифікувати та забезпечити достатнє надходження калорій.^{119,172, 216}

У дітей з вперше діагностованою ХК часто відмічається низька мінеральна щільність кісток (МЩК).^{217–219} Фактори ризику низької МЩК наступні: активне запалення, недостатнє харчування та кортикостероїдна терапія.^{217,220–222} Дослідження, що підтримують регулярний моніторинг МЩК, виконані не були, однак треба зважати на моніторинг під час діагностики.^{117,118} Референтні дані щодо нормальної МЩК відносяться до дорослих людей віком від 25 років, так що треба шукати педіатричний референтний діапазон і ретельно інтерпретувати результати у відношенні до окремої особи та сім'ї; може бути необхідним провести коректування на вік кісток. Можуть бути корисними заходи, що призводять до підвищеного вмісту мінералів в кістках, включаючи відповідне харчування, вправи з підймання вагових навантажень та оптимальний контроль захворювання, включаючи імунодепресанти або біотерапію.^{217,218,222,223} Вплив звичайного додавання вітаміну Д та кальцію на МЩК неясний.^{223,224}

Положення ЕССО 10N

До лікування дітей із ХК треба залучати спеціалістів різного профілю у педіатричному гастроентерологічному центрі. [EL5, RGD]. Для підлітків із ХК

рекомендуються спеціальні клініки, що забезпечують оптимальне лікування [EL5, RG D].

Хоча в жодному дослідженні не оцінювалась проспективно цінність спеціалізованих клінік, існують дані про те, що діти, які спостерігаються у педіатричних центрах ЗЗК мають більше шансів отримати лікування харчуванням і менше шансів отримати КС терапію, аніж у не спеціалізованій клініці.²²⁵

10.5. Висновки

Повна оцінка ХК у дітей може бути зроблена при обстеженні

шляхом колоноілеоскопії, верхньої ендоскопії (обидві з множинними біопсіями) та візуалізації тонкої кишки. Терапією першої лінії для індукції ремісії у пацієнтів з клубовим/тонко-товстокишковим захворюванням має бути виключно ентеральне харчування, а не КС, через те, що перше має менше побічних ефектів і позитивний вплив на швидкість росту. Рання індукція імунодепресивного підтримуючого лікування зменшує частоту загострень і тому може мати значний ефект у зниженні потреби в КС. ІФК слід розглядати для пацієнтів, які мають резистентність до первинної індукційної терапії. Підтримуюча ІФК підходить для пацієнтів, у яких індукційна ІФК терапія виявилась ефективною, хоча для пацієнтів із локалізованим захворюванням також необхідно розглядати операцію. Важливо оцінювати і активно лікувати харчові дефіцити та порушення росту, а також зважати на психологічні розлади, що пов'язана із ХК. Група авторів Консенсусу вважає, що це найкраще досягається в рамках залучення спеціалістів різного прфлію у дитячій гастроентерологічній клініці, а також спеціалізованих клініках для підлітків.

11. Ведення вагітності при хворобі Крона

Принципові зміни по відношенню до Настанови ЕССО 2004

Медикаментозне лікування ХК вцілому має продовжуватись при вагітності, оскільки вигоди контрольованої хвороби перевершують ризики лікування [Положення 11F].

11.1. Фертильність при хворобі Крона

Положення ЕССО 11А

ХК, як вважається, не вражає фертильність, коли хвороба неактивна [EL3b, RG B]; однак активне захворювання призводить до її зниження [EL3b, RG B]. Пацієнти-жінки, які підлягають операції, мають ризик порушення функції труб [EL3b, RG B]. У пацієнтів-чоловіків ректальна ексцизія може призводити до імпотенції або проблем з еякуляцією; однак не існує порівняння з загальною популяцією [EL4, RG C]. Терапія сульфасалазином викликає безпліддя (зворотне) у пацієнтів-чоловіків через зміну якості сперми [EL3b, RG B].

Пацієнти із неактивною ХК такі ж фертильні, як і загальна популяція^{226–228} Пацієнти із ЗЗК мають менше дітей порівняно із загальною популяцією, однак, ймовірно, це відображає добровільне рішення про бездітність. Активна ХК зменшує фертильність кількома механізмами, що включають запалення, з залученням фалопієвих труб та яєчників, перианальне захворювання, що викликає диспареунію, а також через попереднє хірургічне втручання.^{228–231,232–240}

Лікування сульфасалазином (однак не іншою сполукою 5-АСК і не АЗА) викликає зворотне порушення рухливості та кількості сперми у пацієнтів-чоловіків. Даний ефект дозо-залежний і на нього не впливає добавка фолієвої кислоти.^{241–246} Припускається, що ІФК впливає на якість сперми, шляхом зменшення рухливості *in vitro* у малій групі пацієнтів, однак в одному дослідженні концентрація сперми збільшувалась після інфузії.²⁴⁷ Були опубліковані дані з безпеки застосування ІФК у жінок, що були запліднені чоловіками, які також отримували ІФК. У 10 вагітностях, що непрямо були експоновані до ІФК через партнера-чоловіка, сповіщалося лише про один викидень, і не було виявлено жодного вродженого дефекту розвитку.²⁴⁸

11.2. Вплив активності захворювання на перебіг та результат вагітності

Положення ЕССО 11В

Рекомендується перед заплідненням досягти клінічної ремісії. Для попередження ускладнень, загострення краще лікувати агресивно [EL3а, RG B]. ХК несе ризик передчасних пологів та малої ваги дитини при народженні [EL 1а, RG B]. Немає достовірних даних щодо материнської захворюваності та загибелі плоду під час операції.

Клінічна ремісія при заплідненні пов'язана з кращим результатом вагітності, хоча існують суперечливі повідомлення щодо впливу активності захворювання.^{229,230,249–254} У деяких дослідженнях, ХК, як виявилось, була сама по собі пов'язаною із підвищеною частотою втрати плоду, мертвонародженням, передчасними пологами, низькою вагою тіла та дефектами розвитку новонародженого.^{255,256} Однак при мета-аналізі впливу ЗЗК на вагітність - частота низької ваги тіла та передчасного народження була підвищеною, але частота мертвонародження та вроджених аномалій, підвищеною не була.²⁵⁷ Тому, загалом, ХК у матері не підвищує ризик вроджених аномалій у плоду. Нажаль, у більшості досліджень не повідомляється щодо зв'язку активності захворювання з небажаними результатами вагітності. Частота спонтанних абортів не збільшується у пацієток з ХК у порівнянні з нормальною фоновою популяцією.²⁵⁸ У випадку необхідності операції, смертність плоду дуже висока, при цьому частота абортів-мертвонароджень досягає аж 18%–40%. Показано ретельне акушерське та лікарське спостереження, особливо у третьому триместрі.^{226,259,260}

11.3. Вплив вагітності на перебіг ХК

Положення ECCO 11C

Якщо запліднення сталося в період безсимптомного захворювання, ризик загострення такий же, як і у не вагітних жінок [EL5, RG D]. Якщо запліднення сталося в період активного захворювання, дві третини матимуть постійну активність, і із них дві третини матимуть погіршення [EL3b, RG B]. Як клінічна активність, так і хірургічні втручання погіршуються під час вагітності та пологів [EL4, RG C]. Статус харчування також впливає на здатність до народження дітей [EL4, RG C].

Коли запліднення трапляється в період ремісії, близько третини пацієнок мають загострення під час вагітності,²⁵¹ що подібно до тих показників, що очікуються у не вагітних жінок з ХК в період часу, що дорівнює дев'яти місяцям. З іншого боку, якщо запліднення трапляється в період активного захворювання - дві третини мають постійну активність і із них ще дві третини матимуть погіршення.^{227,261,262} Це підкреслює важливість рекомендацій для пацієнтів щодо зачаття під час ремісії. Схоже, що вагітність впливає на загальний перебіг ЗЗК позитивно,^{263,264} оскільки зі збільшенням здатності мати дітей знижується потреба в хірургічному втручанні. Більш того, пацієнтки з попередньою вагітністю потребують меншої кількості резекцій і інтервал між операціями має тенденцію подовжуватись у порівнянні з жінками з ХК, які ніколи не народжували. Матері із ХК, як вважається, також мають нижчу частоту загострення впродовж років після вагітності у порівнянні з роками перед вагітністю, однак специфічні фактори, що можуть спотворювати результати, такі, як паління, не були вивчені або не були виключені із мульти-варіантного аналізу.²⁵⁸ Вагітність впливає на імунну систему, що може робити свій внесок у ці результати.²⁶⁵

11.4. Спосіб розродження

Положення ECCO 11E

Спосіб розродження першочергово має визначатись акушерською необхідністю та показаннями, однак у поєднанні з гастроентерологом та/або колоректальним хірургом. Пацієнтки з неускладненою ХК, без перианального захворювання або залучення до поцесу прямої кишки після оцінки, що виконується акушером, можуть народжувати вагінально [EL4, RG C]. При перианальному або ректальному захворюванні необхідно віддавати перевагу кесарському розтину [EL4, RG C]. Ілеоанальний анастомоз вважається показанням до кесарського розтину [EL4, RG C]. Пацієнтки з коло- або ілеостоєю можуть народжувати вагінально [EL4, RG C].

Спосіб розродження у першу чергу має диктуватись акушерською необхідністю, однак рішення треба поєднувати з висновком гастроентеролога та/або колоректального хірурга, для уникнення перианальних ускладнень. Кесарів розтин рекомендується у пацієнок з перианальним захворюванням або залученням до процесу прямої кишки. Хоча деякі клініцисти підтримують кесарів розтин для усіх пацієнтів із ХК, здається за доцільне дозволити вагінальне розрідження для жінок із безсимптомною або легкою формою захворювання, оскільки в літературі немає даних

на підтримку того чи іншого підходу.²⁶⁶ Ілеоанальний анастомоз (ІАА) у пацієнок з ХК є винятком, однак він вважається показанням до кесарського розтину.^{236, 267–271} Обґрунтуванням цього є те, що особа з ІАА має пограничну можливість регулювати екскреторні функції і вона набагато більше залежить від інтактної оптимальної функції сфінктеру для підтримки фекального тримання, аніж у пацієнта з інтактною прямою кишкою. Це екстраполюється щодо інформації про пацієнтів з ІАА з приводу виразкового коліту. Пацієнтки з коло-, ілеостомою або утримуючою ілеостомою можуть народжувати вагінально, однак якщо акушерський ризик збільшений з інших причин, має бути низький поріг для кесарського розтину. Треба уникати епізіотомії через повідомлення про високу частоту перианального залучення, хоча це краще, аніж неконтрольований розрив.²⁷² Недавнє опитування пацієнок з ЗЗК показало, що вони мають більше проблем із постійним фекальним нетриманням після вагінального розршення порівняно з групою контролю.²⁷³

11.5. Операція під час вагітності

Положення ЕССО 11F

Показання до операції у вагітних жінок з ХК ті ж самі, що і для не вагітних пацієнок: обструкція, перфорація, кровотеча та абсцес. У тяжко хворих пацієнок довготривала хвороба несе більший ризик для плоду, аніж хірургічне втручання [EL5, RG D].

Показання до операції у вагітних жінок з ХК включають обструкцію, перфорацію, кровотечу або абсцес, та вони не відрізняються від показань для не вагітних жінок.^{274–277} У тяжко хворих пацієнок довготривала хвороба несе більший ризик для плоду, аніж хірургічне втручання.²⁷⁴ Існує тільки декілька повідомлень про операцію при ХК.²⁷⁵ Процедури включали проктоколектомію, геміколектомію, сегментарну резекцію та ілеостому. Загалом, віддається перевага тимчасовій ілеостомі для зниження ризику післяопераційних ускладнень після первинного анастомозу²⁷⁷

11.6. Медикаментозне лікування під час вагітності

Положення ЕССО 11G

Загалом, під час вагітності необхідно продовжувати медикаментозне лікування ХК (окрім метотрексату), оскільки вигода перевершує ризики лікування.

Віддається перевага проактивній підтримці безсимптомного захворювання, і при консультуванні вагітних пацієнок із ХК треба ретельно зважити вигоду від лікування у порівнянні із ризиком загострення захворювання при припиненні медикаментозного лікування. Здається, що найбільшим ризиком для матері і плоду під час вагітності є активне захворювання, а не медикаментозна терапія, що використовується для його лікування. Загалом, фармакологічне лікування активного захворювання під час вагітності таке ж саме, як і лікування не вагітних жінок. Особливу увагу треба приділяти фолієвій кислоті, вітаміну В12 та дефіциту заліза. Ці показники необхідно коректувати у жінок з ХК, які хочуть завагітніти, оскільки потреба у цих вітамінах та мікроелементах зростає на ранніх термінах вагітності.

11.6.1. Аміносаліцилати під час вагітності

Сульфасалазин – це препарат з найдовшим послужним списком, що існує для ХК. Він безпечний під час вагітності та годування груддю.^{261,278–280} Було висловлено припущення щодо потенційної небезпеки розвитку жовтухи новонароджених через те, що препарат зв'язується з білками плазми, однак не було повідомлень про релевантність цього припущення у клінічній практиці [EL4, RG C].²⁸¹ Фолат важливий для розвитку нервової трубки плода під час вагітності, а сульфасалазин конкурує із його адсорбцією, тому рекомендується призначення фолату (приблизно, 2 мг/день). Також було доведено, що месалазин безпечний під час вагітності у дозах до 3 г/день,^{262, 282–286} однак безпека вищих доз залишається невизначеною [EL4, RG C]. Метааналізи виявляли або відсутність значного підвищення вроджених дефектів,²⁸⁷ або незначне їх ростання у новонароджених при лікуванні матері препаратами 5-АСК. Однак не вдалося визначити, чи цей ефект вторинний по відношенню до активного захворювання, чи до лікування.²⁵⁷ [EL1a, RG B].

11.6.2. Антибіотики під час вагітності

Найчастіше, в якості першої лінії терапії для перианальної ХК використовуються антибіотики метронідазол та ципрофлоксацин. Хоча метронідазол мутагенний у бактерій та канцерогенний для мишей після довготривалого використання, про це ніколи не повідомлялось для людей [EL1a, RG A].²⁸⁸ Метронідазол, загалом, більшістю акушер-гінекологів вважається безпечним після першого триместру, однак недавно отримані дані щодо його можливого зв'язку із передчасними пологами свідчать про те, що він має використовуватись із застереженням і лише тоді, коли немає іншої альтернативи.²⁸⁹

Два дослідження з фторхінолонами, якими більшість пацієнтів лікувались у першому триместрі, не змогли показати ніякого підвищеного ризику розвитку дефектів, спонтанних викиднів, передчасних пологів або малої ваги при народженні.^{290,291} [EL3b, RG B] Амоксацилін±клавуланова кислота також вважаються безпечними.^{292,293} Для мінімізації ризику під час вагітності має бути призначений найкоротший із можливих курсів лікування антибіотиками. Під час вагітності необхідно уникати прийому тетрациклінів та сульфонамідів. Тетрацикліни можуть викликати затримку розвитку скелету плоду та знебарвити зуби. Сульфонаміди конкурують з метаболізмом фолієвої кислоти і являються тератогенними у тварин, у яких розвивається вовча паща, та збільшується смертність [EL4, RG C].²⁹⁴

11.6.3. Кортикостероїди під час вагітності

Кортикостероїди проходять через плацентарний бар'єр, однак швидко перетворюються на менш активні метаболіти плацентарною 11-гідроксигеназою, що призводить до низьких концентрацій у фетальній крові. Преднізон та преднізолон метаболізуються швидше, ніж альтернативні сполуки. При метааналізі був продемонстрований тільки незначно підвищений ризик (СШ 3,0, 95%ДІ 1,08–8,54) дефекту вовчої пащі після експозиції до кортикостероїдів під час вагітності.²⁹⁵ Також були описані передчасні пологи.²⁹⁶ У людини більше не було знайдено ніякого підвищеного ризику вроджених дефектів [EL3b, RG B].^{261,297} Клізми та свічки до третього триместру вважаються прийнятними [EL5, RG D].²⁹⁸

11.6.4. Будесонід під час вагітності

Не було повідомлень про дослідження безпеки будесоніду у вагітних жінок із ЗЗК. Дана сполука має виражений печінковий передсистемний метаболізм і дослідження із прийомом будесоніду свідчать про те, що препарат безпечний в усіх перевірених дозах (набагато менших, ніж звичайна доза при ЗЗК) [EL3b, RG B].^{299,300} Результат вагітностей у 8 матерів, які отримували будесонід у дозі від 6 до 9 мг/день з приводу ХК, виявився неускладненим.³⁰¹ У тварин було показано, що токсичні дози будесоніду проявляються як тератогенну, так і ембріотоксичну дію [EL4, RG C].³⁰²

11.6.5. Тіопурини під час вагітності

Більшість досвіду із застосування АЗА та МП під час вагітності отримано з літератури з трансплантології та ревматології. АЗА у цих популяцій вважається безпечним, не було послідовних повідомлень щодо аномалій фертильності, передчасні пологи або вроджені дефекти.³⁰³⁻³⁰⁵ [EL3b, RG B] Позначення «D» Агентства з продовольства та ліків США (FDA) однак, базується на епізодичних повідомленнях про високу частоту абортів.^{306,307} [EL4, RG C] Дослідження на тваринах, що отримували дози, еквівалентні 1,5 мг/кг для МП та 2,5 мг/кг для АЗА, показали ризик низької ваги при народженні, однак дози до 10 разів більші у тварин були пов'язані із підвищеним ризиком вроджених дефектів, передчасних пологів, низької ваги при народженні та хромосомних аномалій [EL3b, RG C].^{308,309} При ЗЗК у дослідженні зі спостереження вагітностей під час лікування АЗА або МП повідомлялось про нормальні пологи і відсутність надлишкової частоти передчасних пологів, вроджених аномалій або інфекцій у новонароджених дітей [EL3b, RG B].³¹⁰⁻³¹³ В одному із досліджень, що використовувало Національні Данські реєстри та бази даних, було зроблено припущення, що із 20 вагітностей, що мали експозицію до АЗА або МП (9 вагітностей у жінок з активним палінням) частота передчасних пологів,²⁹⁶ низька вага при народженні і вроджені аномалії були вищими у порівнянні з контрольною групою, однак можливо не були адекватно оцінені фактори, що можуть спотворювати результати, такі, як активність захворювання. Проспективне рандомізоване дослідження, що натеper опубліковане у вигляді реферату, показало, що результат у вагітних жінок, яких лікували тіопуринами, був подібний до такого у загальній популяції.³¹⁴ Дослідження 50 вагітностей, де чоловіки використовували МП за три місяці до запліднення, показало більшу частоту ускладнень, пов'язаних із вагітністю [EL3b, RG C].³¹⁵ У висновку: хоча АЗА та МП мають позначення «D» від FDA, результати екстрапольовані від даних на тваринах, і дослідження у людини свідчать про те, що тіопурини безпечні та добре переносяться під час вагітності.

11.6.6. Циклоспорин під час вагітності

Як і з іншими імунодепресантами, більшість даних про ЦсА при вагітності отримано із літератури з трансплантології та ревматології [EL4, 1a, 3b, RG C, A, B].^{303,316-318} Повідомлялось про більш високу частоту передчасних пологів і меншу вагу тіла при народженні у дітей, що народились від матерів, які приймали ЦсА, хоча рівні виживання були високими. В описаних дев'яти вагітностях у пацієток з виразковим колітом, експонованих до ЦсА, жодного впливу не було продемонстровано у 3 випадках пологів, низьку ваги при народженні спостерігали у 2

випадках, трапився один спонтанний аборт, в одному випадку була підозра на плацентарну недостатність (у дитини розвинувся інтрацеребральний крововилив і синдром гострої дихальної недостатності) і у двох випадках дані про результат вагітності отримані не були.^{252, 319} В недавньому звіт від французької групи GETAID описаний результат ще 8 вагітностей у матерів, яких лікували ЦсА, з приводу тяжкого виразкового коліту. Був відмічений один випадок мертвонародження та двоє передчасних пологів, однак вроджених аномалій не було [EL4, RG C].³²⁰ Стосовно використання ЦсА у вагітних жінок з ХК дані відсутні.

11.6.7. Такролімус під час вагітності

В літературі з трансплантації повідомляється про явну безпеку [EL3b, RG B].³²¹ Передчасні пологи були більш частими, однак не було знайдено вроджених дефектів, низької ваги при народженні та ускладнень у новонароджених.

11.6.8. Метотрексат під час вагітності

Дослідження на тваринах показали, що МТТ має як канцерогенний, так і ембріотоксичний ефект, що призводить до пошкодження хромосом та викиднів [EL4, RG C],^{303,304} хоча траплялись і вагітності без будь-яких ускладнень.

МТТ протипоказаний під час вагітності [EL4, 3b, RG C, B].^{304, 322} Якщо несподівано трапилось запліднення, необхідно обговорити можливість терапевтичного аборту, однак його проведення не обов'язкове [EL5, RG D].³²³ У такому випадку майбутніх матерів потрібно попередити про негайне припинення прийому МТТ та вживання високих доз фолатного заміщення.³²³ [EL5, RG D] Внутрішньоклітинні метаболіти МТТ, поліглутамати метотрексату, мають довгий період пів-життя і для того, щоб досягти рівноважної концентрації або повністю його вивести, вимагається близько шести тижнів. Таким чином, жінки повинні припинити прийом МТТ принаймні, за шість тижнів до запліднення. Те ж саме мають зробити майбутні батьки, щоб дати можливість сперматозоїдам повернутись до норми. [EL5, RG D].

11.6.9. Анти-ФНП терапія під час вагітності

11.6.9.1. Інфліксимаб. Під час вагітності трапляється плацентарне проникнення ІФК, хоча досі невідомо, чи це викликає утворення антитіл у дитини.³²⁴ У двох статтях повідомлялось про заплановане використання інфліксимабу у 92 вагітностях. Не було виявлено значимого збільшення мертвонародження, ектопічних вагітностей, спонтанних абортів та низької ваги. У 2 вагітностях трапились вроджені аномалії, хоча це може мати відношення до основного підвищеного ризику для жінок із ЗЗК [EL4, RGC].^{325,326}

11.6.9.2. Адалімумаб. АДА повинен мати таку ж швидкість планцентарного перенесення, що і ІФК. Існують описи випадків, що задокументували успішне використання АДА для лікування ХК під час вагітності, включаючи один випадок, де пацієнтка отримувала щотижневу дозу під час вагітності – загалом 38 доз.³²⁷⁻³²⁹ Організація з інформування спеціалістів з тератології (ОІСТ) повідомляє щодо 33 жінок, залучених до проспективного дослідження АДА під час вагітності, та щодо 89-

ти вагітних жінок додатково залучених до реєстру та експонованих до адаліумабу. Частота спонтанних абортів (4/33, 12,1%) та мертвородження (0/29) була подібною до контролю захворювання (3/54, 5,6%) і загальної популяції (2/50, 4,0%). Частота вроджених дефектів (2/29, 6,9%) та передчасних пологів також була в очікуваному діапазоні контролю без захворювання (2/43, 4,7%).³³⁰ Результати експозиції до анти-ФНП терапії у новонароджених невідомі. Пацієнти та лікарі мають усвідомлювати експозицію *in utero* і найкраще уникати лікування в останньому триместрі вагітності з тим, щоб попередити циркуляцію антитіл до анти-ФНП терапії у новонародженого, через те, що IgG1 антитіла проникають через плацентарний бар'єр в кінці другого та впродовж третього триместру. Пацієнти та партнери повинні бути повністю поінформовані щодо потенційних ризиків. Не було опубліковано ніяких даних стосовно використання цертолізумабу пеголу під час вагітності у жінок, хоча дані щодо тварин та теоретичні міркування свідчать, що пегільована молекула (Fab' фрагмент) не здатна проникати через плаценту.

11.6.10. Талідомід під час вагітності

Талідомід протипоказаний під час вагітності. Використання цього агенту було пов'язано із вираженими аномаліями людського плоду, включаючи не тільки кінцівки (фокомелія), але також вуха та очі. Доповідалось про аномалії нервової трубки, дуоденальні фістули та гемангіоми [EL4, RG C].³³¹ Повідомлялось щодо рівнів смертності новонароджених, що складала 40%.³³² [EL4, RG C].

11.6.11. Симптоматична терапія хвороби Крона при вагітності

11.6.11.1. Протиблювотні засоби. Метоклопрамід безпечний і не було жодних повідомлень про дефекти плоду з цим препаратом [EL4, RG C].³³³ Вітамін B6, що використовується як протиблювотний засіб, знижує нудоту під час вагітності без тератогенного ефекту [EL2b, RG B].³³⁴ Також повідомлялось про безпеку ондансетрону [EL3b, RG B].³³⁵

11.6.11.2. Антациди та інгібітори протонної помпи (ППП). Антациди безпечні під час вагітності, як сукральфат. Антагоністи H₂ рецептору вважаються безпечними [EL2b, RG B].³³⁶ Хоча не було виявлено тератогенної дії ППП у людини, вона була виявлена у дослідженнях на тваринах [EL3b, RG B].³³⁷ При наявності показань до використання вони мають призначатись із застереженням під час вагітності.

11.6.11.3. Болетамуючі засоби. Було показано, що аспірин викликає подовження строку вагітності, передчасні пологи, подовження переймів та більшу втрату крові під час переймів та пологів [EL4, RG C].³³⁸ Нестероїдні протизапальні засоби (НСПЗЗ) адекватно не вивчались і вони не рекомендуються. Кодеїн вважається безпечним [EL5, RG D].³³⁹

11.6.11.4. Протидіарейні агенти. Холестирамін має здатність зв'язувати аніони і він ефективний при контролі діареї, особливо у пацієнтів із захворюванням клубової кишки або після резекції, і у тих, хто має холестаза вагітних. Лоперамід, ймовірно, має вважатись безпечним, хоча в окремій групі пацієнтів сповіщалося про вроджені дефекти [EL4, RG C].³⁴⁰ Діфеноксилат має використовуватись з пересторогою.

Коментар робочої групи в Україні показання до застосування лікарських засобів з міжнародними непатентованими назвами Метоклопрамід, Ондансетрон та Лоперамід визначені у інструкції для медичного застосування, затвердженій МОЗ України. Станом на 01.12.2015 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою Діфеноксилат в Україні не зареєстрований.

11.7. Медикаментозне лікування під час грудного вигодовування

З цієї проблеми недостатньо інформації і порада базується на епізодах або невеликих дослідженнях, де проводилось вимірювання концентрацій метаболітів у грудному молоці або у новонародженого.³⁴¹ Сульфасалазін безпечний для годування груддю. Сульфапіридинова функціональна група в мінімальних кількостях абсорбується і виділяється в молоко, однак відношення молоко/сироватка є низьким [EL4, RG C].²⁸¹

Безпека месалазіну була підтверджена в проспективних дослідженнях [EL4,3b, RG C, B].^{282,283,286} Оскільки метронідазол та ципрофлоксацин проникають у молоко, вони, звичайно, не вважаються такими, що иожуть призначатися в період грудного вигодовування.^{342,343} Преднізон та преднізолон у низьких концентраціях з'являються в людському грудному молоці. Для мінімізації експозиції можна рекомендувати 4-годинну перерву після орального прийому [EL 4, RG C].^{321,344}

Метаболіти АЗА/МП у грудному молоці не виявляються або виявляються в мінімальних кількостях (наномолярні концентрації 6-метил меркаптопурину та тіосечової кислоти).³⁴⁵⁻³⁴⁸ Метаболіти не виявили у декількох досліджених немовлят, так що прийнятно за можливе грудне вигодовування та продовження прийому АЗА/МП. ІФК не виявляється в грудному молоці, так що він може вважатись прийнятним. Як і з усіма іншими препаратами, така можливість має бути ретельно обговорена індивідуально з кожною пацієнткою.

12. Хвороба Крона та психосоматика

12.1. Вступ

У той час, як психосоціальні фактори при ХК вважаються важливими, все ще існують протиріччя стосовно їх ролі. Це може призводити до непослідовності у клінічній практиці. Біопсихосоціальна модель несе переваги над біомедичною моделлю,³⁴⁸ оскільки вона охоплює комплекс біологічних та психосоціальних взаємодій, що пояснюють захворювання або його впливи. Увага до психосоціальних факторів, що пов'язані із ХК, може впливати не тільки на психосоціальне благополуччя та якість життя, а також на саму активність захворювання.

12.2. Психосоціальні фактори

Положення ЕССО 12А

Психологічні розлади, скоріш, є наслідком, а не причиною ХК, і не характерною її особливістю. Рівень психологічного дистресу корелює із тяжкістю захворювання

та прогнозує якість життя, що пов'язана із здоров'ям. Його вплив на перебіг захворювання залишається суперечливим [EL1b, 2b та 3b, RG B].

Положення ЕССО 12В

Зв'язок між психологічними факторами та етіологією ХК не доведений [EL3b, 4, RG D] і вплив психологічних факторів на перебіг захворювання суперечливий [EL1b, 2b, RG B].

Пацієнти з ХК, як правило, мають злегка підвищену частоту (до 50%) психологічних розладів та нижчу якість життя порівняно з пацієнтами з ВК або іншими хронічними захворюваннями.^{349–355} Психосоціальні наслідки хвороби стають більш значущими із погіршенням стану пацієнта.^{354,356–361} Дослідження, що вивчали вплив психологічних факторів на розвиток ХК, дуже обмежені,^{353,360,361} проте існують свідчення, що діти та підлітки із ЗЗК складають популяцію високого ризику розвитку психіатричного розладу.³⁶¹ За даними декількох авторів вважається, що психологічні фактори мають помірний вплив на перебіг захворювання.^{362–364,366,368} Однак інші дослідження не підтвердили будь-якого впливу психологічних факторів на перебіг ХК.³⁶⁵

12.3. Психологічні фактори, що впливають на перебіг хвороби Крона

Положення ЕССО 12С

Залишається неясним, чи стресові ситуації в житті сприяють загостренню ХК [EL1b, 2b, RG B] Більшість пацієнтів вважає, що стрес має вплив на їх хворобу [EL2c, 3, RG C].

Проспективні дослідження свідчать про те, що пацієнти з депресивним настроєм та пов'язаного з цим неспокоєм мають більший ризик подальшої активності захворювання.^{361–364} Для ХК, на відміну від виразкового коліту, при проспективних дослідженнях отримані суперечливі результати стосовно впливу стресу або (одиночної) важливої життєвої події на активність захворювання.^{360,367–372} У найкращому на сьогодні дослідженні 704 пацієнти із ЗЗК (62% із ХК) в Манітобі проспективно спостерігались протягом року. Майже половина пацієнтів мали загострення, і при мультиваріантному аналізі тільки сприйняття стресу (як документувалось щоквартально з допомогою валідизованого опитувальника) було пов'язано із загостренням.³⁶¹ До теперішнього часу точний внесок стресових факторів у перебіг хвороби Крона не був доведений.

12.4. Відносини лікар-пацієнт, інформація та лікарська робота

Положення ЕССО 12D

При регулярних візитах у клінічній практиці необхідно приймати до уваги психосоціальні наслідки та пов'язану зі здоров'ям якість життя пацієнтів. У персональній бесіді необхідно надавати індивідуальну інформацію та пояснення стосовно хвороби, її перебігу. Загальний стан можна покращити шляхом поєднання здатності до самоконтролю та консультацій, орієнтованих на пацієнта [EL1b, 3b, RG B].

Сприйняття здоров'я впливає на відчуття захворювання.³⁵³ Підвищене усвідомлення лікарем того факту, що пацієнт в стані психологічного дистресу має труднощі з переробкою клінічно значимої інформації, може призвести до покращення спілкування лікар-пацієнт.^{372, 373} Важливо інформувати пацієнтів щодо їхнього стану через індивідуальні бесіди у поєднанні із емоційною підтримкою.³⁷⁴ Це трапляється тому, що чим нижчий рівень інформованості, тим вищий рівень занепокоєності.³⁷⁵ Настанови з уміння керувати собою та сконцентровані на пацієнтах консультації покращують контроль захворювання пацієнтами.^{376,377} Однак надання одних лише буклетів, як вважається, не буде корисним і може навіть погіршити якість життя, пов'язану із здоров'ям, у пацієнтів, які відвідують високоспеціалізовані центри.³⁷⁸ Програми освіти пацієнтів, як вважається, мають дуже обмежений вплив на перебіг хвороби або на психологічно-емоційну реакцію пацієнтів, або не мають його взагалі.^{379,380} Майже усі експерти Консенсусу були переконані в тому, що гарні відносини лікар-пацієнт корисні психологічно і приймають до уваги психосоціальні фактори при діагностиці та лікуванні.³⁸¹ Більшість експертів у спеціалізованих центрах у своїй сфері мають можливість надання комплексної соматичної та психологічної допомоги пацієнтам.

12.5. Оцінка якості життя, пов'язаної із здоров'ям, психологічний дистрес та надання комплексної психологічної підтримки

Положення ЕССО 12Е

Лікарі повинні оцінити психосоціальний статус пацієнта і вимагати надання додаткової психологічної допомоги і, якщо це показано, рекомендувати психотерапію. У центрах ЗЗК має надаватись комплексна психосоматична допомога [EL2b, RG B].

Положення ЕССО 12F

Пацієнтів слід інформувати щодо наявності об'єднань пацієнтів [EL 5, RG D].

Для оцінки якості життя було показано, що два специфічних для ЗЗК опитувальника мали чутливість, надійність, відповідальність та цінність для використання у клінічних дослідженнях: Опитувальник запального захворювання кишечника (ОЗЗК) та Бальна форма проблем пацієнта із запальним захворюванням кишечника (БФППЗ).^{382,383,257,353,384} Виявлення та лікування психологічного дистресу

має потенціал покращення пов'язаної із здоров'ям якості життя пацієнта.³⁵⁰ Для оцінки потреби у психологічній допомозі при хронічних захворюваннях зараз доступний валідизований опитувальник, що розроблявся і засновувався на запальному захворюванні кишечника.³⁸⁵ Більшість експертів відчувають можливість рекомендувати психотерапію при обговоренні з пацієнтами. З цього положення дослідження відсутні, однак цей клінічний досвід відповідає досвіду учасників Конференції з Консенсусу Німецького товариства розладів травлення та метаболічних порушень у лікуванні ХК,^{386,387} а також досвіду з ВК. Оскільки стратегії, що мають на меті покращення соціальної підтримки, можуть сприятливо впливати і на психологічний дистрес.³⁸⁸ Треба приймати до уваги навчання гастроентерологів з включенням психосоціальних факторів до клінічної практики.

12.6. Психотерапевтичні втручання

Положення ЕССО 12G

Психотерапевтичні втручання показані у випадку психологічних розладів, таких, як депресія, відчуття неспокою, погіршена якість життя з психологічним дистресом, а також недостатня адаптація для того, щоб справлятися з хворобою [EL1b, 2b, 3b, RG B].

12.6.1. Психотерапія

Психотерапія має позитивний вплив, в основному, на психологічні сторони захворювання, такі, як психологічне благополуччя, здатність переносити хворобу та психологічний дистрес,^{389–391} але також на кількість днів, проведених у лікарні та днів непрацездатності з причини захворювання.³⁹² Сам по собі діагноз «хвороба Крона» недостатній для того, щоб рекомендувати психотерапію. Психотерапевтичні втручання у пацієнтів без психологічного розладу демонструють невелику користь або її відсутність.^{393–396} В одному дослідженні, де поєднувались пацієнти з ХК та ВК, був продемонстрований вплив психотерапії на активність захворювання.³⁹¹ Однак це дослідження показало гетерогенність в рандомізації групи лікування та контрольної групи, так що результати не були включені до доказових рекомендацій.

12.6.2. Вибір психотерапевтичних методів та фармацевтичних засобів

Положення ЕССО 12H

Вибір психотерапевтичного методу залежить від психологічного розладу і його найкраще робити спеціалістам (психотерапевту, спеціалісту з психосоматичної медицини, психіатру). Психо-фармацевтичні препарати повинні призначатись для визначених показань [EL5, RG D].

Не існує даних щодо того, що перевага має надаватись одному особливому психотерапевтичному методу. Вправи на релаксацію дуже корисні, оскільки, з одного

боку, їх легко вивчити і виконувати, а з іншого - завдяки їх доведеній ефективності.^{388,389,95} Є перевагою, якщо психотерапевт має досвід у лікуванні пацієнтів із ХЗЗК та працює у тісному контакті з гастроентерологом пацієнта. Також не було виконано спеціальних досліджень з використання окремих психофармацевтичних препаратів при ХК. Незважаючи на це, більшість експертів вважають, що існують клінічні ситуації, при яких можуть бути рекомендовані фармацевтичні препарати, швидше для лікування психологічного дистресу, пов'язаного із ХК, ніж активності захворювання.

13. Позакишкові прояви хвороби Крона

Принципові зміни по відношенню до Настанови ЕССО 2004

Артропатія пов'язана із ХК належить до спондилартриту. Ефективність анти-ФНП терапії аксіальної артропатії, що стійка до НСПЗЗ, або фізіотерапії твердо встановлена [Положення 13 А та В]. Гангренозна піодермія першочергово лікується системними кортикостероїдами, або інгібіторами кальциневрину, або інфліксимабом [Положення 13Е].

13.1. Вступ

Позакишкові прояви (ПКП) поширені при ХК та виявляються у 35% пацієнтів.^{397,398} Детальні проспективні дослідження, що використовують адекватні критерії є рідкістю. Більшість повідомлень ретроспективні і спираються на огляд файлів пацієнтів. Наявність одного ПКП, як вважається, створює схильність до інших. Деякі ПКП пов'язані у часі із активністю ХК, у той час як інші, у більшості випадків, мають незалежний перебіг. Периферичний артрит, нодозна еритема, оральні афтозні виразки та епісклерит відносяться до першої групи, в той час, як гангренозна піодермія, увеїт, аксіальна артропатія та первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) є характеристиками останньої. Для тих ПКП, що тісно пов'язані із активністю ХК, лікування може іти паралельно до лікування основного захворювання. Лікування інших ПКП, проводиться у кожному конкретному випадку, оскільки відсутні рандомізовані контрольовані дослідження. Даний документ концентрується на більш частих ПКП, для яких існують, принаймні, деякі дані, що піддаються обчисленню, і не включає системні наслідки тяжкої ХК, такі як дефіцит заліза або недостатнє харчування.

Положення ЕССО 13А

Артропатія, пов'язана з ХК, відноситься до спондилартриту і включає аксіальну артропатію [EL2b, RG B]. Діагностика не аксіального артрити та артропатії, пов'язаної із ЗЗК, проводиться на основі клінічних обґрунтувань, що базуються на характерних ознаках та виключенні інших специфічних форм артрити [EL3b, RG C]. Тип I залучає кілька великих суглобів під час загострення ЗЗК, у той час, як тип II – багатосуглобовий, уражає більшу кількість периферичних суглобів незалежно від активності ЗЗК [EL 2b, RG B]. Аксіальний артрит, включаючи сакроілеїт та анкілозивний спондиліт, діагностується методом традиційного

ревматологічного обґрунтування, і воно підтримується характерними радіологічними змінами, при цьому магніто-резонансна візуалізація являється найбільш чутливою [EL2b, RG B]. Хоча при аксіальному артриті, пов'язаному із ХК, існує надлишок HLA B-27, але він не має діагностичної цінності [EL2b, RG B].

13.2. Артропатія

13.2.1. Периферична артропатія

Оксфордська група розділила периферичну артропатію на I та II типи, однак тільки I тип пов'язаний із активністю кишкового захворювання.^{399, 400}

I тип залучає кілька суглобів і вражає лише великі суглоби (в основному, ті, що несуть навантаження), включаючи гомілковоступневі, колінні, кульшові, зап'ясткові та, інколи, ліктьові та плечові. Звичайно, задіяні менше п'яти суглобів. Артрит гострий, самообмежений (скоріше, тижні, аніж місяці) і, як правило, асиметричний. Така артропатія спостерігається у 4–17% пацієнтів з ХК.^{399, 400}

II тип – це багатосуглобовий артрит, що в основному, вражає малі суглоби руки, однак не залежить від активності ХК, і він спостерігається у 2,5% пацієнтів з ХК.³⁹⁹ Діагноз артриту ставиться клінічно у випадку наявності болючих опухлих суглобів (синовіїт). Диференційна діагностика включає остеоартроз, ревматоїдний артрит та артрит, пов'язаний із системними захворюваннями сполучної тканини, таким як вовчак. Його необхідно диференціювати з артралгією (може ускладнювати відміну кортикостероїдів), остеонекрозом також пов'язаним із кортикостероїдами, та пов'язаним із інфліксимабом вовчако-подібним синдромом.⁴⁰¹

13.2.2. Аксіальна артропатія

Аксіальна артропатія включає сакроілеїт та спондиліт. Незалежно від наявності запального болю в спині, ізольований сакроілеїт був виявлений радіографічно у 25–50% пацієнтів з ХК.^{400, 402–404} Діагностика анкілозивного спондиліту (АС) відповідно до модифікованих Римських критеріїв включає хронічний запальний біль у спині (вночі та в стані спокою, що зменшується при навантаженні),⁴⁰⁵ вранішню скутість, обмежену гнучкість спини та на більш пізніх стадіях – зменшення розширення грудної клітки. Рентгенограми демонструють сакроілеїт, синдесмофіти та проліферацію кістки, що перетворюється на анкілоз («вузлуватий хребет»). У той час, як КТ більш чутливий метод для виявлення структурних аномалій, ніж проста радіографія, на тепер золотим стандартом є магніто-резонансна візуалізація через її здатність демонструвати запалення до того, як виникло ураження кістки.^{406, 407} Загальна розповсюдженість АС при ЗЗК знаходиться в діапазоні від 4 до 10%.^{400, 404} HLA-B27 виявляється у 25–75% пацієнтів з ХК і анкілозивним спондилітом, однак лише у 7–15% пацієнтів із ізольованим сакроілеїтом.^{400, 403, 408, 409} HLA-B27-позитивні пацієнти, як вважається, мають ризик розвитку АС.⁴⁰⁹ Аксіальна артропатія не залежить від мутацій CARD15.^{404, 410}

13.2.3. Лікування артропатії, пов'язаних із хворобою Крона

Положення ЕССО 13В

У випадку периферичного артрити існує загальна підтримка думки щодо використання у короткотривалому лікуванні нестероїдних протизапальних засобів, локальних ін'єкцій кортикостероїдів та фізіотерапії [EL4, RG D]. Наголос повинен бути зроблений на основне захворювання - хворобу Крона [EL2c, RG C]. Сульфасалазин має значення при персистуючому периферичному артриті [EL1a, RG B]. При аксіальній артропатії аргументи схиляються на користь інтенсивної фізіотерапії [EL2a, RG B], аргументи пов'язані зі НСПЗЗ сильніші, однак з міркувань безпеки їх краще уникати при довгостроковому лікуванні [EL1b, RG C]. Сульфасалазин [EL1a], метотрексат [EL1b] та азатіоприн, загалом, неефективні або слабо ефективні. Ефективність анти-ФНП терапії для пацієнтів з анкілозивним спондилітом та хворобою Крона, що має непереносимість НСПЗЗ або резистентність до них, добре встановлена [EL1b, RG B].

Рекомендації щодо лікування артропатії, пов'язаної із ЗЗК, базуються на дослідженнях спондилоартропатії, в основному, анкілозивного спондиліту. В літературі немає жодного проспективного контрольованого дослідження у пацієнтів із ЗЗК. Опубліковані тільки невеликі відкриті дослідження та описи випадків.⁴¹¹⁻⁴¹⁴ При периферичному артриті наголос необхідно робити на лікуванні основного захворювання – ХК, включаючи кортикостероїди, імуномодулятори та агенти анти-ФНП терапії за необхідності. Симптоматичне полегшення може бути отримано в результаті відпочинку та фізіотерапії. Також існує занепокоєння, що НСПЗЗ можуть посилити основне захворювання – ХК,⁴¹⁵⁻⁴¹⁷ цей ризик вважається малим, особливо якщо препарати призначати в малій дозі і на короткий час.⁴¹⁸ Використання інгібіторів ЦОГ-2, таких, як еторикоксиб та целекоксиб, видається більш безпечним з меншим ризиком загострення захворювання порівняно з традиційними НСПЗЗ.^{419,420} Повідомлялось про сприятливий ефект сульфасалазину на артропатії великого суглобу.^{421,422} Кілька великих досліджень і деякі контрольовані клінічні випробування продемонстрували виражений ефект ІФК на периферичний артрит.⁴²³

Лікування аксіальної артропатії при ХК базується на даних від анкілозивного спондиліту. Воно має включати інтенсивну фізіотерапію. НСПЗЗ являється основним стандартом медикаментозного лікування і воно рекомендується як терапія першої лінії при АС. Однак довготермінове лікування великими дозами НСПЗЗ, загалом, не рекомендується у пацієнтів із ХК. Вплив кортикостероїдів описаний мало. Можна розглянути місцеві ін'єкції кортикостероїдів. Сульфасалазин, метотрексат та азатіоприн вважаються неефективними або слабо ефективними при АС із аксіальними симптомами.⁴²⁴ Пацієнтам з активним АС, які резистентні або не переносять НСПЗЗ, рекомендуються засоби анти-ФНП терапії. Ефективність та безпека ІФК та АДА при анкілозивному спондиліті зараз добре встановлена.^{423,425-430} Етанерцепт не рекомендується через відсутність ефекту при ХК і зв'язком із раптовим загостренням ЗЗК,⁴³⁰ ймовірно пов'язаним із малою дозою.

13.3. Метаболічне кісткове захворювання

Низька кісткова маса та остеопороз часто зустрічаються як у чоловіків, так і у жінок – пацієнтів з ХК (20%–50%). Фактори, що сприяють цьому, включають хронічне запалення, лікування кортикостероїдами, поширене захворювання тонкої кишки або резекцію, вік, паління, низьку фізичну активність та харчові дефіцити.⁴³¹ Діагноз остеопорозу ставиться краще за все шляхом оцінки Т-балів $< -2,5$ на кістковому денсисометрії за допомогою DEXA-сканування (двофотонна рентгенівська абсорбціометрія) у пацієнтів старших за 50 років, а у пацієнтів молодше 50 років «низька кісткова маса» визначається за кількістю Z-балів $< 2,0$ [EL1a, RG A].

Точність та відтворюваність ультразвукового дослідження та кількісної КТ недостатня для повторних клінічних вимірювань.⁴³² DEXA-сканування найкраще виконується в усіх пацієнтів з постійно активною ХК, у тих, хто повторно експонується до кортикостероїдів та у пацієнтів з довготривалим перебігом хвороби. Наявність остеопорозу ідентифікує пацієнтів, які мають підвищений ризик переломів, та повинні отримувати лікування [EL2b, RGB]. Наявність остеопорозу – це один (але не єдиний) фактор ризику переломів хребта та довгих трубчатих кісток. У недавніх дослідженнях переломи хребта були задокументовані у пацієнтів із нормальною та зниженою щільністю кісткової тканини, що протирічить концепції щодо того, що остеопороз є основним фактором ризику переломів хребта у молодих пацієнтів з ЗЗК.^{433–435} Найкращий прогнозуючий фактор - це попередній перелом хребта. Тому існує потреба в проспективних дослідженнях у молодих пацієнтів і пацієнтів в передменопаузі із ЗЗК для встановлення надійного інструменту оцінки – як зразок індексу FRAX для жінок в постменопаузі.⁴³⁶

Положення ECCO 13C

Пацієнти, які отримують кортикостероїдну терапію або ті, які мають знижену щільність кісткової тканини, мають отримувати додатково кальцій та вітамін D [EL2b, RG B]. Також корисні ізотонічні вправи [EL2B, RG B] або припинення паління [EL2b, RG B]. Пацієнти із встановленими переломами мають лікуватись бісфосфонатами [EL2b, RG B]. Ефективність первинної профілактики бісфосфонатами не була продемонстрована у пацієнтів із ХК. Традиційне заміщення гормонів у жінок в постменопаузі не рекомендується через ризик побічних ефектів. Чоловіки з низьким рівнем тестостерону можуть мати користь від його терапевтичного введення [EL3b, RG C].

Лікування кальцієм 500–1000 мг/день та вітаміном D (800–1000 МО/день) підвищує щільність кісток у пацієнтів з ЗЗК.⁴³¹ Цінність кальцію та вітаміну D у попередженні переломів не було продемонстровано у пацієнтів з ЗЗК, однак це є важливим при остеопорозі індукованому менопаузою або прийомом кортикостероїдів.⁴³⁷ Різноманітні бісфосфонати підвищують щільність кісток у пацієнтів з хворобою Крона (див. огляд).⁴³¹ Попередження переломів бісфосфонатами було чітко продемонстровано у жіноку в постменопаузі та при стероїд-індукованому остеопорозі, однак не у молодих пацієнтів з ХК. Тому загальна рекомендація лікування бісфосфонатами на основі зниженої щільності кісткової тканини неможлива.

У окремих пацієнтів з низькою щільністю кісток та додатковими факторами ризику треба переглянути лікування. Пацієнтів з хронічним активним захворюванням необхідно лікувати відповідно до настанов з імунодепресивної терапії (азатиоприн, антитіла до ФНП альфа) з тим, щоб уникнути довготривалого лікування кортикостероїдами та загальної запальної активності. Було показано, що значна частина пацієнтів з хворобою Крона здатна нормалізувати свою щільність кісток через 3 роки перебування у стабільній ремісії.⁴³⁸ Дію більш нових препаратів типу теріпаратиду, ранелату стронцію або рекомбінантного остеопротегерину необхідно спостерігати у пацієнтів з хворобою Крона до того, як їх використання можна буде рекомендувати.

Коментар робочої групи: станом на 01.12.2015 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою Теріпаратид в Україні не зареєстровані.

13.4. Шкірні прояви

Положення ЕССО 13D

Діагностика шкірних проявів ЗЗК проводиться на основі клінічних обґрунтувань, що базуються на характерних ознаках та (до деякої міри) виключенні інших специфічних форм шкірних розладів; в атипових випадках корисною може виявитись біопсія [EL3b, RG C].

Положення ЕССО 13E

Лікування нодозної еритеми звичайно базується на лікуванні основного захворювання - хвороби Крона. Звичайно необхідне введення системних кортикостероїдів [EL4, RG D]. Гангренозна піодермія спочатку лікується системними кортикостероїдами, інгібіторами кальциневрину [EL4, RG D] або інфліксимабом [EL1b, RG C].

13.4.1. Нодозна еритема (НЕ)

Нодозна еритема - звичайно легко розпізнається. Вона характеризується рельєфними, болючими, червоними або фіолетовими підшкірними вузликами 1–5 см в діаметрі. НЕ, як правило, поражає розгинальні поверхні кінцівок, особливо в передніх зонах великої гомілкової кістки, та, утворюється в періоди активності ХК. Зазвичай, можна твердо встановити клінічний діагноз, і біопсія призначається не завжди. Якщо виконується біопсія, гістологія виявляє неспецифічний фокальний целюліт^{439,440} В недавніх публікаціях розповсюдженість НЕ при, відповідно, ЗЗК та ХК знаходилась в діапазоні від 4,2 до 7,5%, і, як вважається, при ХК вища, ніж при ВК.^{441–443,442} Диференційна діагностика включає метастатичну НЕ, що може з'явитись в будь-якій ділянці як одиничний вузлик або множинні вузлики, бляшки, виразки або фіолетові перифолікулярні папули, гістологія яких включає нетворожисті грануломи.⁴⁴⁴ Через те, що НЕ тісно пов'язана із активністю захворювання,

незважаючи на генетичний зв'язок,⁴⁴⁵ лікування базується на лікуванні ХК, що лежить в основі. Звичайно необхідне введення системних кортикостероїдів. У випадках резистентності або за наявності частих рецидивів можуть бути додані імуномодулятори з азатіоприном та/або інфліксімабом,⁴⁴⁶ однак дуже рідко ці заходи стосуються виключно потреби в лікуванні НЕ.

13.4.2. Гангренозна піодермія (ГП)

Ураженню шкіри часто передують травми у даному місці – цей механізм називається патергія.⁴⁴⁷ ГП може з'явитись в будь-якому місці, включаючи геніталії, однак найрозповсюдженіші місця знаходяться на гомілці або на ділянках що прилягають до стопи. Спочатку вона набуває форми одиничних або множинних еритематозних папул або пустул, однак подальший некроз дерми призводить до розвитку глибоких поритих виразок, що містять гнійний матеріал, стерильний при культивуванні, якщо лише не трапляється вторинного інфікування рани. У недавніх публікаціях у 0,6–2,1% пацієнтів з ХК розвинулась ГП.^{441,442 448} ГП може розвиватись паралельно з активністю основного захворювання - ХК, або мати перебіг незалежний від неї. ГП являється діагнозом виключення, і її можна помилково діагностувати у значному проценті випадків.⁴⁴⁹ Гістопатологічні знахідки являються неспецифічними, однак біопсія може допомогти виключити інші шкірні розлади.

Терапевтичною ціллю має бути швидке загоєння, через те, що ГП може бути шкірним розладом, що підриває здоров'я. Не існує даних щодо різної ефективності лікувальних стратегій для ГП у пацієнтів із ЗЗК та у пацієнтів з захворюванням, відмінним від ЗЗК. Імунодепресія являється основним стандартом лікування. Найчастіше вживаними препаратами з найкращим клінічним досвідом є системні кортикостероїди та циклоспорин. Кортикостероїди вважаються лікуванням першої лінії, для резистентних випадків резервуються внутрішньовенний циклоспорин та такролімус.^{450–452} Однак інфліксімаб змінив лікування ГП у пацієнтів з ХК. Його ефективність вперше була показана у невеликих дослідженнях випадків.^{453,454} Найбільшим дослідженням з лікування ГП за допомогою ІФК було багатоцентрове, рандомізоване дослідження з контролем плацебо у 30 пацієнтів, включаючи 19 пацієнтів із ЗЗК.⁴⁵⁵ ІФК 5 мг/кг або плацебо давали на тиждень 0. На тиждень 2 (основний критерій ефективності) у значно більшій кількості пацієнтів у групі ІФК покращився стан у порівнянні із плацебо (46% проти 6%, $p=0,025$). На тиждень 2 суб'єктам з обох груп пропонували відкритий ІФК. Загалом, ІФК отримали 29 пацієнтів, більшість із них продемонструвала сприятливу клінічну ефективність лікування: відповідь на лікування 69%, ремісія 31% на тиждень 6. Частота відповіді на лікування були вищою за 90% у пацієнтів з короткою тривалістю ГП (<12 тижнів) і у менш, ніж 50% тих, у кого захворювання існувало більше 3 місяців. До теперішнього часу жодне дослідження не порівнювало ефективність різних імунодепресивних препаратів. Якщо неможливо досягти швидкої відповіді на лікування кортикостероїдами, необхідно розглянути ІФК. У пацієнтів з перистомальною ГП закриття стоми може призводити до розсмоктування уражень ГП.⁴⁵⁶ Альтернативою є такролімус місцево, однак рекомендується консультація спеціаліста.

13.4.3. Синдром Світа

Синдром Світа характеризується болючими червоними запальними вузликами або папулами, що звичайно поражають верхні кінцівки, обличчя або шию.⁴⁵⁷ Він лише недавно був визнаний як позакишковий прояв ЗЗК.^{458,459} Синдром Світа є частиною гострих нейтрофільних дерматозів, що включають гангренозну піодермію, однак відрізняється за виглядом та гістологічними характеристиками. Існує значна схильність до нього у жінок та пацієнтів із залученням товстої кишки та іншими позакишковими проявами. Висип, в основному, пов'язаний із активним захворюванням. Повідомлялось про ефективність системних кортикостероїдів.

13.5. Офтальмологічні прояви

Положення ЕССО 13F

Діагноз простого епісклериту залежить від виключення більш загрозливих характеристик увеїту. Коли це неможливо, варто направити пацієнта до офтальмолога за клінічним висновком та дослідженням за допомогою щільової лампи [EL4, RG D]. Епісклерит може не вимагати специфічного лікування, однак він звичайно відповідає на місцеві кортикостероїди [EL4, RG D]. Увеїт лікується кортикостероїдами та може потребувати використання як місцевих, так і системних способів введення [EL3b, RG C]. Імуномодуюча терапія вважається корисною у випадках резистентності [EL4, RG D].

Увеїт та епісклерит є найбільш поширеними офтальмологічними проявами ЗЗК. Епісклерит може бути безболісним, та виражатися лише гіперемованою склерою та кон'юнктивою, однак також може спостерігатись свербіж та відчуття печіння.⁴⁶⁰ Увеїт трапляється рідше, однак потенційно має більш тяжкі наслідки. У випадку поєднання із ХК, він часто двосторонній, безсимптомний на початку та погано піддається лікуванню.⁴⁶⁰ Пацієнти скаржаться на біль в очах, нечіткість зображення, фотофобію та головні болі. Можливість прогресування зі втратою зору повинна спонукати до невідкладного направлення до офтальмолога. Дослідження зі щільовою лампою підтвердить діагноз та дозволить провести розмежування між переднім та заднім увеїтом. Епісклерит може бути самообмеженим, однак добре реагує на топічні кортикостероїди, прості анальгетики разом із лікуванням основного захворювання - хвороби Крона.⁴⁶⁰ Увеїт спонукає до направлення до офтальмолога та невідкладного лікування, оскільки є загроза втрати зору. Лікування звичайно складається як з топічних, так і з системних кортикостероїдів.⁴⁶⁰ Азатиоприн, метотрексат та інфліксімаб – повідомлялось про цінність кожного із них у резистентних випадках.

13.6. Захворювання печінки та жовчних шляхів

Положення ЕССО 13G

Діагностика розладів печінки та жовчних шляхів, пов'язаних із ХК, проходить згідно стандартних шляхів дослідження, в основі якого лежать печінкові проби, і включає ультразвукове сканування та серологію для ідентифікації специфічних аутоімунних або інфекційних причин [EL2a, RG B]. Магніто-резонансна холангіографія зараз вважається діагностичним тестом першої лінії для первинного склерозивного холангіту [EL2a, RG B]. Первинний склерозивний холангіт суттєво підвищує ризик як колоректальної так і холангіокарциноми, [EL1a, RG A].

Підвищені значення печінкових проб при ЗЗК зустрічаються часто, хоча вони більше пов'язані із захворюванням печінки та жовчних шляхів при ВК, аніж при ХК, та пов'язані з невеликим, проте значимим погіршенням прогнозу для життя [EL2b, RG C]. Первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) менш розповсюджений, ніж при ВК, проте він являє собою найважливіший стан, що відносно специфічний до основного захворювання – ЗЗК. Однак також домінують перихолангіт, стеатоз, хронічний гепатит, цироз та утворення жовчних каменів. На додаток, значна кількість препаратів, що використовуються для лікування ХК, можуть викликати гепатотоксичність.

У більшості випадків патологічний стан буде виявлений, швидше, за аномальними функціональними печінковими пробами при звичайному скринінгу, аніж за симптомами та ознаками захворювання печінки. Домінуючий зростаючий профіль печінкових ферментів або наявність біліарних симптомів будуть спонукати до проведення ультразвукової оцінки, що може виявити жовчнокам'яну хворобу, стеатоз або неприкритий цироз; менш часто виявляється аномальна характеристика потоку, що дозволяє припустити ПСХ. Якщо ультразвукове сканування в межах норми та серологічні тести на інше первинне захворювання печінки негативні, тоді вірогідність ПСХ значно підвищується. Звичайним діагностичним тестом є магніто-резонансна холангіографія (МРХГ), що показує характерні риси змінених жовчних протоків, з зонами як звуження, так і розширення.^{461,462}

Якщо результати МРХГ у межах норми, то більш безпечно і, ймовірно, більш ефективно (за умови захворювання, в основному, малих жовчних протоків) виконати біопсію печінки, аніж діагностичну ендоскопічну ретроградну холангіографію (ЕРХГ) для підтвердження потенційного діагнозу.^{462,463} ПСХ являється основним фактором ризику холангіосаркоми та раку товстого кишечника, однак це ускладнення менш поширене у пацієнтів з ХК, ніж при ВК.⁴⁶³

Положення ЕССО 13Н

ПСХ, як виявляється, відповідає на урсодезоксихолеву кислоту (урсодіол), що поліпшує печінкові проби [EL1b, RG B], та може у дозі 20 мг/кг покращувати прогноз [EL2a, RG C], і, можливо, знижує ризик раку товстої кишки у цих пацієнтів [EL2a, RG C]. ЕРХГ може бути використана для лікування домінуючих стриктур шляхом розширення та/або шунтування [EL4, RG C]. Прогресуюча хвороба печінки може потребувати трансплантації [EL2a, RG B].

Урсодезоксихолева кислота (урсодіол) була швидко адаптована для лікування ПСХ як тільки була продемонстрована ефективність у зниженні рівня печінкових ферментів,⁴⁶⁴ однак потрібний був деякий час для отримання переконливих даних для початку отримання дійсної користі від дози у 20 мг/кг/день по відношенню до гістологічної прогресії.⁴⁶⁵ Додавання кортикостероїдів вивчалось при отриманні суперечливих результатів. Урсодіол також може знижувати ризик раку товстої кишки.⁴⁶⁶ Такролімус викликав швидке зменшення печінкових ферментів, однак не показав жодного гістологічного покращення.⁴⁶⁷ ЕРХГ в окремих випадках може все ще бути потрібною для підтвердження діагнозу ПСХ, однак вона також має значення в лікуванні доміантних біліарних стриктур.⁴⁶³ При розвинутій хворобі з печінковою недостатністю альтернативи трансплантації печінки не існує.⁴⁶³

13.7. Венозна тромбоемболія

Положення ЕССО 13І

В усіх госпіталізованих пацієнтів з ХК необхідно зважати на антитромботичну профілактику [EL5, RG D]. Лікування венозної тромбоемболії при ЗЗК має відповідати встановленим варіантам антитромботичної терапії [EL 1a, RG A], беручи до уваги потенційно підвищений ризик кровотечі [EL5, RG D].

Пацієнти із ЗЗК мають підвищений ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ), що являє собою важливу причину захворюваності та смертності.^{468–471} Розповсюдженість ВТЕ при ЗЗК у клінічних дослідженнях знаходиться в діапазоні між 1,2 та 6,7%.^{469–472} Дослідження, що базується на популяції, та дослідження типу «випадок-контроль» виявили, що пацієнти із ЗЗК мають у 3,5 рази більший ризик порівняно із загальною популяцією та нормальними суб'єктами.^{468,469} Найбільш розповсюдженими проявами є тромбози глибоких вен (ТГВ) ноги та легеневі емболи (ЛЕ), однак були описані незвичайні локалізації ВТЕ, такі, як цереброваскулярні, портальні, мезентеріальні та ретинальні вени. Причина для підвищеного ризику повністю не зрозуміла. Найбільш вірогідними видаються набуті фактори ризику і багато гемостатичних проявів протікають паралельно до запальної активності.⁴⁷² Так, більшість ВТЕ відбуваються під час активної фази ЗЗК.⁴⁶⁹ Пацієнтів із ХК необхідно інформувати щодо факторів тромботичного ризику, таких, як використання оральних контрацептивів та подорож на великі відстані. Діагностика ВТЕ не розглядається далі в деталях і вона має відповідати міжнародним настановам, що базуються на підходящих техніках візуалізації.^{473,474} Найбільш широко використовувані дослідження – це УЗД та венографія для діагностики ТГВ і вентиляційно-перфузійне сканування та мультidetекторна спіральна аксіальна комп'ютерна томографія для діагностики ЛЕ.

Основний стандарт лікування ТГВ та ЛЕ – це антикоагулянтна терапія і вона має відповідати міжнародним настановам.^{475,476} Вигода від антикоагулянтного лікування не залежить від діагнозу ХК. У пацієнтів із гострим ТГВ та/або ЛЕ антикоагулянтна терапія має продовжуватись, якщо це можливо, принаймні, 3 місяці з використанням низькомолекулярного або нефракціонованого гепарину, або фондапаринуксу для початкового лікування, з наступним призначенням антагоністів вітаміну К. Особливо треба розглядати довготривале лікування у пацієнтів з другою неспровокованою венозною тромбоемболією. Ризик ускладнення у вигляді кровотечі

у пацієнтів із ЗЗК порівняно з пацієнтами без ЗЗК не встановлений. Може трапитись велика шлунково-кишкова кровотеча, але це трапляється рідко. Мета-аналіз оцінював використання гепарину для лікування ВК, був включений до 8 рандомізованих контрольованих досліджень.⁴⁷⁷ У 6 із 268 пацієнтів в групі гепарину повідомлялось про підвищення частоти ректальної кровотечі: тільки 3 із них довелось вивести із дослідження, включаючи одного пацієнта, що потребував невідкладної операції. Для ХК будь-які еквівалентні дані відсутні.

Госпіталізація з приводу гострого ускладнення захворювання незалежно пов'язана із 8-кратним підвищенням ризиком ВТЕ.⁴⁷⁸ Цей ризик може бути знижений шляхом антикоагулянтної профілактики низькомолекулярним гепарином, нефракціонованим гепарином або фондапаринуксом.^{478, 479} Кількість пацієнтів із ЗЗК, що були включені до дослідження, була занадто мала, щоб зробити будь-які достатні висновки щодо ефективності антикоагулянтної профілактики конкретно при ЗЗК.^{480, 481} Однак госпіталізовані пацієнти із ЗЗК мають вищий рівень ВТЕ, ніж госпіталізовані пацієнти без ЗЗК, і надмірну смертність від ВТЕ, пов'язану з віком та супутніми захворюваннями.^{470,471} Госпіталізованим пацієнтам з гострим тяжким або з фульмінантним захворюванням, а також пацієнтам з активною ХК з утворенням фістул найбільш доречно проводити антикоагулянтну профілактику низькомолекулярним гепарином, нефракціонованим гепарином або фондапаринуксом, особливо у разі довготривалої мімобілізації.^{469,471,479–481} Антикоагулянтна профілактика після абдомінальної операції має проводитись відповідно до встановлених настанов.⁴⁷⁸ Специфічні фактори ризику ВТЕ, що не відносяться до ЗЗК, можуть також підвищувати ризик. Таким чином, пацієнти із ХК мають бути поінформовані щодо факторів ризику для ВТЕ, такі як використання оральних контрацептивів або подорожі на великі відстані.

13.8. Захворювання серця та легенів

Захворювання серця має вважатись не лише рідкісним явищем, але, як правило, субклінічним [EL 2–3]. Лікування захворювань серця, пов'язаних із ЗЗК, залежить від його специфіки. Пацієнта має оглядати кардіолог. Легеневе захворювання являє собою найрідкіснійший позакишковий прояв ЗЗК, однак, здається, що його істинна розповсюдженість невідома. Респіраторні симптоми можуть бути присутніми у > 50% пацієнтів із ЗЗК [EL3], однак вони часто легкі, приписуються палінню, або ігноруються. Препарати, включаючи сульфасалазін, месалазін та метотрексат, можуть викликати пневмоніт. Респіраторні симптоми у пацієнтів, що отримують анти-ФНП терапію, ніколи не можна ігнорувати, через те, що вони можуть вказувати на серйозну опортуністичну інфекцію. Лікування респіраторного захворювання, пов'язаного із ЗЗК, залежить від конкретних його характеристик. Операція на товстій кишці може загострювати попереднє захворювання дихальних шляхів [EL3].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease Definitions and diagnosis, European Crohn's and Colitis Organisation 2009.

1. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between the north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690–7.
2. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl 5):V1–V16.
3. Stange EF, Schreiber S, Fölsch UR, von Herbay A, Schölmerich J, Hoffmann J, et al. Diagnostik und Therapie des M. Crohn-Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 2003;41:19–68.
4. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* Mar 2006(Suppl 1):i16–35.
5. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i1–i15.
6. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 1984;74:979–83.
7. Anonymous, Centre for Evidence Based Medicine, Oxford. Levels of evidence and grades of recommendation. [http:// www.cebm.net/levels_of_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).
8. Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology*
9. Irvine EJ. Assessing outcomes in clinical trials. In: Satsangi J, Sutherland LR, editors. *Inflammatory bowel diseases*. London: Churchill Livingstone; 2003. p. 319–33.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:512–30.
11. Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, Farruggia P, Tragnone A, Lanfranchi GA. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986;91:1490–4.
12. Brignola C, Iannone P, Pasquali S, Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al. Placebo-controlled trial of oral 5-ASA in relapse prevention of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:29–32.
13. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasilias E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with antitumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761–9.
14. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541–9.
15. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63.

16. Caprilli R, Andreoli A, Capurso L, Corrao G, D'Albasio G, Gioieni A, et al & Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid; Asacol) for the prevention of post-operative recurrence of CD. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:35–43.
17. Simrén M, Axelsson J, Gillberg, Abrahamsson H, Svedlund J, Björnsson ES. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol* 2002;97:389–96.
18. Loftus Jr EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126(6):1504–17.
19. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126(6):1518–32.
20. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116(6):1461–3.
21. Burgmann T, Clara I, Graff L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis—how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(5): 614–20.
22. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, Targan SR, et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95 (12):3458–62.
23. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9(4):353–9.
24. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull Jr RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68(4 Pt 1):627–35.
25. Schwartz DA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122(4):875–80.
26. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A): 5–36.
27. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease—'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol* 1978;31 (6):567–77.
28. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124(1):40–6.
29. Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002;51(1):21–5.
30. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130(6):1588–94.
31. Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Lichtenberger C, et al. An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(11):1371–80.
32. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982;12(4):351–9.

33. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, Moodie SJ, Risley P, Theodossi A, et al. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(4):409–12.
34. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(5):661–5.
35. Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C, Shlien RD, Fabry TL, Gumaste VV. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990;12(6):643–6.
36. D'Inca R, Dal PE, Di LV, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22(4):429–37.
37. Gaya DR, Lyon TD, Duncan A, Neilly JB, Han S, Howell J, et al. Faecal calprotectin in the assessment of Crohn's disease activity. *QJM* 2005;98(6):435–41.
38. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000;47(4):506–13.
39. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119(1):15–22.
40. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lysterly D, et al. Faecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003;98(6):1309–14.
41. de Jong NS, Leach ST, Day AS. Faecal S100A12: a novel noninvasive marker in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(7):566–72.
42. Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A, et al. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut* 2007;56(12):1706–13.
43. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(8):775–8.
44. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem* 2006;52(2):171–81.
45. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101(10):2410–22.
46. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, Picorjnell Y, Nebel J, Wrobel I, et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(10):1105–11.
47. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, Pierik M, Joossens S, Dotan N, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut* 2007;56(10):1394–403.
48. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55(3): 426–31.
49. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*

50. Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998;93(2): 201–6.
51. Cherian S, Singh P. Is routine ileoscopy useful? An observational study of procedure times, diagnostic yield, and learning curve. *Am J Gastroenterol* 2004;99(12):2324–9.
52. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):947–53.
53. Nahon S, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A, Bitoun A, Panis Y, Valleur P, et al. Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. *Am J Gastroenterol* 2002;97(12):3102–7.
54. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl 5):V1–V16.
55. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: metaanalysis of prospective studies. *Radiology* 2008;247(1):64–79.
56. Horsthuis K, Stokkers PC, Stoker J. Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities. *Abdom Imaging* 2008;33(4):407–16.
57. Marshall JK, Cawdron R, Zealley I, Riddell RH, Somers S, Irvine EJ. Prospective comparison of small bowel meal with pneumocolon versus ileo-colonoscopy for the diagnosis of ileal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99(7):1321–9.
58. Tillack C, Seiderer J, Brand S, Göke B, Reiser MF, Schaefer C, et al. Correlation of magnetic resonance enteroclysis (MRE) and wireless capsule endoscopy (CE) in the diagnosis of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14 (9):1219–28.
59. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasar El Yagi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49(6):777–82.
60. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* 2005;236(1):95–101.
61. Koh DM, Miao Y, Chinn RJ, Amin Z, Zeegen R, Westaby D, et al. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177(6):1325–32.
62. Wold PB, Fletcher JG, Johnson CD, Sandborn WJ. Assessment of small bowel Crohn disease: noninvasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopy—feasibility study. *Radiology* 2003;229(1):275–81.
63. Gourtsoyiannis NC, Grammatikakis J, Papamastorakis G, Koutroumabakis J, Prassopoulos P, Rousomoustakaki M, et al. Imaging of small intestinal Crohn's disease: comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis. *Eur Radiol* 2006;16(9):1915–25.
64. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in Crohn disease. *Gut* 2009.
65. Albert JG, Martiny F, Krummenerl A, Stock K, Lesske J, Göbel CM, et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut* 2005;54 (12):1721–7.

66. Sailer J, Peloschek P, Schober E, Schima W, Reinisch W, Vogelsang H, et al. Diagnostic value of CT enteroclysis compared with conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185(6):1575–81.
67. Schmidt S, Lepori D, Meuwly JY, Duvoisin B, Meuli R, Michetti P, et al. Prospective comparison of MR enteroclysis with multidetector spiral-CT enteroclysis: interobserver agreement and sensitivity by means of "sign-by-sign" correlation. *Eur Radiol* 2003;13(6):1303–11.
68. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357(22): 2277–84.
69. Negaard A, Paulsen V, Sandvik L, Berstad AE, Borthne A, Try K, et al. A prospective randomized comparison between two MRI studies of the small bowel in Crohn's disease, the oral contrast method and MR enteroclysis. *Eur Radiol* 2007;17(9):2294–301.
70. Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, Caruso A, Palmieri G, et al. Wireless capsule endoscopy and small intestine contrast ultrasonography in recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(10):1256–65.
71. Martinez MJ, Ripollés T, Paredes JM, Blanc E, Marti-Bonmati L. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom Imaging* 2009;34(2):141–8.
72. Rapaccini GL, Pompili M, Orefice R, Covino M, Riccardi L, Cedrone A, et al. Contrast-enhanced power doppler of the intestinal wall in the evaluation of patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(2):188–94.
73. Sans M, Fuster D, Llach J, Lomena F, Bordas JM, Herranz R, et al. Optimization of technetium-99m-HMPAO leukocyte scintigraphy in evaluation of active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2000;45(9):1828–35.
74. Ajaj WM, Lauenstein TC, Pelster G, Gerken G, Ruehm SG, Debatin JF, et al. Magnetic resonance colonography for the detection of inflammatory diseases of the large bowel: quantifying the inflammatory activity. *Gut* 2005;54(2): 257–63.
75. Dinter DJ, Chakraborty A, Brade J, Back W, Neff KW, Singer MV, et al. Endoscopy and magnetic resonance imaging in patients with Crohn's disease: a retrospective single-centre comparative study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(2):207–16.
76. Langhorst J, Kuhle CA, Ajaj W, Nüfer M, Barkhausen J, Michalsen A, et al. MR colonography without bowel purgation for the assessment of inflammatory bowel diseases: diagnostic accuracy and patient acceptance. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13 (8):1001–8.
77. Ota Y, Matsui T, Ono H, Uno H, Mataka H, Tsuda S, et al. Value of virtual computed tomographic colonography for Crohn's colitis: comparison with endoscopy and barium enema. *Abdom Imaging* 2003;28(6):778–83.
78. Tarjan Z, Zagoni T, Györke T, Mester A, Karlinger K, Mako EK. Spiral CT colonography in inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000;35(3):193–8.
79. Bru C, Sans M, Defelitto MM, Gilabert R, Fuster D, Llach J, et al. Hydrocolonic sonography for evaluating inflammatory bowel disease. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177(1):99–105.
80. Voderholzer WA, Beinhold J, Rogalla P, Murrer S, Schachschal G, Lochs H, et al. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005;54(3):369–73.
81. Seiderer J, Herrmann K, Diepolder H, Schoenberg SO, Wagner AC, Göke B, et al. Double-balloon enteroscopy versus magnetic resonance enteroclysis in diagnosing suspected small-bowel Crohn's disease: results of a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(11):1376–85.

82. Hara AK, Leighton JA, Heigh RI, Sharma VK, Silva AC, De Petris G, et al. Crohn disease of the small bowel: preliminary comparison among CT enterography, capsule endoscopy, small-bowel follow-through, and ileoscopy. *Radiology* 2006;238(1):128–34.
83. Schreyer AG, Geissler A, Albrich H, Schölmerich J, Feuerbach S, Rogler G, et al. Abdominal MRI after enteroclysis or with oral contrast in patients with suspected or proven Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(6):491–7.
84. Maccioni F, Bruni A, Viscido A, Colaiacomo MC, Cocco A, Montesani C, et al. MR imaging in patients with Crohn disease: value of T2- versus T1-weighted gadolinium-enhanced MR sequences with use of an oral superparamagnetic contrast agent. *Radiology* 2006;238(2):517–30.
85. Parente F, Maconi G, Bollani S, Anderloni A, Sampietro G, Cristaldi M, et al. Bowel ultrasound in assessment of Crohn's disease and detection of related small bowel strictures: a prospective comparative study versus x ray and intraoperative findings. *Gut* 2002;50(4):490–5.
86. Chiorean MV, Sandrasegaran K, Saxena R, Maglinte DD, Nakeeb A, Johnson CS. Correlation of CT enteroclysis with surgical pathology in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102 (11):2541–50.
87. Esteban JM, Aleixandre A, Hurtado MJ, Maldonado L, Mora FJ, Nogués E. Contrast-enhanced power Doppler ultrasound in the diagnosis and follow-up of inflammatory abdominal masses in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(3): 253–9.
88. Kratzer W, von Tirpitz C, Mason R, Reinshagen M, Adler G, Möller P, et al. Contrast-enhanced power Doppler sonography of the intestinal wall in the differentiation of hypervascularized and hypovascularized intestinal obstructions in patients with Crohn's disease. *J Ultrasound Med* 2002;21(2):149–57.
89. Spalinger J, Patriquin H, Miron MC, Marx G, Herzog D, Dubois J, et al. Doppler US in patients with crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology* 2000;217(3):787–91.
90. Masselli G, Casciani E, Poletini E, Lanciotti S, Bertini L, Gualdi G. Assessment of Crohn's disease in the small bowel: Prospective comparison of magnetic resonance enteroclysis with conventional enteroclysis. *Eur Radiol* 2006;16(12):2817–27.
91. Herrmann KA, Michaely HJ, Seiderer J, Ochsenkuehn T, Reiser MF, Schoenberg SO. The "star-sign" in magnetic resonance enteroclysis: a characteristic finding of internal fistulae in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(2):239–41.
92. Herrmann KA, Michaely HJ, Zech CJ, Seiderer J, Reiser MF, Schoenberg SO. Internal fistulas in Crohn disease: magnetic resonance enteroclysis. *Abdom Imaging* 2006;31(6):675–87.
93. Gasche C, Moser G, Turetschek K, Schober E, Moeschi P, Oberhuber G. Transabdominal bowel sonography for the detection of intestinal complications in Crohn's disease. *Gut* 1999;44(1):112–7.
94. Maconi G, Sampietro GM, Parente F, Pompili G, Russo A, Cristaldi M, et al. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intraabdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study. *Am J Gastroenterol* 2003;98(7):1545–55.
95. Rutgeerts P, Onette E, Vantrappen G, Geboes K, Broeckaert L, Talloen L. Crohn's disease of the stomach and duodenum: A clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. *Endoscopy* 1980;12(6):288–94.
96. Wagtmans MJ, van Hogezaand RA, Griffioen G, Verspaget HW, Lamers CB. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Neth J Med* 1997;50(2):S2–S7.

97. Witte AM, Veenendaal RA, van Hogezaand RA, Verspaget HW, Lamers CB. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: the value of endoscopic examination. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998;100-5:100–5.
98. Chong AK, Taylor A, Miller A, Hennessy O, Connell W, Desmond P. Capsule endoscopy vs. push enteroscopy and enteroclysis in suspected small-bowel Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2005;61(2):255–61.
99. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, Foschia F, Mutignani M, Perri V, et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002;123(4):999–1005.
100. Eliakim R, Suissa A, Yassin K, Katz D, Fischer D. Wireless capsule video endoscopy compared to barium follow-through and computerised tomography in patients with suspected Crohn's disease—final report. *Dig Liver Dis* 2004;36(8):519–22.
101. Fireman Z, Mahajna E, Broide E, Shapiro M, Fich L, Sternberg A, et al. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003;52(3):390–2.
102. Golder SK, Schreyer AG, Endlicher E, Feuerbach S, Schölmerich J, Kullmann F, et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2006;21(2):97–104.
103. Mow WS, Lo SK, Targan SR, Dubinsky MC, Treyzon L, Abreu-Martin MT, et al. Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(1):31–40.
104. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Gurudu SR, Fleischer DE, Hara AK, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101(5):954–64.
105. Hommes DW, van Deventer SJ. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126(6):1561–73.
106. Leighton JA, Legnani P, Seidman EG. Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: where we are and where we are going. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(3):331–7.
107. Bruining DH, Loftus Jr EV. Crohn's disease clinical issues and treatment: what the radiologist needs to know and what the gastroenterologist wants to know. *Abdom Imaging* 2008.
108. Oshitani N, Yukawa T, Yamagami H, Inagawa M, Kamata N, Watanabe K, et al. Evaluation of deep small bowel involvement by double-balloon enteroscopy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101(7):1484–9.
109. Lescut D, Vanco D, Bonniere P, et al. Perioperative endoscopy of the whole small bowel in Crohn's disease. *Gut* 1993;34(5): 647–9.
110. Whelan G, Farmer RG, Fazio VW, Goormastic M. Recurrence after surgery in Crohn's disease. Relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. *Gastroenterology* 1985;88(6):1826–33.
111. Bentley E, Jenkins D, Campbell F, Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol* 2002;55:955–60.
112. Dejaco C, Osterreicher C, Angelberger S, Püspök A, Birner P, Poetzi R, et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy* 2003;35:1004–8.
113. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, Soma Y, Hidaka H, Kudo H, et al. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel

- disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scan J Gastroenterol* 1999;34:55–67.
114. Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of IBD. *Am J Gastroenterol* 1998;93:201–6.
115. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, Dixon MF, Gilmour HM, Shepherd NA, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol* 1997;50:93–105.
116. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation.
117. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SGM, Schipper NW, Lindeman J, Meijer CJ, et al. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut* 1991;32:151420.
118. Theodossi A, Spiegelhalter DJ, Jass J, Firth J, Dixon M, Leader M, et al. Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease. *Gut* 1994;35:961–8.
119. Surawicz CM. Serial sectioning of a portion of a rectal biopsy detects more focal abnormalities. A prospective study of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1982;27: 434–6.
120. Goldman H. Colonic mucosal biopsy in inflammatory bowel disease. *Surgical Pathology* 1991;4:3–23.
121. Von Herbay A. Evidenz-basierte Leitlinien der DGVS für Diagnostik und Therapie beim Morbus Crohn. *Germany Z Gastroenterol* 2003;41:24–6.
122. Petritsch W, Feichtenschlager T, Gasche C, Hinterleitner T, Judmaier G, Knoflach P, et al. Diagnosis in chronic inflammatory bowel diseases – report of the Austrian Chronic Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Acta Med Austriaca* 1998;25:37–43.
123. Hahne M, Riemann JF. Inflammatory bowel diseases: diagnosis (including new procedures for small intestine examination). *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002;91:2023–8.
124. Lennard-Jones JE. Crohn's disease: definition, pathogenesis, aetiology. *Clin Gastroenterol* 1980(suppl I):173–89 I.
125. Tanaka M, Saito H, Fukuda S, Sasaki Y, Munakata A, Kudo H, et al. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn's disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis Measurement of validity. *Scand J Gastroenterol* 2000;35: 281–6.
126. Mahadeva U, Martin JP, Patel NK, Price AB. Granulomatous ulcerative colitis: a re-appraisal of the mucosal granuloma in the distinction of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Histopathology* 2002;41:50–5.
127. Bernades P, Hecketsweiler P, Benozio M, Descos L, Geffroy Y, Hemet J, et al. Proposition d'un système de critères pour le diagnostic des entérocolite inflammatoires cryptogénétiques (maladie de Crohn et Rectocolite Hémorragique). *Gastroentérol Clin Biol* 1978;2:1047–54.
128. Jenkins D, Goodall A, Drew K. What is colitis? Statistical approach to distinguishing clinically important inflammatory change in rectal biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1988;41: 72–9.
129. Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *Am J Surg Pathol* 1998;22:983–9.

130. Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, Weinstein WM. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis : a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995;42:232–7.
131. Geboes K. Pathology of inflammatory bowel diseases (IBD): variability with time and treatment. *Colorectal disease* 2001;3:2–12.
132. Markowitz J, Kahn E, Grancher K, Hyams J, Treem W, Daum F. Atypical rectosigmoid histology in children with newly diagnosed ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2034–7.
133. Robert ME, Tang L, Hao LM, Reyes-Mugica M. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis. Perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *Am J Surg Pathol* 2004;28: 183–9.
134. Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, Zholudev A, Friedman S, Wang HH, et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. *Am J Surg Pathol* 2004;28:190–7.
135. Tanaka M, Riddell RH. The pathological diagnosis and differential diagnosis of Crohn's disease. *Hepatogastroenterol* 1990;37:18–31.
136. Cook MG, Dixon MF. An analysis of the reliability of detection and diagnostic value of various pathological features in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 1973;14:255–62.
137. Ectors NL, Dixon MF, Geboes KJ, Rutgeerts PJ, Desmet VJ, Vantrappen GR. Granulomatous gastritis : a morphological and diagnostic approach. *Histopathology* 1993;23:55–61.
138. Shapiro JL, Goldblum JR, Petras RE. A clinicopathologic study of 42 patients with granulomatous gastritis. Is there really an idiopathic granulomatous gastritis. *Am J Surg Pathol* 1996;20: 462–70.
139. Oberhuber G, Puspok A, Oesterreicher C, Novacek G, Zauner C, Burghuber M, et al. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:698–706.
140. Wright CL, Riddell RH. Histology of the stomach and duodenum in Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 1998;22:383–90.
141. Parente F, Cucino C, Bollani S, Imbesi V, Maconi G, Bonetto S, et al. Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel diseases: prevalence, immunohistochemical characteristics and diagnostic role. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 705–11.
142. Levine D, Reid B. Endoscopic biopsy technique for acquiring larger mucosal samples. *Gastrointest Endosc* 1991;37:332–7.
143. Rozen P, Baratz M, Fefer F, Gilat T. Low incidence of significant dysplasia in a successful endoscopic surveillance program of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1995;108: 1361–70.
144. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931–68.
145. Farmer M, Petras RE, Hunt LE, Janosky JE, Galandiuk S. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3184–8.
146. Sheehan AL, Warren BF, Gear MW, Shepherd NA. Fat-wrapping in Crohn's disease: pathological basis and relevance to surgical practice. *Br J Surg* 1992;79:955–8.
147. Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP, Warren BF. The relationship between inflammatory and serosal connective tissue change in ileal Crohn's disease: evidence for a possible causative link. *J Pathol* 2000;190:196–202.

148. Wright R, Truelove SC. Serial rectal biopsy in ulcerative colitis during the course of a controlled therapeutic trial of various diets. *Am J Dig Dis* 1964;11:847–57.
149. Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, Goldman H. Effect of topical 5-amino-salicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 1993;17:869–75.
150. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991;32: 174–8.
151. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Sha S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:13–20.
152. Korelitz BJ, Sommers SC. Response to drug therapy in Crohn's disease: Evaluation by rectal biopsy and mucosal cell counts. *J Clin Gastroenterol* 1984;6:123–7.
153. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Pennincks F, Rutgeerts P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:1475–81.
154. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029–34.
155. Nicholls S, Domizio P, Williams CB, Dawnay A, Braegger CP, MacDonald TT, et al. Cyclosporin as initial treatment for Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1994;71:243–7.
156. Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A, Huggett AC, Domizio P, MacDonald TT, et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:609–15.
157. Breese EJ, Michie CA, Nicholls SW, Murch SH, Williams CB, Domizio P, et al. Tumor necrosis factor alpha producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;106:1455–66.
158. Fell JME, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal proinflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:281–9.
159. Bataille F, Klebl F, Rümmele P, Straub RH, Wild P, Schölmerich J, et al. Histopathological parameters as predictors for the course of Crohn's disease. *Virchows Arch* 2003;443:501–7.
160. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53.
161. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A): 5–36.
162. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6: 8–15.
163. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777–82.

164. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244–50.
165. Chow DK, Leong RW, Lai LH, Wong GL, Leung WK, Chan FK, et al. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the Chinese population: validation of the Montreal classification system. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:536–41.
166. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895–902.
167. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371: 660–7.
168. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130: 650–6.
169. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(8):948–54.
170. Seksik P, Loftus Jr EV, Beaugerie L, et al. Validation of predictors of 5-year disabling CD in a population-based cohort from Olmsted County, Minnesota, 1983-1996. *Gastroenterology* 2007;132:A17.
171. Jones J, Loftus Jr EV, Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1218–24.
172. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402–13.
173. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14: 40–6.
174. Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen V, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(10):1392–8.
175. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008;40: 955–62.
176. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, Picornell Y, Nebel J, Wrobel I, et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1105–11.
177. Armuzzi A, Ahmad T, Ling KL, De Silva A, Cullen S, Van Heel, et al. Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut* 2003;52: 1133–9.

The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease Definitions and diagnosis, European Crohn's and Colitis Organisation 2009.

1. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008;57 Suppl II:A1.

2. Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:1257–69.
3. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412–22.
4. Tung J, Loftus Jr EV, Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton 3rd LJ, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1093–100.
5. Bokemeyer B, Katalinic A, Klugmann T, Franke G, Weismüller J, Cepelis-Kastner S, et al. Predictive factors for a mild course of Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2009;3:S82.
6. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD000296.
7. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *New Engl J Med* 1994;331:836–41.
8. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994;331:842–5.
9. Gross V, Andus T, Caesar I, et al. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:905–9.
10. Campieri M, Ferguson A, Doe W, et al. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut* 1997;41:209–14.
11. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1998;115:835–40.
12. Thomsen OO, Cortot A, Jewell DP, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide–Mesalamine Study Group. *New Engl J Med* 1998;339:370–4.
13. Tromm A, Bunganic I, Tomsova E, et al. Double-blind, double-dummy, randomised, multicentre study to compare the efficacy and safety of oral budesonide (9 mg) and oral mesalazine (4.5 g) in moderately active Crohn's disease patients. *Gastroenterology* 2009;139(Suppl1):391.
14. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:379–88.
15. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD006792.
16. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:319–30.
17. D'Haens G., Panaccione R., Gassull M., Hanauer S.B., Herfarth H. Hommes D.W., Kamm M.A., Lofberg R., Quary A., Sands B., Sood A., Watermeyer G., Sandborn W.J., Colombel J.F., Travis S.P.L. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: when to start, when to stop and what to do in between? *Am J Gastroenterol* 2010 (in press).

18. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660–7.
19. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol* 2004;99:91–6.
20. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008;135:1493–9.
21. Steinhart AH, Feagan B, Wong CJ, et al. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2002;123:33–40.
22. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2357–63.
23. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, et al. National cooperative Crohn's disease study group: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847–69.
24. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European co-operative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249–66.
25. Sutherland LR, Singleton J, Sessions J, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991;32:1071–5.
26. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000542.
27. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52–65.
28. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *New Engl J Med* 2007;357:228–38.
29. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136:441–50.
30. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699–700.
31. Turner D, Griffiths AM. Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:475–8.
32. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002;122:1808–14.
33. Tremaine WJ. Gastrointestinal Crohn's disease: medical management. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:127–8.
34. Kwan LY, Conklin JL, Papadakis KA. Esophageal Crohn's disease treated successfully with adalimumab. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:639–40.
35. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98:1123–8.

36. Duricová D, Pedersen N, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: A meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis* Jul 1 2009 Electronic publication.
37. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650–6.
38. Seksik P, Loftus EV, Beaugerie L, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Cosnes J, et al. Validation of predictors of 5-year disabling CD in a population-based cohort from Olmsted County, Minnesota 1983–1996. *Gastroenterology* 2007;132:A-17.
39. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:948–54.
40. Cassinotti A, Travis SPL. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1264–75.
41. Feagan B, MacDonald JWD, Panaccione R, et al. A randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of infliximab in combination with methotrexate for the long-term treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;134(4 Suppl 1) Abstract 682C.
42. Hanauer SB. Crohn's disease: step up or top down therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:131–7.
43. Tremaine WJ, Schroeder KW, Harrison JM, Zinsmeister AR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:278–82.
44. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. *Gastroenterology* 1993;104:1293–301.
45. Feagan BG. Editorial: 5-ASA therapy for active Crohn's disease: old friends, old data and a new conclusion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:376–8.
46. Ransford RAJ, Langman MJS. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* 2002;51:536–9.
47. Loftus EV, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:179–89.
48. van Staa TP, Travis SPL, Leufkens HJM, Logan RFA. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiological study. *Gastroenterology* 2004;126:1733–9.
49. Sutherland LR, Martin F, Bailey RJ, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997;112:1069–77.
50. Ursing B, Alm T, Barany F, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. *Gastroenterology* 1982;83:550–62.
51. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, et al. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:674–8.

52. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996;91:328–32.
53. Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of anti-mycobacterial therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:725–9.
54. Selby W, Pavli P, Crotty B. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007;132:2313–9.
55. Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* Oct 19 2005(4): CD000296 Review.
56. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD000301.
57. Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, et al. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:110–2.
58. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;125:320–6.
59. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*
60. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929–36.
61. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, et al. Long term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single center cohort study. *Gut* 2009;58:501–8.
62. British Society of Gastroenterology. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000;46 (Suppl 1):i1-8.
63. Compston J. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;52:63–4.
64. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029–35.
65. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58:492–500.
66. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323–33.
67. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829–38.
68. Rutgeerts P, D'Haens G, Van Assche G, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with moderate to severe Crohn's disease. First results of the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2009;136:A116 abstract.

69. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. CDP870 Crohn's Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129(3):807–18.
70. Colombel JF, Hébuterne X. Endoscopic mucosal improvement in patients with active Crohn's disease treated with certolizumab pegol: first results of the MUSIC clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:A1107 abstract.
71. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimising anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;126:1593–610.
72. Colombel JF, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19–31.
73. Ljung T, Karlen P, Schmidt D, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004;53:849-53.33.
74. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E. Tuberculosis associated with infliximab, a tumour necrosis factor alphanutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098–104.
75. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7: 874–81.
76. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644–53.
77. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:542–53.
78. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2009;136: 1182–97.
79. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:1912–25.
80. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE) Trial Group. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* May 2007;132(5):1672–83.
81. Hommes D, Mikhajlova T, Stoinov S, et al. Fontolizumab (Huzaf), a humanized anti-IFN-gamma antibody, has clinical activity and excellent tolerability in moderate to severe crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127:332.
82. Reinisch W, Hommes DW, Van Assche G, et al. A dose escalating, placebo controlled, double blind, single dose and multidose, safety and tolerability study of fontolizumab, a humanized antiinterferon gamma antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1138–44 207.
83. Mannon PJ, Fuss I, Mayer L, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2069–79.
84. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135:1130–41 160.

85. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, et al. A pilot randomised trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:989–96.
86. Braat H, Rottiers P, Huyghebaert N, et al. Interleukin-10 producing *Lactococcus lactis* for the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 2):A-104.
87. Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003;111:1133–45.
88. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000545.
89. Sandborn W, Tremaine WJ, Wolf DC, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology* 1999;117:527–35.
90. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate in the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995;332:292–7.
91. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD003459.
92. Fraser AG. Methotrexate: first or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:225–31.
93. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1627–32.
94. Kurnik D, Loebstein R, Fishbein E, et al. Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:57–63.
95. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular dosing may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:86–90.
96. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:267–71.
97. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, et al. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3150–6.
98. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989;321:845–50.
99. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med* 1994;330:1846–51.
100. Jewell DP, Lennard-Jones RE. Oral cyclosporine for chronic active Crohn's disease: a multi-centre controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:499–506.
101. Stange EF, Modigliani R, Pena AS, Wood AJ, Feutren G, Smith PR. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology* 1995;109:774–82.
102. Hermida-Rodriguez C, Cantero Perona J, Garcia-Valriberas R, et al. High-dose intravenous cyclosporine in steroid refractory attacks of inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2265–8.
103. Santos JV, Baudet JA, Casellas FJ, et al. Intravenous cyclosporine for steroid-refractory attacks of Crohn's disease. Short- and long-term results. *J Clin Gastroenterol* 1995;20: 207–10.

104. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998;93:442–8.
105. Ierardi E, Principi M, Francavilla R, et al. Oral tacrolimus longterm therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:371–7
106. Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, David-Walek T, Stange EF. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol* 1998;93:1860–6.
107. Sandborn WJ. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 876–9.
108. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(3):CD000542.
109. Gassull MA, Cabre E. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2001;4:561–9.
110. Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;15:401–8.
111. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110:424–31.
112. Breuer-Katschinski BD, Hollander N, Goebell H. Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:225–8.
113. Nagy F, Molnar T, Szepes Z, et al. Efficacy of 6-mercaptopurine treatment after azathioprine hypersensitivity in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:4342–6.
114. Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674–8.
115. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541–9.
116. Lémann M, Mary JY, Duclos B, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:1054–61.
117. Lémann M, Mary JY, Colombel J-F, et al. A randomized, doubleblind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005;128:1812–8.
118. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7: 80–5.
119. Kandiel A, Fraser AG, Korrelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54: 1121–5.
120. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374(9701):1617–25.
121. Lémann M, Zenjari T, Bouhnik Y, et al. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1730–4.
122. Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis SPL, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:693–7.

123. Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, et al. Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: interim analysis of a prospective cohort study. *Gut* 2008;57(Supp 2):A66.
124. International Mesalamine Study Group. Coated oral 5-aminosalicylic acid versus placebo in maintaining remission of inactive Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;4: 55–64.
125. Bresci G, Petrucci A, Banti S. 5-aminosalicylic acid in the prevention of relapses of Crohn's disease in remission: a longterm study. *Int J Clin Pharmacol Res* 1991;11:200–2.
126. Brignola C, Iannone P, Pasquali S, et al. Placebo-controlled trial of oral 5-ASA in relapse prevention of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:29–32.
127. Prantera C, Pallone F, Brunetti G, Cottone M, Miglioli M. Oral 5-aminosalicylic acid (Asacol) in the maintenance treatment of Crohn's disease. The Italian IBD Study Group. *Gastroenterology* 1992;103:363–8.
128. Gendre JP, Mary JY, Florent C, et al. Oral mesalamine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: a multicenter placebo-controlled study. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Gastroenterology* 1993;104:435–9.
129. Arber N, Odes HS, Fireman Z, et al. A controlled double blind multicenter study of the effectiveness of 5-aminosalicylic acid in patients with Crohn's disease in remission. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:203–6.
130. Thomson AB, Wright JP, Vatn M, et al. Mesalazine (Mesasal/Claversal) 1.5 g b.d. vs. placebo in the maintenance of remission of patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:673–83.
131. Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, et al. Mesalamine in Crohn's disease with steroid-induced remission: effect on steroid withdrawal and remission maintenance, Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1996;110:688–93.
132. de Franchis R, Omodei P, Ranzi T, et al. Controlled trial of oral 5-aminosalicylic acid for the prevention of early relapse in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:845–52.
133. Sutherland LR, Steinhart AH. Mesalazine as a maintenance treatment in Crohn's.
134. Mahmud N, Kamm MA, Dupas JL, et al. Olsalazine is not superior to placebo in maintaining remission of inactive Crohn's colitis and ileocolitis: a double blind, parallel, randomised, multicentre study. *Gut* 2001;49:552–6.
135. Steinhart AH, Hemphill D, Greenberg GR. Sulfasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2116–24.
136. Messori A, Brignola C, Trallori, et al. Effectiveness of 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89: 692–8.
137. Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;113:1465–73.
138. Akobeng AK, Thomas AG. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD005984.
139. Steinhart A.H., Forbes A., Mills E.C., et al. Systematic review: the potential influence of mesalazine formulation on maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 25, 1389–1399.

140. Elliott PR, Burnham WR, Berghouse LM, et al. Sulphadoxine– pyrimethamine therapy in Crohn's disease. *Digestion* 1982;23: 132–4.
141. Shaffer JL, Hughes S, Linaker BD, Baker RD, Turnberg LA. Controlled trial of rifampicin and ethambutol in Crohn's disease. *Gut* 1984;25:203–5.
142. Basilisco G, Campanini M, Cesana B, Ranzi T, Bianchi P. Controlled trial of rifabutin in Crohn's disease. *Curr Therap Res* 1989;46:245–50. Borgaonkar M, MacIntosh D, Fardy J, Simms L. Anti-tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, vol. 4. Oxford: Update Software; 2001.
143. Afdhal NH, Long A, Lennon J, Crowe J, O'Donoghue DP. Controlled trial of antimycobacterial therapy in Crohn's disease. Clofazimine versus placebo. *Dig Dis Sci* 1991;36:449–53
144. Prantero C, Kohn A, Mangiarotti R, Andreoli A, Luzi C. Antimycobacterial therapy in Crohn's disease: results of a controlled, double-blind trial with a multiple antibiotic regimen. *Am J Gastroenterol* 1994;89:513–8.
145. Swift GL, Srivastava ED, Stone R, et al. Controlled trial of antituberculous chemotherapy for two years in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:363–8.
146. Goodgame RW, Kimball K, Akram S, et al. Randomized controlled trial of clarithromycin and ethambutol in the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1861–6.
147. Borgaonkar M, MacIntosh D, Fardy J, Simms L. Anti-tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000299.
148. Lofberg R, Rutgeerts P, Malchow H, et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. *Gut* 1996;39:82–6.
149. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology* 1996;110:45–51.
150. Ferguson A, Campieri M, Doe W, Persson T, Nygard G. Oral budesonide as maintenance therapy in Crohn's disease—results of a 12-month study. Global Budesonide Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:175–83.
151. Gross V, Andus T, Ecker KW, et al. Low dose oral pH modified release budesonide for maintenance of steroid induced remission in Crohn's disease. The Budesonide Study Group. *Gut* 1998;42:493–6.
152. Cortot A, Colombel JF, Rutgeerts P. Switch from systemic steroids to budesonide in steroid dependent patients with inactive Crohn's disease. *Gut* 2001;48:186–90.
153. Hanauer S, Sandborn WJ, Persson A, Persson T. Budesonide as maintenance treatment in Crohn's disease: a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* Feb 15 2005;21(4):363–71.
154. Mantzaris GJ, Petraki K, Sfakianakis M, et al. Budesonide versus mesalamine for maintaining remission in patients refusing other immunomodulators for steroid-dependent Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:122–8.
155. Stockbrugger RW, Schoon E, Bollani S, et al. Budesonide versus prednisolone in the management of Crohn's disease: a randomized multinational 2-year study. *Gastroenterology* 2003;124(4 Supp 1):A26.
156. de Jong DJ, Bac DJ, Tan G, et al. Maintenance treatment with budesonide 6 mg versus 9 mg once daily in patients with Crohn's disease in remission. *Neth J Med* 2007;65:339–45.
157. Green JR, Lobo AJ, Giaffer M, Travis SPL, Watkins HC. Maintenance of Crohn's disease over 12 months: fixed versus flexible dosing regimen using budesonide controlled ileal release capsules. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1331–41.

158. Papi C, Luchetti R, Montanti S, et al. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1419–28.
159. Simms L, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002913.
160. Sandborn WJ, Lofberg R, Feagan B, et al. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1780–7.
161. Benchimol EI, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD002913.
162. Cino M, Greenberg GR. Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:915–21 51.
163. Lichtenstein GR, Bengtsson B, Hapten-White L, Rutgeerts P. Oral budesonide for maintenance of remission of Crohn's disease: a pooled safety analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 Mar 15;29(6):643–53.
164. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, Dawson AM, et al. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971;ii:944–7.
165. Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis* 1975;20:721–6.
166. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978;ii:955–97.
167. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895–902.
168. Pearson DC, May GR, Fick GR, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000067.
169. Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD000067.
170. Reinisch W, Panés J, Lémann M, et al. A multicenter, randomized, double-blind trial of everolimus versus azathioprine and placebo to maintain steroid-induced remission in patients with moderate-to-severe active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2284–92.
171. Dubinsky MC, Hassard PV, Seidman EG, et al. An open-label pilot study using thioguanine as a therapeutic alternative in Crohn's disease patients resistant to 6-mercaptopurine therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:181–9.
172. Bonaz B, Boitard J, Marteau P, et al. Thioguanine in patients with Crohn's disease intolerant or resistant to azathioprine/mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;15:401–8.
173. Geller SA, Dubinsky MC, Poordad FF, et al. Early hepatic nodular hyperplasia and submicroscopic fibrosis associated with 6-thioguanine therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1204–11.
174. Dubinsky MC, Vasiliauskas EA, Singh H, et al. 6-thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;125:298–303.
175. Seiderer J, Reinisch W, Zech C, et al. Nodular regenerative hyperplasia in IBD patients on 6-thioguanine — a multi-centre safety assessment by MRI and liver biopsy. *Gastroenterology* 2004;126:813.

176. Rulyak SJ, Saunders MD, Lee SD. Hepatotoxicity associated with 6-thioguanine therapy for Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:234–7.
177. Ansari A, Elliott T, Fong F, et al. Further experience with the use of 6-thioguanine in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1399–405.
178. Arora S, Katkov W, Cooley J, et al. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1724–9.
179. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;120:1330–8.
180. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761–9.
181. Sandborn WJ, Feagan B, Radford-Smith G, et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2004;53:1485–93.
182. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239–50.
183. Feagan B, Sandborn WJ, Baker JP, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:373–84.
184. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232–9.
185. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD006893.
186. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402–13.
187. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601–8.
188. Vermiere S, Norman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56: 1226–31.
189. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861–8.
190. Mackey AC, Green L, Liang LC, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:265–7.
191. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, et al. Benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD: subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009, doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04027.x.
192. Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:362–8.
193. Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Sandborn WJ, et al. Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor. *Lancet* 2008;372:67–81.

194. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, et al. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996;334:1557–60.
195. Lorenz-Meyer H, Bauer P, Nicolay C, et al. Omega-3 fatty acids and low carbohydrate diet for maintenance of remission in Crohn's disease. A randomized controlled multicenter trial. Study Group Members (German Crohn's Disease Study Group). *Scand J Gastroenterol* 1996;31:778–85.
196. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2008;299: 1690–7.
197. Romano C, Cucchiara S, Barabino A, et al. Usefulness of omega-3 fatty acid supplementation in addition to mesalazine in maintaining remission in pediatric Crohn's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *World J Gastroenterol* 2005;11:7118–21.
198. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD006320.
199. Verma S, Kirkwood B, Brown S, et al. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2000;32:769–74.
200. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, et al. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: A randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24: 1333–40.
201. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD003715.
202. Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997;25:653–8.
203. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:1462–4.
204. Zocco MA, Ziler Dal Verne L, Armuzzi A, Nista EC, Papa A, Candelli M, et al. Comparison of *Lactobacillus GG* and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124(4 Suppl 1):A201.
205. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus GG* in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004 Mar 15;4:5.
206. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:833–9.
207. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, et al. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD004826.
208. Lerebours E, Bussel A, Modigliani R, et al. Treatment of Crohn's disease by lymphocyte apheresis: a randomized controlled trial. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology* 1994;107:357–61.
209. Sandborn WJ. Preliminary data on the use of apheresis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12 (suppl 1):S15–21.
210. Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:552–63.
211. Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell

- selection in refractory Crohn's disease. *Gut* 2008;57:211–7.
212. Heuman R, Boeryd B, Bolin T, Sjodahl R. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg* 1983;70:519–21.
213. Graadal O, Nygaard K. Crohn disease. Long-term effects of surgical treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994;114:1603–5.
214. Nordgren SR, Fasth SB, Oresland TO, Hulthen LA. Long-term follow-up in Crohn's disease. Mortality, morbidity, and functional status. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:1122–8.
215. Weston LA, Roberts PL, Schoetz Jr DJ, et al. Ileocolic resection for acute presentation of Crohn's disease of the ileum. *Dis Colon Rectum* 1996;39:841–6.
216. Kim NK, Senagore AJ, Luchtefeld MA, et al. Long-term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. *Am Surg* 1997;63: 627–33.
217. Tromm A, Tromm CD, Huppe D, Schwegler U, Krieg M, May B. Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting the inflammatory activity of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1992;27(9):774–8.
218. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2(12):580–6.
219. Solem CA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(8):707–12.
220. Hassan C, Zullo A, De F V, Ierardi E, Giustini M, Pitidis A, et al. Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(11–12):1457–64.
221. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, Mueller PR. Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and short and long-term outcomes during 14 years. *Radiology* 2002;222: 645–51.
222. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA, Topazian M. Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:409–12.
223. Yamaguchi A, Matsui T, Sakurai T, et al. The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscess in Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2004;39:441–8.
224. Michelassi F, Upadhyay GA. Side-to-side isoperistaltic strictureplasty in the treatment of extensive Crohn's disease. *J Surg Res* 2004;117:71–8.
225. Sampietro GM, Sartani A, Danelli P, et al. Strictureplasty in the surgical treatment of complicated Crohn's disease. *Ann Ital Chir* 2003;74:659–63.
226. Tonelli F, Fedi M, Paroli GM, Fazi M. Indications and results of side-to-side isoperistaltic strictureplasty in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2004;47:494–501.
227. Shatari T, Clark MA, Yamamoto T, et al. Long strictureplasty is as safe and effective as short strictureplasty in small-bowel Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2004;6:438–41.
228. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, Ugolini F. A new model of strictureplasty for multiple and long stenoses in Crohn's ileitis: side-to-side diseased to disease-free anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003;46:127–30.
229. Tichansky D, Cagir B, Yoo E, Marcus SM, Fry RD. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2000;43: 911–9.
230. Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, von Roon A, Yamamoto T, Tekkis PP. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis* 2007;9(8):686–94.
231. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007;50(11):1968–86.

232. Fearnhead NS, Chowdhury R, Box B, George BD, Jewell DP, Mortensen NJ. Long-term follow-up of strictureplasty for Crohn's disease. *Br J Surg* 2006;93(4):475–82.
233. Fichera A, Lovadina S, Rubin M, Cimino F, Hurst RD, Michelassi F. Patterns and operative treatment of recurrent Crohn's disease: a prospective longitudinal study. *Surgery* 2006;140 (4):649–54.
234. Menon AM, Mirza AH, Moolla S, Morton DG. Adenocarcinoma of the small bowel arising from a previous strictureplasty for Crohn's disease: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2007;50(2): 257–9.
235. Hashemi M, Novell JR, Lewis AA. Side-to-side stapled anastomosis may delay recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1293–6.
236. Scarpa M, Angriman I, Barollo M, Polese L, Ruffolo C, Bertin M, et al. Role of stapled and hand-sewn anastomoses in recurrence of Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2004;51(58):1053–7.
237. Yamamoto T, Bain IM, Mylonakis E, Allan RN, Keighley MR. Stapled functional end-to-end anastomosis versus sutured end-to-end anastomosis after ileocolonic resection in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:708–13.
238. Tersigni R, Alessandroni L, Barreca M, Piovanello P, Prantera C. Does stapled functional end-to-end anastomosis affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection? *Hepatogastroenterology* 2003;50:1422–5.
239. Scott NA, Sue-Ling HM, Hughes LE. Anastomotic configuration does not affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Int J Colorectal Dis* 1995;10:67–9.
240. Ikeuchi H, Kusunoki M, Yamamura T. Long-term results of stapled and hand-sewn anastomoses in patients with Crohn's disease. *Dig Surg* 2000;17:493–6.
241. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50(10):1674–87.
242. Benoist S, Panis Y, Beaufour A, et al. Laparoscopic ileocecal resection in Crohn's disease: a case-matched comparison with open resection. *Surg Endosc* 2003;17:814–8.
243. MarcelloPW, MilsomJW, Wong SK, Hammerhofer KA, Goormastic M, Church JM, et al. Laparoscopic restorative proctocolectomy: case-matched comparative study with open restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2000;43:604–8.
244. Tabet J, Hong D, Kim CW, et al. Laparoscopic versus open bowel resection for Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2001;15:237–42.
245. Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007;50(5):576–85.
246. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, Nicolaou M, Athanasiou T, Ziprin P, et al. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. *Surg Endosc* 2006;20(7):1036–44.
247. Lesperance K, Martin MJ, Lehmann R, Brounts L, Steele SR. National trends and outcomes for the surgical therapy of ileocolonic Crohn's disease: a population-based analysis of laparoscopic vs. open approaches. *J Gastrointest Surg* 2009.
248. Milsom JW, Hammerhofer KA, Bohm B, et al. Prospective, randomized trial comparing laparoscopic vs. Conventional surgery for refractory ileocolic Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1–8 discussion 8–9.
249. Maartense S, DunkerMS, Slors JF, CuestaMA, Pierik EG, Gouma DJ, et al. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease: a randomized trial. *Ann Surg* 2006;243(2):143–9.

250. Allan A, Andrews H, Hilton CJ, et al. Segmental colonic resection is an appropriate operation for short skip lesions due to Crohn's disease in the colon. *World J Surg* 1989;13:611–64 discussion 615–6.
251. Eshuis EJ, Polle SW, Slors JF, Hommes DW, Sprangers MA, Gouma DJ, et al. Long-term surgical recurrence, morbidity, quality of life, and body image of laparoscopic-assisted vs. open ileocolic resection for Crohn's disease: a comparative study. *Dis Colon Rectum* 2008;51(6):858–67.
252. Lawes DA, Motson RW. Avoidance of laparotomy for recurrent disease is a long-term benefit of laparoscopic resection for Crohn's disease. *Br J Surg* 2006;93(5):607–8.
253. Goyer P, Alves A, Bretagnol F, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Impact of complex Crohn's disease on the outcome of laparoscopic ileocecal resection: a comparative clinical study in 124 patients. *Dis Colon Rectum* 2009;52(2):205–10.
254. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Marceau C, Rouach Y, Lavergne-Slove A, et al. Factors that predict conversion in 69 consecutive patients undergoing laparoscopic ileocecal resection for Crohn's disease: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2005;48(12):2302–8.
255. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Recurrence after colectomy in Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 2001;44:647–54 discussion 654.
256. Yamamoto T, Keighley MR. Proctocolectomy is associated with a higher complication rate but carries a lower recurrence rate than total colectomy and ileorectal anastomosis in Crohn colitis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1212–5.
257. Tonelli F, Paroli GM. Colorectal Crohn's disease: indications to surgical treatment. *Ann Ital Chir* 2003;74:665–72.
258. Longo WE, Ballantyne GH, Cahow CE. Treatment of Crohn's colitis. Segmental or total colectomy? *Arch Surg* 1988;123:588–90.
259. Andersson P, Olaison G, Hallbook O, Sjobahl R. Segmental resection or subtotal colectomy in Crohn's colitis? *Dis Colon Rectum* 2002;45:47–53.
260. Morini S, Hassan C, Lorenzetti R, et al. Long-term outcome of endoscopic pneumatic dilatation in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2003;12:851–2.
261. Breysen Y, Janssens JF, Coremans G, et al. Endoscopic balloon dilation of colonic and ileo-colonic Crohn's strictures: longterm results. *Gastrointest Endosc* 1992;38:142–7.
262. Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, et al. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:485–8.
263. Broering DC, Eisenberger CF, Koch A, et al. Strictureplasty for large bowel stenosis in Crohn's disease: quality of life after surgical therapy. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:81–7.
264. de Oca J, Sanchez-Santos R, Rague JM, et al. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:171–5.
265. Sagar PM, Dozois RR, Wolff BG. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1996;39:893–8.
266. Handelsman JC, Gottlieb LM, Hamilton SR. Crohn's disease as a contraindication to Kock pouch (continent ileostomy). *Dis Colon Rectum* 1993;36:840–3.
267. Hyman NH, Fazio VW, Tuckson WB, Lavery IC. Consequences of ileal pouch-anal anastomosis for Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 1991;34:653–7.
268. Mylonakis E, Allan RN, Keighley MR. How does pouch construction for a final diagnosis of Crohn's disease compare with ileoproctostomy for established Crohn's proctocolitis? *Dis Colon Rectum* 2001;44:1137–42 discussion 1142–3.

269. de Oca J, Sanchez-Santos R, Rague JM, et al. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:171–5. Panis Y, Poupard B, Nemeth J, et al. Ileal pouch/anal anastomosis for Crohn's disease. *Lancet* 2003;347:854–7.
270. Regimbeau JM, Panis Y, Pocard M, et al. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis for colorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001;44:769–78.
271. Reese GE, Lovegrove RE, Tilney HS, Yamamoto T, Heriot AG, Fazio VW, et al. The effect of Crohn's disease on outcomes after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2007;50 (2):239–50.
272. Prudhomme M, Dehni N, Dozois RR, Tiret E, Parc R. Causes and outcomes of pouch excision after restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2006;93(1):82–6.
273. Brown CJ, Maclean AR, Cohen Z, Macrae HM, O'Connor BI, McLeod RS. Crohn's disease and indeterminate colitis and the ileal pouch-anal anastomosis: outcomes and patterns of failure. *Dis Colon Rectum* 2005;48(8):1542–9.
274. Marchal L, D'Haens G, Van Assche G, et al. The risk of postoperative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:749–54.
275. Colombel JF, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99: 878–83.
276. Appau KA, Fazio VW, Shen B, Church JM, Lashner B, Remzi F, et al. Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients. *J Gastrointest Surg* 2008;12(10):1738–44.
277. Yamamoto T, Bain IM, Mylonakis E, Allan RN, Keighley MR. Stapled functional end-to-end anastomosis versus sutured end-to-end anastomosis after ileocolonic resection in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:708–13.
278. Mahadevan U, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:311–6.
279. Tay GS, Binion DG, Eastwood D, Otterson MF. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery* 2003;34: 565–72 discussion 572–3.97.
280. Myrelid P, Andersson P, Sjö Dahl R, Olaison G. Immunosuppression for Crohn's disease is associated with increased frequency of anastomotic complications. *Colorectal Dis* 2004;6:26.
281. Kunitake H, Hodin R, Shellito PC, Sands BE, Korzenik J, Bordeianou L. Perioperative treatment with infliximab in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis is not associated with an increased rate of postoperative complications. *J Gastrointest Surg* 2008;12 (10):1730–6.
282. Aratari A, Papi C, Leandro G, Viscido A, Capurso L, Caprilli R. *Pharmacol Ther* 2007;26(10):1303–12.
283. Eshuis EJ, Bemelman WA, van Bodegraven AA, Sprangers MA, Bossuyt PM, van Milligen de Wit AW, et al. Laparoscopic ileocolic resection versus infliximab treatment of distal ileitis in Crohn's disease: a randomized multicenter trial (LIR!C-trial). *BMC Surg* 2008;8:15.
284. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(12):1213–21.

285. Sandborn WJ, Vermeire S, D'Haens G, et al. Welcome: a randomized, double-blind, controlled trial comparing certolizumab pegol 400 mg every 2 weeks with every 4 weeks for maintenance of response and remission in patients with moderate to severe Crohn's Disease with secondary failure to infliximab. *Gastroenterology* 2009;136(S1):A47.

The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations

1. Ryan WR, Allan RN, Yamamoto T, Keighley MR. Crohn's disease patients who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. *Am J Surg* 2004;187:219–25.
2. Onali S, Petruzzello C, Calabrese E, Condino G, Zorzi F, Sica GS, et al. Frequency, pattern, and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's disease after resection different from ileo-colonic. *J Gastrointest Surg* 2009;13:246–52.
3. Sachar DB, Lemmer E, Ibrahim C, Edden Y, Ullman T, Ciardulo J, et al. Recurrence patterns after first resection for stricturing or penetrating Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009 Jul;15(7): 1071–5.
4. Hofer B, Bottger T, Hernandez-Richter T, Seifert JK, Junginger T. The impact of clinical types of disease manifestation on the risk of early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2001;48:152–5.
5. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg* 2000;87:1697–701.
6. Welsch T, Hinz U, Loffler T, Muth G, Herfarth C, Schmidt J, et al. Early re-laparotomy for post-operative complications is a significant risk factor for recurrence after ileocaecal resection for Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1043–9.
7. Caprilli R, Corrao G, Taddei G, Tonelli F, Torchio P, Viscido A. Prognostic factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Dis Colon Rectum* 1996;39:335–41.
8. Renna S, Camma C, Modesto I, Cabibbo G, Scimeca D, Civitavecchia G, et al. Meta-analysis of the placebo rates of clinical relapse and severe endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135:1500–9.
9. Botti F, Carrara A, Antonelli B, Quadri F, Maino M, Cesana B, et al. The minimal bowel resection in Crohn's disease: analysis of prognostic factors on the surgical recurrence. *Ann Ital Chir* 2003;74:627–33.
10. Fazio VW, Marchetti F. Recurrent Crohn's disease and resection margins: bigger is not better. *Adv Surg* 1999;32:135–68.
11. Athanasiadis S, Yazigi R, Kohler A, Helmes C. Recovery rates and functional results after repair for rectovaginal fistula in Crohn's disease: a comparison of different techniques. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1051–60.
12. Sampietro GM, Corsi F, Maconi G, Ardizzone S, Frontali A, Corona A, et al. Prospective study of long-term results and prognostic factors after conservative surgery for small bowel Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:183–91.
13. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1968–86.
14. Viscido A, Corrao G, Taddei G, Caprilli R. Crohn's disease activity index is inaccurate to detect the post-operative recurrence in Crohn's disease. A GISC study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:274–9.

15. Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, Neely D, Bergin FG, Hanson JM, Mansfield JC. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg* 2009 Apr 21. [Electronic publication ahead of print].
16. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;25:665–72.
17. Whelan G, Farmer RG, Fazio VW, Goormastic M. Recurrence after surgery in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985;88: 1826–33.
18. Tytgat GNJ, Mulder CJJ, Brummelkamp WH. Endoscopic lesions in Crohn's disease early after ileocecal resection. *Endoscopy* 1988;20:260–2.
19. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63.
20. Olaison G, Smedh K, Sjodahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualized ileal ulcers preceding the symptoms. *Gut* 1992;33:331–5.
21. Caprilli R, Andreoli A, Capurso L, et al, Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid; Asacol) for the prevention of postoperative recurrence of CD. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8: 35–43.
22. Maccioni F, Viscido A, Marini M, Caprilli R. MRI evaluation of Crohn's disease of the small and large bowel with the use of negative superparamagnetic oral contrast agents. *Abdom Imaging* 2002;27:384–93.
23. Parente F, Greco S, Molteni M, et al. Modern imaging of Crohn's disease using bowel ultrasound. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10: 452–61.
24. Castiglione F, Bucci L, Pesce G, et al. Oral contrast-enhanced sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14: 1240–5.
25. Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, Caruso A, Palmieri G, et al. Wireless capsule endoscopy and small intestine contrast ultrasonography in recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1256–65.
26. Pons Beltran V, Nos P, Bastida G, et al. Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy? *Gastrointest Endosc* 2007;66:533–40.
27. Kennedy ED, To T, Steinhart AH, Detsky A, Llewellyn-Thomas HA, McLeod RS. Do patients consider postoperative maintenance therapy for Crohn's disease worthwhile? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:224–35.
28. Caprilli R, Taddei G, Viscido A. In favour of prophylactic treatment for post-operative recurrence in Crohn's disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:219–25.
29. Breslin NP, Sutherland LR. The case against routine postoperative therapy for prevention of recurrence in Crohn's disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:226–30.
30. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, et al. Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;109:404–13.
31. Brignola C, Cottone M, Pera A, et al. Mesalamine in the prevention of endoscopic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;108:345–9.
32. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, et al, ECCDS. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology* 2000;118:264–73.
33. Cottone M, Cammà C. Mesalamine and relapse prevention in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;118:597.

34. Caprilli R, Cottone M, Tonelli F, et al. Two mesalazine regimens in the prevention of the post-operative recurrence of Crohn's disease: a pragmatic, double-blind, randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:517–23.
35. Cammà C, Viscido A, Latella G, Caprilli R, Cottone M. Mesalamine in the prevention of clinical and endoscopic postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2002;34:A86 abstract.
36. Florent C, Cortot A, Quandale P, et al. Placebo-controlled clinical trial of mesalazine in the prevention of early endoscopic recurrences after resection for Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:229–33.
37. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;108:1617–21.
38. Rutgeerts P, Assche GV, Vermeire S, et al. Ornidazole for prophylaxis of post-operative Crohn's disease: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128:856–61.
39. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, et al. Post-operative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine or placebo: a 2 year trial. *Gastroenterology* 2004;127:723–9.
40. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127:730–7. ECCO Consensus on CD: Special situations 89
41. Herfarth H, Tjaden C, Lukas M, et al. Adverse events in clinical trials with azathioprine and mesalamine for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1525–6.
42. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2008;135:1123–9.
43. Peyrin-Biroulet L, Deltrenre P, Ardizzone S, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009 Aug;104(8):2089–96.
44. Renna S, Cammà C, Modesto I, et al. Meta-analysis of the placebo rates of clinical relapse and severe endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135: 1500–9.
45. Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W, et al. A double-blind, double-dummy, randomized, controlled, multicenter trial on the efficacy and safety of azathioprine vs mesalamine for prevention of clinical relapses in Crohn's disease patients with postoperative moderate or severe endoscopic recurrence. *Gastroenterology* 2008;134:A70.
46. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136:441–50.
47. Prantero C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002;51:405–9.
48. Marteau P, Lémann M, Seksik P, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii LA1* for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006 Jun;55:842–7.
49. Van Gossum A, Dewit O, Louis E, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:135–42.

50. Chermesh I, Tamir A, Reshef R, et al. Failure of Synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007;52:385–9.
51. Campieri M, Rizzello F, Venturi A, et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence in Crohn's disease: a randomized controlled study vs mesalamine. *Gastroenterology* 2000;118: A781.
52. Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, Jacyna M, Nielsen OH, Rask-Madsen J, et al. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Gut* 2001;49: 42–6.69.
53. Keighley MR, Allan RN. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1986;1:104–7.
54. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980;21:525–7.
55. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875–80.
56. Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1130–4.
57. Haggett PJ, Moore NR, Shearman JD, Travis SPL, Jewell DP, Mortensen NJ. Pelvic and perineal complications of Crohn's disease: assessment using magnetic resonance imaging. *Gut* 1995;36:407–10.
58. Skalej M, Makowiec F, Weinlich M, et al. Magnetic resonance imaging in perianal Crohn's disease. *Dtsch Med Wochenschr* 1993;118:1791–6.
59. Koelbel G, Schmiedl U, Majer MC, et al. Diagnosis of fistulae and sinus tracts in patients with Crohn disease: value of MR imaging. *Am J Roentgenol* 1989;152:999–1003.
60. van Bodegraven AA, Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Meuwissen SGM. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum* 2002;45:39–46.
61. Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Poen AC, Cuesta MA, Meuwissen SGM. Assessment and classification of fistula-in-ano in patients with Crohn's disease by hydrogen peroxide enhanced transanal ultrasound. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:292–7.
62. Orsoni P, Barthet M, Portie F, et al. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1999;86:360–4.
63. Buchanan GN, et al. Clinical examination, endosonography, and MR imaging in preoperative assessment of fistula in Ano: comparison with outcome-based reference standard. *Radiology* 2004;233:674–81.
64. Halligan S, Stoker J. Imaging of fistula in Ano. *Radiology* 2006;239: 18–32.
65. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle J. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976;63:1–12.
66. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1145–51.
67. Berstein LH, Frank MS, Brandt LJ, Boley SJ. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology* 1980;79: 357–65.
68. Brandt LJ, Berstein LH, Boley SJ, Frank MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1982;83:383–7.
69. Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol* 1984;79: 533–40.
70. Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI, Steinhart AH. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1993;7:571–3.

71. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebocontrolled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:17–24.
72. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;122:132–42.
73. Korelitz BI, Adler DJ, Mendelsohn RA, Sacknoff AL. Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1198–205.
74. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398–405.
75. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876–85.
76. Sands BE, Blank MA, Patel K, et al. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2: 912–20.
77. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:862–9.
78. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3490–7.
79. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96:722–9
80. Hanauer S, Lukáš M, MacIntosh D, Rutgeerts P, Sandborn W, Pollack P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the human anti-TNF—a monoclonal antibody adalimumab for the induction of remission in patients with moderate to severely active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:323–33.
81. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007;146:829–38.
82. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132: 52–65 Charm.
83. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58:940–8.
84. Hinojosa J, Gomollon F, Garcia S, et al. Spanish scientific group on Crohn's disease and ulcerative colitis. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:409–18.
85. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239–50.
86. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357: 228–38.
87. Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 1995;1:48–63.
88. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998;93:442–8.

89. Sandborn WJ. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 876–9.
90. Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, David-Walek T, Stange EF. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol* 1998;93:1860–6.
91. Lowry PW, Weaver AL, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Combination therapy with oral tacrolimus (FK506) and azathioprine or 6-mercaptopurine for treatment-refractory Crohn's disease perianal fistulae. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:239–45.
92. Ierardi E, Principi M, Rendina M, et al. Oral tacrolimus (FK 506) in Crohn's disease complicated by fistulae of the perineum. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:200–2.
93. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;125: 380–8.
94. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125: 1508–30.
95. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, et al. Local injection of infliximab for the treatment of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2005;48:768–74.
96. Asteria CR, Ficari F, Bagnoli S, Milla M, Tonelli F. Treatment of perianal fistulas in Crohn's disease by local injection of antibody to TNF-alpha accounts for a favourable clinical response in selected cases: a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1064–72.
97. Gaertner WB, et al. Does infliximab infusion impact results of operative treatment for Crohn's perianal fistulas? *Dis Colon Rectum* 2007;50:1754–60.
98. Hyder SA, et al. Fisulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1837–41.
99. Topstad DR, et al. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improving healing rate in fistulising anorectal Crohn's disease. A single center experience. *Dis Colon Rectum* 2003;46:577–83.
100. van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, et al. Anti-TNF-alpha (infliximab) used as induction treatment in case of active proctitis in a multistep strategy followed by definitive surgery of complex anal fistulas in Crohn's disease: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 2005;48:758–67.
101. Wexner SD, Ruiz DE, Genua J, Nogueras JJ, Weiss EG, Zmora O. Gracilis muscle interposition for the treatment of rectourethral, rectovaginal, and pouch-vaginal fistulas: results in 53 patients. *Ann Surg* 2008 Jul;248(1):39–43.
102. Fürst A, Schmidbauer C, Swol-Ben J, Iesalnieks I, Schwandner O, Agha A. Gracilis transposition for repair of recurrent anovaginal and rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2008 Apr;23(4):349–53.
103. Askling J, Grahnquist L, Ekbom A, Finkel Y. Incidence of paediatric Crohn's disease in Stockholm, Sweden. *Lancet* 1999; 354:1179.
104. Armitage E, Drummond HE, Wilson DC, Ghosh S. Increasing incidence of both juvenile-onset Crohn's disease and ulcerative colitis in Scotland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13: 1439–47.
105. Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, et al. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet* 2001;357(9262):1093–4 Apr 7.
106. Urne FU, Paerregaard A. Chronic inflammatory bowel disease in children. An epidemiological study from eastern Denmark 1998–2000. *Ugeskr Laeger* 2002;164:5810–4.

107. Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, et al. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990–2001. *Gut* 2003;52:1432–4.
108. Kolek A, Janout V, Tichy M, Grepl M. The incidence of inflammatory bowel disease is increasing among children 15 years old and younger in the Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:362–3.
109. Tsironi E, Feakins RM, Probert CS, Rampton DS. Incidence of inflammatory bowel disease is rising and abdominal tuberculosis is falling in Bangladeshis in East London, United Kingdom. *Am J Gastroenterol* 2004 Sep;99(9):1749–55.
110. Turunen P, Kolho KL, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Ashorn M. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987–2003. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(8):677–83 Aug.
111. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996–2003). *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(9):1246–52 Sep.
112. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988–1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(1):49–55 Jul.
113. Cannioto Z, Berti I, Martelossi S, et al. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *Eur JPediatr* 2009 Feb;168(2):149–55.
114. Huang A, Abbasakoor F, Vaizey CJ. Gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease. *Colorectal Dis* 2006;8: 637–44.
115. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008 Oct;135(4):1038–41.
116. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008 Oct;135(4):1038–41.
117. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993;105:681–91. ECCO Consensus on CD: Special situations 91
118. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:995–1000.
119. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, et al. Guidelines for management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:839–49.
120. Mackner L, Crandall W. Long term psychosocial outcomes reported by children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterology* 2005;100(6):1386–92.
121. Mackner L, Crandall W. Brief report: psychosocial adjustment in adolescents with inflammatory bowel disease. *J Paediatr Psychol* 2006;31:281–5.
122. Loonen H, Grootenhuis M, Last B, Koopman H, Derkx H. Quality of life in paediatric inflammatory bowel disease measured by a generic and a disease specific questionnaire. *Acta Paediatr* 2002;91:3348–54.
123. De Boer M, Grootenhuis M, Derkx B, Last B. Health related quality of life and psychosocial functioning of adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(4): 400–6.
124. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, et al, European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidencebased consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Gut* 2006 Mar;55(Suppl 1):i36–58.

125. Escher JC, Amil Dias J, Bochenek K. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. Recommendations for diagnosis: the Porto criteria. Medical position paper: IBD working group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:1–7.
126. Weinstein TA, Levine M, PetteiMJ, et al. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:609–13.
127. Mack DR, Langton C, Markowitz J, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2007;119(6):1113–9.
128. Bunn SK, Bisset WM, Main MJC, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:171–7.
129. Bunn SK, Bisset WM, Main MJC, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a non-invasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:14–22.
130. Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 803–13.
131. Fagerberg UL, Löf L, Myrdal U, et al. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:450–5.
132. Berni Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis* 2004;36:467–70.
133. Walker TR, Land ML, Kartashov A, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:414–22.
134. Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(3):247–55 Feb 1.
135. Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, et al. Fecal calprotectin complements routine laboratory investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(5):756–9 May.
136. Chong SK, Blackshaw AJ, Boyle S, Williams CB, Walker-Smith JA. Histological diagnosis of chronic inflammatory bowel disease in childhood. *Gut* 1985;26:55–9.
137. Holmquist L, Rudic N, Ahren C, Fallstrom SP. The diagnostic value of colonoscopy compared with rectosigmoidoscopy in children and adolescents with symptoms of chronic inflammatory bowel disease of the colon. *Scand J Gastroenterol* 1988;23: 577–84.
138. Cameron DJ. Upper and lower gastrointestinal endoscopy in children and adolescents with Crohn's disease: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:355–8.
139. Escher JC, Ten KF, Lichtenbelt K, et al. Value of rectosigmoidoscopy with biopsies for diagnosis of inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:16–22.
140. Batres LA, Maller ES, Ruchelli E, Mahboubi S, Baldassano RN. Terminal ileum intubation in pediatric colonoscopy and diagnostic value of conventional small bowel contrast radiography in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:320–3.
141. Mashako MN, Cezard JP, Navarro J, et al. Crohn's disease lesions in the upper gastrointestinal tract: correlation between clinical, radiological, endoscopic, and histological features in adolescents and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8: 442–6.

142. Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM, et al. The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:636–40.
143. Sharif F, McDermott M, Dillon M, et al. Focally enhanced gastritis in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1415–20.
144. Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M, et al. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:257–61.
145. Dillon M, Brown S, Casey W, et al. Colonoscopy under general anesthesia in children. *Pediatrics* 1998;102:381–3.
146. Wengrower D, Gozal D, Gozal Y, et al. Complicated endoscopic pediatric procedures using deep sedation and general anesthesia are safe in the endoscopy suite. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:283–6.
147. Lipson A, Bartram CI, Williams CB, Slavin G, Walker-Smith J. Barium studies and ileoscopy compared in children with suspected Crohn's disease. *Clin Radiol* 1990;41:5–8.
148. Halligan S, Nicholls S, Beattie RM, et al. The role of small bowel radiology in the diagnosis and management of Crohn's disease. *Acta Paediatr* 1995;84:1375–8.
149. Desmond AN, O'Regan K, Curran C, et al. Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. *Gut* 2008;57(11):1524–9 Nov.
150. Gaca AM, Jaffe TA, Delaney S, et al. Radiation doses from small-bowel follow-through and abdomen/pelvis MDCT in pediatric Crohn disease. *Pediatr Radiol* 2008;38:285–91.
151. Laghi A, Borrelli O, Paolantonio P, et al. Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the terminal ileum in children with Crohn's disease. *Gut* 2003;52:393–7.
152. Darbari A, Sena L, Argani P, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: a useful radiological tool in diagnosing pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:67–72.
153. Pilleul F, Godefroy C, Yzebe-Beziat D, et al. Magnetic resonance imaging in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:803–8.
154. Essary B, Kim J, Anupindi S, Katz JA, Nimkin K. Pelvic MRI in children with Crohn disease and suspected perianal involvement. *Pediatr Radiol* 2007;37:201–8.
155. Scholbach T, Herrero I, Scholbach J. Dynamic colour Doppler sonography of intestinal wall in patients with Crohn disease compared with healthy subjects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(5):524–8 Nov.
156. Mann EH. Inflammatory bowel disease: imaging of the pediatric patient. *Semin Roentgenol* 2008;43(1):29–38 Jan.
157. Albert JG, Martiny F, Krummenerl A, et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule 92 G. Van Assche et al. endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut* 2005;54:1721–7.
158. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:954–64.
159. Thomson M, Fritscher-Ravens A, Mylonaki M, et al. Wireless capsule endoscopy in children: a study to assess diagnostic yield in small bowel disease in paediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:192–7.
160. Boueille A, Ignjatovic A, Aabaken L, et al, Organisation Mondial d'Endoscopie Digestif (OMED), European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Role of small bowel endoscopy in the management of patients with IBD: an international OMEDECCO Consensus. *Endoscopy* 2009;41:618–37.

161. De Ángelis GL, Fornaroli F, deÁngelis N, et al. Wireless capsule endoscopy for pediatric small-bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1749–57.
162. Moy L, Levine J. Wireless capsule endoscopy in the pediatric age group: experience and complications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:516–20.
163. Anato B, Bishop J, Shawis R, Thomson M. Clinical application and diagnostic yield of wireless capsule endoscopy in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech, Part A* 2007;17:364–70.
164. Fritscher-Ravens A, Scherbakov P, Bufler P et al. The Feasibility of wireless capsule endoscopy in detecting small intestinal pathology in children under the age of 8 years — Multicenter European Study. *Gut* 2009 Nov;58(11):1467–72
165. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Metaanalysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. 2007;26(6):795–806.
166. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan;24(1):CD000542.
167. Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG, Wilson D. Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jul;20(3):CD003873.
168. Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(5):620–8.
169. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:8–15.
170. Afzal NA, Davies S, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Walker-Smith JA, Murch S, et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Dig Dis Sci* 2005;50(8):1471–5.
171. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(4):293–307.
172. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006;55(3):356–61.
173. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.:CD006792. doi:10.1002/14651858. CD006792.
174. Tung J, Loftus EV, Freeese DK, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1093–100.
175. Markowitz J, Hyams J, Mack D, et al. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1124–9.
176. Vihinen MK, Raivio T, Verkasalo M, et al. Circulating glucocorticoid bioactivity during peroral treatment in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:1017–24.
177. Levine A, Broide E, Stein M, et al. Evaluation of oral budesonide for treatment of mild and moderate exacerbations of Crohn's disease in children. *J Pediatr* 2002;140:75–80.
178. Levine A, Weizman Z, Broide E, et al. A comparison of budesonide and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36: 248–52.

179. Escher JC. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, doubleblind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:47–54.
180. Dilger K, Alberer M, Busch A, Enninger A, Behrens R, Koletzko S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(3):387–96 Feb 1.
181. Benchimol E, Seow C, Otley A, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease — a systematic review and meta-analysis for the Cochrane Collaboration.
182. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, et al. A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(9): 833–9 Sep.
183. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895–902.
184. Mack DR, Young R, Kaufman SS, Ramey L, Vanderhoof JA. Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatr* 1998;132:830–5.
185. Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, et al. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(11):1053–7 Nov.
186. Ravikumara M, Hinsberger A, Spray CH. Role of methotrexate in the management of Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(4):427–30 Apr.
187. Turner D, Grossman AB, Rosh J, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007 Dec;102(12):2804–12.
188. Lazzarini M, Martelossi S, Marchetti F, et al. Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(4):419–27 Feb 15.
189. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, et al. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(4):833–8 Apr.
190. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132(3):863–73 Mar.
191. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137:192–6.
192. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, et al. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3189–94.
193. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:425–31.
194. Serrano MS, Schmidt-Sommerfeld E, Kilbaugh TJ, et al. Use of infliximab in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother* 2001;35:823–8.
195. Stephens MC, Shepanski MA, Mamula P, et al. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at a pediatric inflammatory bowel disease center. *Am J Gastroenterol* 2003;98:104–11.
196. Cezard JP, Nouaili N, Talbotec C, et al. A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (Remicade) in severe pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:632–6.

197. de Ridder L, Escher JC, Bouquet J, et al. Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric Crohn disease with and without fistulas in the Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:46–52.
198. Lee WS. The use of infliximab in South-East Asian children with severe Crohn's disease. *Pediatr Int* 2004;46:198–201.
199. Wynands J, Belbouab R, Candon S, Talbotec C, Mougnot JF, Chatenoud L, et al. 12-month follow-up after successful infliximab therapy in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(3):293–8 Mar.
200. de Ridder L, Rings EH, Damen GM, et al. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term followup of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(3): 353–8 Mar.
201. Borrelli O, Bascietto C, Viola F, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004;36:342–7.
202. Walters DT, Gilman AR, Griffiths AM. Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:424–30.
203. Lamireau T, Cézard JP, Dabadie A, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(6):745–50 Nov.
204. Mian S, Baron H. Adalimumab, a novel anti-tumor necrosis factor-alpha antibody in a child with refractory Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(3):357–9 Sep.
205. Miele E, Markowitz JE, Mamula P, et al. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:502–8.
206. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007 Sep;56(9):1226–31.
207. Toruner M, Loftus Jr EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134(4):929–36 Apr.
208. Mackey AC, Green L, Leptak C, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:386–8.
209. Singh Ranger G, Lamparelli MJ, Aldridge A, et al. Surgery results in significant improvement in growth in children with Crohn's disease refractory to medical therapy. *Pediatr Surg Int* 2006;22(4):347–52 Apr.
210. Lipson AB, Savage MO, Davies PS, et al. Acceleration of linear growth following intestinal resection for Crohn disease. *Eur J Pediatr* 1990;149:687–90.
211. Griffiths AM, Wesson DE, Shandling B, Corey M, Sherman PM. Factors influencing postoperative recurrence of Crohn's disease in childhood. *Gut* 1991;32:491–5.
212. Besnard M, Jaby O, Mougnot JF, et al. Postoperative outcome of Crohn's disease in 30 children. *Gut* 1998;43:634–8.
213. Sentongo TA, Stettler N, Christian A, et al. Growth after intestinal resection for Crohn's disease in children, adolescents, and young adults. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:265–9.
214. Dokucu AI, Sarnacki S, Michel JL, et al. Indications and results of surgery in patients with Crohn's disease with onset under 10 years of age: a series of 18 patients. *Eur J Pediatr Surg*

215. van der Zaag-Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, Derkx HH. Coping strategies and quality of life of adolescents with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res* 2004;13:1011–9.
216. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996 Apr;38(4):543–8.
217. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, et al. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:42–50.
218. Harpavat M, Greenspan S, O'Broien C. Altered bone mass in children at diagnosis of Crohn's disease: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 Mar;40(3):295–300.
219. Walthers F, Fuchs C, Radke M, et al. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006 Jul;43(1):42–51.
220. Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, et al. Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:416–23.
221. Gokhale R, Favus MJ, Harrison T, et al. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;114:902–11.
222. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, et al. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998;42:188–94.
223. Pappa HM, Grand RJ, Gordon CM. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1162–74.
224. Benchimol EI, Ward LM, Gallagher JC, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45(5):538–45 Nov.
225. Sawczenko A, Lynn R, Sandhu BK. Variations in initial assessment and management of inflammatory bowel disease across Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88(11): 990–4 Nov.
226. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99:987–94.
227. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984;25:52–6.
228. Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS. Crohn's disease and pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1990;33:869–73.
229. Fonager K, Sorensen HT, Olsen J, et al. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998;93: 2426–30.
230. Baiocco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol* 1984;6:211–6.
231. Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut* 1986;27:821–5.
232. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, et al. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;58: 229–37.
233. Ording OK, Juul S, Berndtsson I, et al. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002;122: 15–9.

234. Olsen KO, Joelsson M, Laurberg S, et al. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg* 1999;86:493–5.
235. Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, et al. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 1994;9:77–81.
236. Ravid A, Richard CS, Spencer LM, et al. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1283–8.
- 94 G. Van Assche et al.
237. Tiainen J, Matikainen M, Hiltunen KM. Ileal J-pouch-anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:185–8.
238. Juhasz ES, Fozard B, Dozois RR, et al. Ileal pouch-anal anastomosis function following childbirth. An extended evaluation. *Dis Colon Rectum* 1995;38:159–65.
239. Damgaard B, Wettergren A, Kirkegaard P. Social and sexual function following ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:286–9.
240. Johnson E, Carlsen E, Nazir M, et al. Morbidity and functional outcome after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Eur J Surg* 2001;167:40–5.
241. Levi AJ, Fisher AM, Hughes L, et al. Male infertility due to sulphasalazine. *Lancet* 1979;2:276–8.
242. Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. *Gut* 1981;22:452–5.
243. O'Morain C, Smethurst P, Dore CJ, et al. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut* 1984;25:1078–84.
244. Toth A. Reversible toxic effect of salicylazosulfapyridine on semen quality. *Fertil Steril* 1979;31:538–40.
245. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;121:1048–53.
246. Narendranathan M, Sandler RS, Suchindran CM, et al. Male infertility in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:403–6.
247. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron JA, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:395–9.
248. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2385–92.
249. Hanan IM, Kirsner JB. Inflammatory bowel disease in the pregnant woman. *Clin Perinatol* 1985;12:669–82.
250. Larzilliere I, Beau P. Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy. Case control study. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22: 1056–60.
251. Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1986;79:221–5.
252. Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, Present DH, Kornbluth AA. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: inhospitalmanagement and birth outcomes. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1203–9.
253. Baird DD. Increased risk of preterm birth for women with IBD. *Gastroenterology* 1990;99:987–94.
254. Nielsen OH. Pregnancy in CD. *Scand J Gastroenterol* 1984;19: 724–32.
255. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li D, Hakimian S, Kane S. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from northern California. *Gastroenterology* 2007;133:1106–12.

256. Bortoli A. Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases: retrospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:542-9.
257. Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007;56: 830-7.
258. Riis L, Vind I, Politi P, et al. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 1539-45.
259. Korelitz BI. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:213-24.
260. Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA. Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:998-1001.
261. Mogadam M, Dobbins III WO, Korelitz BI, et al. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981;80:72-6.
262. Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2002;78:23-6.
263. Castiglione F, Pignata S, Morace F, et al. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:199-204.
264. Nwokolo CU, Tan WC, Andrews HA, et al. Surgical resections in parous patients with distal ileal and colonic Crohn's disease. *Gut* 1994;35:220-3.
265. Buyon JP. The effects of pregnancy on autoimmune diseases. *J Leukoc Biol* 1998;63:281-7.
266. Ilnyckyi A, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3274-8265.
267. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1127-35.
268. Ramalingam T, Box B, Mortensen NM. Pregnancy delivery and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2003;46(9):1267-92.
269. Remzi FH, Gorgun E, Bast J, et al. Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1691-9.
270. Polle SW, Vlug MS, Slors JF. Effect of vaginal delivery on long term pouch function. *Br J Surg* 2006;93:1394-401.
271. Nicholl MC, Thompson JM, Cocks PS. Stomas and pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1993;33:322-4.
272. Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1918-22.271.
273. Ong JP, EdwardsGJ, AllisonMC. Mode of delivery and risk of fecal incontinence in women with or without inflammatory bowel disease: questionnaire survey. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(11): 1391-4.
274. Subhani JM, Hamilton MI. Review article: the management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1039-53.
275. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, et al. Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:724-32.
276. Hill J, Clark A, Scott NA. Surgical treatment of acute manifestations of Crohn's disease during pregnancy. *J R Soc Med* 1997;90: 64-6.
277. Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:323-40.

278. Jarnerot G, Into-Malmberg MB. Sulphasalazine treatment during breast feeding. *Scand J Gastroenterol* 1979;14:869–71.
279. Khan AK, Truelove SC. Placental and mammary transfer of sulphasalazine. *Br Med J* 1979;2:1553.
280. Norgard B. Population based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *APT* 2001;15:483–6.
281. Esbjorner E, Jarnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:137–42.
282. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998;114:23–8.281.
283. Habal FM, Hui G, Greenberg GR. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. *Gastroenterology* 1993;105:1057–60.
284. Marteau P, Devaux CB. Mesalazine during pregnancy. *Lancet* 1994;344:1708–9.283.
285. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lémann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease ECCO Consensus on CD: Special situations 95 treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1101–8.
286. Norgard B, Fonager K, Pedersen L, et al. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003;52:243–7.
287. Rahimi R. Pregnancy outcome in women with IBD following exposure to 5-ASA drugs: a meta-analysis. *Repro Toicol* 2008;25: 271.
288. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172: 525–9.
289. Shennan A, Crawshaw S, Briley A, Hawken J, Seed P, Jones G, et al. A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS Study. *BJOG* 2006;113: 65–74.
290. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1336–9.
291. Schaefer C, Moura-Elefant E, Vial T, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69: 83–9.
292. Nhum GG. Antibiotics use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol* 2006;107:1120.
293. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities: a population-based case-control teratologic study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:188–92.
294. Brumfitt W, Pursell R. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of bacteriuria in women. *J Infect Dis* 1973;128 (Suppl-65).
295. Park-Wylie JD. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385–92.
296. Nørgård B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielsen GL, Fonager K. Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1947–54.
297. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128–37.
298. Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270: 79–85.

299. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2, 968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 736–42.
300. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:392–5.
301. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:25–8.
302. Kihlstrom I, Lundberg C. Teratogenicity study of the new glucocorticosteroid budesonide in rabbits. *Arzneimittelforschung* 1987;37:43–6.
303. Bermas BL, Hill JA. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1995;38:1722–32.
304. Roubenoff R, Hoyt J, Petri M, et al. Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. *Semin Arthritis Rheum* 1988;18:88–110.
305. Willis FR, Findlay CA, Gorrie MJ, et al. Children of renal transplant recipient mothers. *J Paediatr Child Health* 2000;36(3): 230–5.
306. Blatt J, Mulvihill JJ, Ziegler JL, et al. Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980;69(6): 828–32.
307. Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy. Review of reported cases. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968;75: 307–12.
308. Platzek T, Bochert G. Dose–response relationship of teratogenicity and prenatal-toxic risk estimation of 6-mercaptopurineriboside in mice. *Teratog Carcinog Mutagen* 1996;16:169–81.
309. Mosesso P, Palitti F. The genetic toxicology of 6-mercaptopurine. *Mutat Res* 1993;296:279–94.
310. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99:443–6.
311. Francella A, Dyan A, Bodian C, et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9–17.
312. Norgard B, Pedersen L, Fonager K, et al. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:827–34.
313. Zlatanic J, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Complications of pregnancy and child development after cessation of treatment with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:303–12.
314. Dejaco C, Angelberger S, Waldhoer T, et al. Pregnancy and birth outcome under thiopurine therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 2):A-12.
315. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, et al. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:684–8.
316. Bar OB, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051–5.
317. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, et al. National Transplantation Pregnancy Registry—outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994;57:502–6.

318. Radomski JS, Ahlswede BA, Jarrell BE, et al. Outcomes of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver, and heart transplant recipients. *Transplant Proc* 1995;27:1089–90.
319. Bertschinger P, Himmelmann A, Risti B, et al. Cyclosporine treatment of severe ulcerative colitis during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1995;90:330.
320. Branche J, Cortot A, Bourraille A, et al. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1044–8.
321. Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, et al. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation* 2000;70:1718–21.
322. Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, et al. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990;88:589–92.
323. Kane S. Managing pregnancy in IBD. *Inflamm Bowel Dis Monit* 2002;4:2–11.
324. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, et al. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1255–8.
325. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:733–8.
326. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2385–92.
327. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005;54:890.
328. Miskin DS, van Denise W, Becker JM, Farraye FA. Successful use of adalimumab for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:827–8.
329. Coburn LA, Wise PE, Schwartz DE. The successful use of adalimumab to treat active Crohn's disease of an ileoanal pouch during pregnancy. *Dig Dis Sci* 2006;51:2045–7.
330. Johnson DL, Jones KL, Chambers CD, Salas E. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab: the OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *Gastroenterology* 2009;136(S-1):A-27.
331. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med* 2000;108:487–95.
332. Smithells RW, Newman CG. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet* 1992;29:716–23.
333. Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, et al. Metoclopramide: a review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs* 1976;12:81–131.
334. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, et al. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 1991;78:33–6.
335. Siu SS, Yip SK, Cheung CW, et al. Treatment of intractable hyperemesis gravidarum by ondansetron. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;105:73–4.
336. Larson JD, Patatianian E, Miner PB, et al. Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90: 83–7.
337. Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, et al. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002;47:1526–9.
338. Stuart MJ, Gross SJ, Elrad H, et al. Effects of acetylsalicylic acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis. *N Engl J Med* 1982;307:909–12.

339. Kane S, Hanauer S. Fertility and pregnancy. In: Balfour Sartor R, Sandborn WJ, editors. *Kirsner's inflammatory bowel disease*. Saunders; 2004. p. 333–9.
340. Baron TH, Ramirez B, Richter JE. Gastrointestinal motility disorders during pregnancy. *Ann Intern Med* 1993;118:366–75.
341. American Academy of Paediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Paediatrics* 2001;108:776.
342. Heisterberg L. Blood and milk concentration of metronidazole in mothers and infants. *J Perinat Med* 1983;11:114–20.
343. Gardner DK. Simultaneous concentrations of ciprofloxacin in breast milk and in serum in mother and breast fed infant. *Clin Pharm* 1992;11:352–4.
344. Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, et al. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985;106:1008–11.
345. Christensen LA, Dahlerup JF, Schmiegelow K. Excretion of azathioprine metabolites in maternal milk. *Gut* 2005;54(suppl VII):A-45.
346. Gardiner SJ, Garry BB, Roberts RL, Zhang M, Barclat ML, Begg EJ. Exposure to thiopurines drugs through breast milk is low based on metabolite concentrations in mother infant pairs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:453–6.
347. Moretti ME, Verjee Z, Ito S, Koren G. Breast feeding during maternal use of azathioprine. *Ann Pharmacother* 2006;40: 2269–72.
348. Drossman DA. Presidential address: gastrointestinal illness and biopsychosocial model. *Psychosom Med* 1998;60:258–67.
349. Rubin GP, Hungin AP, Chinn DJ, Dwarakanath D. Quality of life in patients with established inflammatory bowel disease: a UK general practice survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19: 529–35.
350. Guthrie E, Jackson J, Shaffer J, et al. Psychological disorder and severity of inflammatory bowel disease predict healthrelated quality of life in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1994–9.
351. Nordin K, Pahlman L, Larsson K, Sundberg-Hjelm M, Loof L. Health-related quality of life and psychological distress in a population-based sample of Swedish patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:450–7.
352. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates DGill LE. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:716–20.
353. Drossman DA, Leserman J, Mitchell CM, et al. Health status and health care use in persons with inflammatory bowel disease. A national sample. *Dig Dis Sci* 1991;36:1746–55.
354. Helzer JE, Chammas S, Norland CC, Stillings WA, Alpers DH. A study of the association between Crohn's disease and psychiatric illness. *Gastroenterology* 1984;86:324–30.
355. Casellas F, Lopez-Vivancos J, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Influence of inflammatory bowel disease on different dimensions of quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:567–72.
356. Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1603–9.
357. Guassora AD, Kruuse C, Thomsen OO, Binder V. Quality of life study in a regional group of patients with Crohn's disease. A structured interview study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35: 1068–74.

358. Addolorato G, Capristo E, Stefanini GF, Gasbarrini G. Inflammatory bowel disease: a study of the association between anxiety and depression, physical morbidity, and nutritional status. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1013–21.
359. Porcelli P, Leoci C, Guerra V. A prospective study of the relationship between disease activity and psychologic distress levels in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:792–6.
360. Li J, Norgard B, Precht DH, Olsen J. Psychological stress and inflammatory bowel disease: a follow-up study in parents who lost a child in Denmark. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1129–33.
361. Bernstein CN, Singh S, Graf L, Walker J, Cheang M. Triggers of flares in IBD. *Gastroenterology* 2009;134(Suppl 2):1106 abstract.
362. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with IBD: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med* 2004;66:79–84.
363. Mardini HE, Kip KE, Wilson JW. Crohn's disease: a two-year prospective study of the association between psychological distress and disease activity. *Dig Dis Sci* 2004;49:492–7.
364. Andrews H, Barczak P, Allan RN. Psychiatric illness in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987;28:1600–4.
365. Vidal A, Gómez-Gil E, Sans M, et al. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease patients: the role of psychopathology and personality. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:977–83.
366. Wietersheim J, Kohler T, Feiereis H. Relapse-precipitating life events and feelings in patients with inflammatory bowel disease. *Psychother Psychosom* 1992;58:103–12.
367. North CS, Alpers DH, Helzer JE, Spitznagel EL, Clouse RE. Do life events or depression exacerbate inflammatory bowel disease? A prospective study *Ann Intern Medicine* 1991;114:381–6.
368. Duffy LC, Zielezny MA, Marshall JR, et al. Relevance of major stress events as an indicator of disease activity prevalence in inflammatory bowel disease. *Behav Med* 1991;17:101–10.
369. Bitton A, Dobkin P, Edwardes MD, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut* 2008;57: 1386–92.
370. Gomez-Gil E, Vidal A, Panes J, et al. Relationship between patient's subjective stress perception and the course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26: 411–6.
371. Robertson DA, Ray J, Diamond I, Edwards JG. Personality profile and affective state of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1989;30:623–6.
372. Nigro G, Angelini G, Grosso SB, Caula G, Sategna-Guidetti C. Psychiatric predictors of noncompliance in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:66–8.
- ECCO Consensus on CD: Special situations 97
373. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Bitton A, et al. Psychosocial correlates of patient–physician discordance in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2174–83.
374. Wietersheim J, Jantschek G, Sommer W, Zawarehi H. Education of patients with inflammatory bowel diseases. *Wien Med Wochenschr* 1999;149:352–4.
375. Moser G, Tillinger W, Sachs G, et al. Disease-related worries and concerns: a study on out-patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;9:853–8.
376. Kennedy A, Nelson E, Reeves D, et al. A randomised controlled trial to assess the impact of a package comprising a patientorientated, evidence-based self-help guidebook

- and patientcentred consultations on disease management and satisfaction in inflammatory bowel disease. *Health Technol Assess* 2003;7: iii1–113.
377. Kennedy AP, Nelson E, Reeves D, et al. A randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost of a patient orientated self management approach to chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53:1639–45.
378. Borgaonkar MR, Townson G, Donnelly M, Irvine EJ. Providing disease-related information worsens health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8: 264–9.
379. Lange A, Haslbeck E, Andus T, et al. Patient education in inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol* 1996;34: 411–5.
380. Larsson K, Sundberg Hjelm M, et al. A group-based patient education programme for high-anxiety patients with Crohn disease or ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2003;38: 763–9.
381. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A, et al. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1535–44.
382. Guyatt GH, Mitchell A, Irvine EJ, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;96:804–10.
383. Irvine EJ, Zhou Q, and the CCRPT Investigators. The short inflammatory bowel disease questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1571–8.
384. Drossman DA, Leserman J, Li Z, et al. The rating form of IBD patient concerns: a new measure of health status. *Psychosom Med* 1991;53:701–12.
385. Miehsler W, Weichselberger M, Offerlbauer-Ernst A, et al. Assessing the demand for psychological care in chronic diseases: development and validation of a questionnaire based on the example of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:637–45.
386. Moser G. Psychosomatics [diagnostics and treatment of Crohn's disease — results of an evidence-based consensus conference of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases]. *Z Gastroenterol* 2003;41:50–1.
387. Moser G, Jantschek G. Psychosomatic [diagnosis and therapy of ulcerative colitis: results of an evidence-based consensus conference by the German Society of Digestive and Metabolic Diseases and the Competence Network on Inflammatory Bowel Disease]. *Z Gastroenterol* 2004;42:1038–40.
388. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Bitton A, et al. Psychological distress, social support, and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 1470–9.
389. Mussell M, Bocker U, Nagel N, Olbrich R, Singer MV. Reducing psychological distress in patients with inflammatory bowel disease by cognitive-behavioural treatment: exploratory study of effectiveness. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:755–62.
390. Schwarz SP, Blanchard EB. Evaluation of psychological treatment for inflammatory bowel disease. *Behav Res Ther*
391. Milne B, Joachim G, Niedhardt J. A stress management program for inflammatory bowel disease patients. *J Advan Nurs* 1986;11:561–7.
392. Deter HC, Keller W, von Wietersheim J, et al. Psychological treatment may reduce the need for healthcare in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:745–52.
393. Jantschek G, Zeitz M, Pritsch M, et al. Effect of psychotherapy on the course of Crohn's disease. Results of the German prospective multicenter psychotherapy treatment

- study on Crohn's disease. German Study Group on Psychosocial Intervention in Crohn's Disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1289–96.
394. Keller W, Pritsch M, Von Wietersheim J, et al. The German Study Group on Psychosocial Intervention in Crohn's Disease. Effect of psychotherapy and relaxation on the psychosocial and somatic course of Crohn's disease: main results of the German Prospective Multicenter Psychotherapy Treatment study on Crohn's Disease. *J Psychosom Res* 2004;56:687–96.
395. Garcia-Vega E, Fernandez-Rodriguez C. A stress management programme for Crohn's disease. *Behav Res Ther* 2004;42: 367–83.
396. Maunder RG, Esplen MJ. Supportive–expressive group psychotherapy for persons with inflammatory bowel disease. *Can J Psychiatry* 2001;46:622–6.
397. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:307–27.
398. Barreiro-de Acosta M, Dominguez-Muñoz JE, Nuñez-Pardo de Vera MC, et al. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:73–8.
399. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387–91.
400. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, et al. Spondyloarthritis is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000;27:2860–5.
401. Fornaciari G, Salvarani C, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2001;15:399–403.
402. Queiro R, Maiz O, Intxausti J, et al. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow up study. *Clin Rheumatol* 2000;19:445–9.
403. Steer S, Jones H, Hibbert J, et al. Low back pain, sacroiliitis, and the relationship with HLA-B27 in Crohn's disease. *J Rheumatol* 2003;30:518–22.
404. Peeters H, Vander C, Mielants H. Clinical and genetic factors associated with sacroiliitis in Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:132–7.
405. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361–8.
406. Puhakka KB, Jurik AG, Schiottz-Chritensen B, et al. MRI abnormalities of sacroiliac joints in early spondylarthritis: a 1-year follow-up study. *Scand J Rheumatol* 2004;33:332–8.
407. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional X rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 1046–55.
408. Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990;17: 1482–6.
409. Palm O, Moum B. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (IBSEN study). *J Rheumatol* 2002;29:511–5.
410. Orchard TR, Holt H, Bradbury L, et al. The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated 98 G. Van Assche et al with established Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:193–7.

411. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, et al. Crohn's disease associated with spondyloarthritis: effect of TNF α blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000;356:1821–2.
412. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, et al. Infliximab in spondyloarthritis associated with Crohn's disease: a open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1664–9.
413. Marzo-Orega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:74–6.
414. Herfarth H, Obermeier F, Andus T, et al. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab in a German prospective open-label multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2688–90.
415. Cipolla G, Crema F, Sacco S, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacol Res* 2002;46:1–6.
416. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:619–22.
417. Felder JB, Korelitz BI, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1949–54.
418. Bonner GF, Fakhri A, Vennamanen SR. A long-term cohort study of non-steroidal antiinflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel diseases. *IBD* 2004;10: 751–7.
419. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101:311–7.
420. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomised placebo controlled pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203–11.
421. Dougados M, Van der linden S, Leirisalo-Repo M. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthritis. A randomised multicenter, double-blind placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618–27.
422. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1996;39:2004–12.
423. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46: 755–65.
424. Zochling J, Van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423–32.
425. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187–93.
426. Gorman J, Sack K, Davis J. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349–56.
427. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582–91.
428. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136–46.

429. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis; a multicenter randomized, double-blind placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:4005–14.
430. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-TNF therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different type of respons. *Ann Rheum Dis* 2008;67:340–5.
431. Reinshagen M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:202–7.
432. Wahner H. Technical aspects and clinical interpretation of bone mineral measurements. *Public Health Rep* 1989;104: 27–30 Suppl.
433. Siffledeen JS, Siminoski K, Jen H, Fedorak RN. Vertebral fractures and role of low bone mineral density in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:721–8.
434. Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, Bruckel J, Rieber A, Adler G, et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut* 2002;51:654–8.
435. Stockbrugger RW, Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Landgraf L, et al. Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1519–27.
436. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:519–28.
437. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257–64.
438. Reffitt DM, Meenan J, Sanderson JD, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Thompson RP. Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1267–73.
439. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005;81:580–5.
440. Requena L, Sánchez Yus E. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:114–25.
441. Freeman HJ. Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2005;19:603–6.
442. Nguyen GC, Torres FA, Regueiro M, et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanics Whites: characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 1012–23.
443. Barreiro-de Acosta M, Domínguez-Muñoz JE, Núñez-Pardo de Vera MC, et al. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:73–8.
444. Emanuel PO, Phelps RG. Metastatic Crohn's disease: a histopathologic study of 12 cases. *J Cutan Pathol* 2008;35:457–61.
445. Orchard T, Chua CN, Ahmad T, et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123:714–8.
446. Clayton TH, Walker BP, Stables GI. Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2006;31: 823–4.

447. Callen JP, Jackson JM. Pyoderma gangrenosum: an update. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:787–802.
448. Menachem Y, Gotsman I. Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J* 2004;6:88–90.
449. Weenig RH, Davis MDP, Dahl PR, et al. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002;347:1412–8.
450. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ* 2006;333:181–4.
451. Juillerat P, Mottet C, Pittet V, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion* 2007;76:141–8.
452. Matis WL, Ellis CN, Griffiths CE, et al. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *Arch Dermatol* 1992;128: 1060–4.
453. Ljung T, Staun M, Grove O, et al. Pyoderma gangrenosum associated with Crohn disease: effects of TNF- α blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1108–10.
454. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1821–6.
455. Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, doubleblind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505–9.
456. Poritz LS, Lebo MA, Bobb AD, et al. Management of peristomal pyoderma gangrenosum. *J Am Coll Surg* 2008;206:311–5.
457. Cohen PR. Sweet's syndrome — a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:34.
458. Travis SPL, Innes N, Davies MG, et al. Sweet's syndrome: an unusual cutaneous manifestation of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:715–20.
459. Ytting H, Vind I, Bang D, et al. Sweet's syndrome — an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2005;72:195–200.
460. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10: 135–9.
461. Vitellas KM, Enns RA, Keogan MT, et al. Comparison of MR cholangiopancreatographic techniques with contrast-enhanced cholangiography in the evaluation of sclerosing cholangitis. *Am J Roentgenol* 2002;178:327–34.
462. Talwalkar JA, Angulo P, Johnson CD, Petersen BT, Lindor KD. Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004;40:39–45.
463. Cullen SN, Chapman RW. The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006;26:52–61.
464. Lindor KD, The Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Eng J Med* 1997;336:691–5.
465. Mitchell SA, Bansil DS, Hunt N, et al. A preliminary trial of highdose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:900–7.
466. Sjoqvist U, Tribukait B, Ost A, et al. Ursodeoxycholic acid treatment in IBD-patients with colorectal dysplasia and/or DNA-aneuploidy: a prospective, double-blind, randomized controlled pilot study. *Anticancer Res* 2004;24:3121–7.
467. Van Thiel DH, Carroll P, Abu-Elmagd K, et al. Tacrolimus, a treatment for primary sclerosing cholangitis: results of an open label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995;90: 455–9.

468. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a populationbased cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85:430–4.
469. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542–8.
470. Bernstein CN, Nabalamba A. Hospitalization-based major comorbidity of inflammatory bowel disease in Canada. *Can J Gastroenterol* 2007;21:507–11.
471. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1–9.
472. Danese S, Papa A, Saibeni S, et al. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: the clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007;102:174–86.
473. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21:1301–36.
474. Qaseem A, Snow V, Barry P, et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146:454–8.
475. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guideline (8th edition). *Chest* 2008;133:454–545.
476. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, European Venous Forum, International Surgical Thrombosis Forum, International Union of Angiology, Union Internationale de Phébiologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006;25:101–61.
477. Shen J, Ran ZH, Tong JL, et al. Meta-analysis: the utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:653–63.
478. Geerts WH, Bergquist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:353–81.
479. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Int Med* 2007;146:278–88.
480. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793–800.
481. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. *Arch Intern Med* 2004;164:963–8.
482. Hilsden RJ, Verhoef MJ, Best A, Pocobelli G. Complementary and alternative medicine use by Canadian patients with inflammatory bowel disease: results from a national survey. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1563–8.
483. Langhorst J, Anthonisen IB, Steder-Neukamm U, et al. Amount of systemic steroid medication is a strong predictor for the use of complementary and alternative medicine in patients with inflammatory bowel disease: results from a German national survey. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:287–95.
484. Burgmann T, Rawsthorne P, Bernstein CN. Predictors of alternative and complementary medicine use in inflammatory bowel disease: do measures of conventional health care utilization relate to use? *Am J Gastroenterol* 2004;99:889–93.

485. Dick A, Keady S, Mohamed F, Brayley S, et al. Use of unlicensed and off-label medications in paediatric gastroenterology with a review of the commonly used formularies in the UK. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:571–5.
486. Langmead L, Rampton DS. Review article: complementary and alternative therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:341–9.
485. Therapy of active Crohn disease with *Boswellia serrata* extract H 15. *Z Gastroenterol* 2001;39:11–7 German.
488. Joos S, Wildau N, Kohnen R, et al. Acupuncture and moxibustion in the treatment of ulcerative colitis: a randomized controlled study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1056–63.
489. Joos S, Brinkhaus B, Maluche C, et al. Acupuncture and moxibustion in the treatment of active Crohn's disease: a randomized controlled study. *Digestion* 2004;69:131–9. 100 G. Van Assche et al.
490. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, et al. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996;334:1557–60.
491. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC randomized controlled trials. *JAMA* 2008;299: 1690–7.
492. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD006320.

**European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease
Journal of Crohn's and Colitis (2013) 7, 982–1018**

1. Leighton JA, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan JV, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:558–65.
2. Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, Loftus Jr EV, Eliakim R, Pennazio M, et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy* 2009;41:618–37.
3. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 1984;74:979–83.
4. http://www.cebm.net/mod_product/design/files/CEBM-Levelsof-Evidence-2.1.pdf.
5. Manes G, Imbesi V, Ardizzone S, Cassinotti A, Bosani M, Massari A, et al. Appropriateness and diagnostic yield of colonoscopy in the management of patients with ulcerative colitis: a prospective study in an open access endoscopy service. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1133–8.
6. Markowitz J, Kahn E, Grancher K, Hyams J, Treem W, Daum F. Atypical rectosigmoid histology in children with newly diagnosed ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2034–7.
7. Robert ME, Skacel M, Ullman T, Bernstein CN, Easley K, Goldblum JR. Patterns of colonic involvement at initial presentation in ulcerative colitis: a retrospective study of 46 newly diagnosed cases. *Am J Clin Pathol* 2004;122:94–9.

8. Robert ME, Tang L, Hao LM, Reyes-Mugica M. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *Am J Surg Pathol* 2004;28: 183–9.
9. Rajwal SR, Puntis JW, McClean P, Davison SM, Newell SJ, Sugarman I, et al. Endoscopic rectal sparing in children with untreated ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:66–9.
10. Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, Goldman H. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 1993;17:869–75.
11. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1275–9.
12. Mutinga ML, Odze RD, Wang HH, Hornick JL, Farraye FA. The clinical significance of right-sided colonic inflammation in patients with left-sided chronic ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:215–9.
13. Kim B, Barnett JL, Kleer CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3258–62.
14. Byeon JS, Yang SK, Myung SJ, Pyo SI, Park HJ, Kim YM, et al. Clinical course of distal ulcerative colitis in relation to appendiceal orifice inflammation status. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:366–71.
15. Ladefoged K, Munck LK, Jorgensen F, Engel P. Skip inflammation of the appendiceal orifice: a prospective endoscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1192–6.
16. Yang SK, Jung HY, Kang GH, Kim YM, Myung SJ, Shim KN, et al. Appendiceal orifice inflammation as a skip lesion in ulcerative colitis: an analysis in relation to medical therapy and disease extent. *Gastrointest Endosc* 1999;49:743–7.
17. Matsumoto T, Nakamura S, Shimizu M, Iida M. Significance of appendiceal involvement in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:180–5.
18. Haskell H, Andrews Jr CW, Reddy SI, Dendrinis K, Farraye FA, Stucchi AF, et al. Pathologic features and clinical significance of “backwash” ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1472–81.
19. Goldstein N, Dulai M. Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *Am J Clin Pathol* 2006;126: 365–76.
20. Abdelrazeq AS, Wilson TR, Leitch DL, Lund JN, Leveson SH. Ileitis in ulcerative colitis: is it a backwash? *Dis Colon Rectum* 2005;48:2038–46.
21. Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998;93: 201–6.
22. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4:7–27.
23. Navaneethan U, Parasa S, Venkatesh PG, Trikudanathan G, Shen B. Prevalence and risk factors for colonic perforation during colonoscopy in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2011;5:189–95.
24. Navaneethan U, Kochhar G, Phull H, Venkatesh PG, Remzi FH, Kiran RP, et al. Severe disease on endoscopy and steroid use increase the risk for bowel perforation during colonoscopy in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2012;6: 470–5.

25. Buisson A, Chevaux JB, Hudziak H, Bresler L, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Colonoscopic perforations in inflammatory bowel disease: a retrospective study in a French referral centre. *Dig Liver Dis* 2013;45:569–72.
26. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1314–21.
27. Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M, Deere H, Davies S, Murch SH, et al. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:257–61.
28. Crocco S, Martelossi S, Giurici N, Villanacci V, Ventura A. Upper gastrointestinal involvement in paediatric onset Crohn's disease: prevalence and clinical implications. *J Crohns Colitis* 2012;6:51–5.
29. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci* 2012;57:1618–23.
30. Rutgeerts P, Onette E, Vantrappen G, Geboes K, Broeckaert L, Talloen L. Crohn's disease of the stomach and duodenum: a clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. *Endoscopy* 1980;12:288–94.
31. Turner D, Griffiths AM. Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:475–8.
32. Casella G, D'Inca R, Oliva L, Daperno M, Saladino V, Zoli G, et al. Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel diseases: an IG-IBD multicentre study. *Dig Liver Dis* 2010;42: 175–8.
33. Altschuler A, Collins B, Lewis JD, Velayos F, Allison JE, Hutfless S, et al. Gastroenterologists' attitudes and self-reported practices regarding inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:992–9.
34. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012;61:535–42.
35. Thia KT, Loftus Jr EV, Pardi DS, Kane SV, Faubion WA, Tremaine WJ, et al. Measurement of disease activity in ulcerative colitis: interobserver agreement and predictors of severity. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1257–64.
36. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Pare P, McDonald JW, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005;352:2499–507.
37. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Reliability and initial validation of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity. *Gastroenterology* Jul 25 2013 <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.024> pii: S0016-5085(13)01075-5 (Epub ahead of print).
38. Dillon M, Brown S, Casey W, Walsh D, Durnin M, Abubaker K, et al. Colonoscopy under general anesthesia in children. *Pediatrics* 1998;102:381–3.
39. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:827–51.
40. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N, et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1037–43.

41. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A):5–36.
42. Meucci G, Bortoli A, Riccioli FA, Girelli CM, Radaelli F, Rivolta R, et al. Frequency and clinical evolution of indeterminate colitis: a retrospective multi-centre study in northern Italy. *GSMII (Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali)*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:909–13.
43. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012;6:965–90.
44. Järnerot G. How to judge the response to treatment in ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(Suppl 2): S222–3.
45. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut* 2007;56:453–5.
46. Lopez-Palacios N, Mendoza JL, Taxonera C, Lana R, Lopez-Jamar JM, Diaz-Rubio M. Mucosal healing for predicting clinical outcome in patients with ulcerative colitis using thiopurines in monotherapy. *Eur J Intern Med* 2011;22:621–5.
47. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194–201.
48. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidder H, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO I: impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011;5: 477–83.
49. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142(1102-1111): e1102.
50. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:11–24.
51. Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1392–8.
52. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:40–6.
53. af Björkstén CG, Nieminen U, Turunen U, Arkkila P, Sipponen T, Farkkila M. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:528–37.
54. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2218–24.
55. Gisbert JP, Bermejo F, Perez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1190–8.
56. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal

calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1851–8.

57. Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, Valpiani D, Gullotta R, Colombo E, et al. Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1006–10.

58. Thakkar K, Lucia CJ, Ferry GD, McDuffie A, Watson K, Tsou M, et al. Repeat endoscopy affects patient management in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:722–7.

59. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;25:665–72.

60. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63.

61. Amiot A, Gornet JM, Baudry C, Munoz-Bongrand N, Auger M, Simon M, et al. Crohn's disease recurrence after total proctocolectomy with definitive ileostomy. *Dig Liver Dis* 2011;43:698–702.

62. Kurer MA, Stamou KM, Wilson TR, Bradford IM, Leveson SH. Early symptomatic recurrence after intestinal resection in Crohn's disease is unpredictable. *Colorectal Dis* 2007;9: 567–71.

63. Leal-Valdivieso C, Marin I, Manosa M, Naves JE, Zabana Y, Pinol M, et al. Should we monitor Crohn's disease patients for postoperative recurrence after permanent ileostomy? *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:E196.

64. Cappell MS. Risks versus benefits of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8: 610–34.

65. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;133:1670–89.

66. Simpson P, Papadakis KA. Endoscopic evaluation of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14: 1287–97.

67. Shen B. Endoscopic, imaging and histologic evaluation of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:S41–5.

68. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008;2:1–23.

69. Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:653–74.

70. Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, Maul J, Shapira Y, Bojic D, et al. Prevalence and clinical impact of endoscopic pseudomembranes in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. *J Crohns Colitis* 2010;4: 194–8.

71. Shanahan F, Targan S, Anton P, Duerr R. Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1278.

72. Oberhuber G, Puspok A, Oesterreicher C, Novacek G, Zauner C, Burghuber M, et al. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:698–706.

73. Sharif F, McDermott M, Dillon M, Drumm B, Rowland M, Imrie C, et al. Focally enhanced gastritis in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 1415–20.
74. Valdez R, Appelman HD, Bronner MP, Greenson JK. Diffuse duodenitis associated with ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1407–13.
75. Chutkan RK, Scherl E, Wayne JD. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:463–83 [viii].
76. Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, Barletti C, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease: diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 1987;92:181–5.
77. Tedesco FJ, Hardin RD, Harper RN, Edwards BH. Infectious colitis endoscopically simulating inflammatory bowel disease: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 1983;29:195–7.
78. Rameshshanker R, Arebi N. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4: 201–11.
79. Wilcox CM, Chalasani N, Lazenby A, Schwartz DA. Cytomegalovirus colitis in acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and endoscopic study. *Gastrointest Endosc* 1998;48: 39–43.
80. Battaglini MP, Rockey DC. Cytomegalovirus colitis presenting with the endoscopic appearance of pseudomembranous colitis. *Gastrointest Endosc* 1999;50:697–700.
81. Roskell DE, Hyde GM, Campbell AP, Jewell DP, Gray W. HIV associated cytomegalovirus colitis as a mimic of inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:148–50.
82. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2009;13:R68.
83. Galiatsatos P, Shrier I, Lamoureux E, Szilagyi A. Meta-analysis of outcome of cytomegalovirus colitis in immunocompetent hosts. *Dig Dis Sci* 2005;50:609–16.
84. Nishimoto Y, Matsumoto T, Suekane H, Shimizu M, Mikami Y, Iida M. Cytomegalovirus infection in a patient with ulcerative colitis: colonoscopic findings. *Gastrointest Endosc* 2001;53: 816–8.
85. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094–7.
86. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010;55:1059–65.
87. Maconi G, Colombo E, Zerbi P, Sampietro GM, Fociani P, Bosani M, et al. Prevalence, detection rate and outcome of cytomegalovirus infection in ulcerative colitis patients requiring colonic resection. *Dig Liver Dis* 2005;37:418–23.
88. Suzuki H, Kato J, Kuriyama M, Hiraoka S, Kuwaki K, Yamamoto K. Specific endoscopic features of ulcerative colitis complicated by cytomegalovirus infection. *World J Gastroenterol* 2010;16:1245–51.
89. Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1003–12.
90. Solem CA, Loftus Jr EV, Fletcher JG, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc* 2008;68:255–66.
91. Jeong SH, Lee KJ, Kim YB, Kwon HC, Sin SJ, Chung JY. Diagnostic value of terminal ileum intubation during colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:51–5.

92. Stahlberg D, Veress B, Tribukait B, Broome U. Atrophy and neoplastic transformation of the ileal pouch mucosa in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Dis Colon Rectum* 2003;46: 770–8.
93. Shen B, Wu H, Remzi F, Lopez R, Shen L, Fazio V. Diagnostic value of esophagogastroduodenoscopy in patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:395–401.
94. Peyrin-Biroulet L, Loftus Jr EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:289–97.
95. Kim KM, Lee A, Choi KY, Lee KY, Kwak JJ. Intestinal tuberculosis: clinicopathologic analysis and diagnosis by endoscopic biopsy. *Am J Gastroenterol* 1998;93:606–9.
96. Alvares JF, Devarbhavi H, Makhija P, Rao S, Kottoor R. Clinical, colonoscopic, and histological profile of colonic tuberculosis in a tertiary hospital. *Endoscopy* 2005;37:351–
97. Gilinsky NH, Marks IN, Kottler RE, Price SK. Abdominal tuberculosis. A 10-year review. *S Afr Med J* 1983;64:849–57.
98. Lee YJ, Yang SK, Byeon JS, Myung SJ, Chang HS, Hong SS, et al. Analysis of colonoscopic findings in the differential diagnosis between intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *Endoscopy* 2006;38:592–7.
99. Makharia GK, Srivastava S, Das P, Goswami P, Singh U, Tripathi M, et al. Clinical, endoscopic, and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:642–51.
100. Epstein D, Watermeyer G, Kirsch R. Review article: the diagnosis and management of Crohn's disease in populations with high-risk rates for tuberculosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1373–88.
101. Pulimood AB, Amarapurkar DN, Ghoshal U, Phillip M, Pai CG, Reddy DN, et al. Differentiation of Crohn's disease from intestinal tuberculosis in India in 2010. *World J Gastroenterol* 2011;17:433–43.
102. Tursi A, Inchingolo CD, Nenna R, Stoppino G, Zotti M, Panella C, et al. Pattern of mucosal tumor necrosis factor-alpha expression in segmental colitis associated with diverticula suggests a truly autonomous clinical entity. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1315–7.
103. Mann NS, Hoda KK. Segmental colitis associated with diverticulosis: systematic evaluation of 486 cases with meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2012;59:2119–21.
104. Imperiali G, Meucci G, Alvisi C, Fasoli R, Ferrara A, Girelli CM, et al. Segmental colitis associated with diverticula: a prospective study. Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII). *Am J Gastroenterol* 2000;95:1014–6.
105. Hadithi M, Cazemier M, Meijer GA, Bloemena E, Felt-Bersma RJ, Mulder CJ, et al. Retrospective analysis of old-age colitis in the Dutch inflammatory bowel disease population. *World J Gastroenterol* 2008;14:3183–7.
106. Rispo A, Pasquale L, Cozzolino A, Di Girolamo E, De Palma GD, Grassia R, et al. Lower prevalence of diverticulosis in patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1164–8.
107. Lamps LW, Knapple WL. Diverticular disease-associated segmental colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:27–31.
108. Tursi A, Elisei W, Brandimarte G, Giorgetti GM, Lecca PG, Di Cesare L, et al. The endoscopic spectrum of segmental colitis associated with diverticulosis. *Colorectal Dis* 2010;12:464–70.
109. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Aiello F, Brandimarte G. Inflammatory manifestations at colonoscopy in patients with colonic diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33: 358–65.

110. Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia American Gastrointestinal Association. *Gastroenterol* 2000;118:954–68.
111. Zou X, Cao J, Yao Y, Liu W, Chen L. Endoscopic findings and clinicopathologic characteristics of ischemic colitis: a report of 85 cases. *Dig Dis Sci* 2009;54:2009–15.
112. Beppu K, Osada T, Nagahara A, Matsumoto K, Shibuya T, Sakamoto N, et al. Relationship between endoscopic findings and clinical severity in ischemic colitis. *Intern Med* 2011;50:2263–7.
113. Habu Y, Tahashi Y, Kiyota K, Matsumura K, Hirota M, Inokuchi H, et al. Reevaluation of clinical features of ischemic colitis. Analysis of 68 consecutive cases diagnosed by early colonoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:881–6.
114. Scowcroft CW, Sanowski RA, Kozarek RA. Colonoscopy in ischemic colitis. *Gastrointest Endosc* 1981;27:156–61.
115. Mantzaris GJ, Hatzis A, Archavlis E, Petraki K, Lazou A, Ladas S, et al. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of acute, severe hemorrhagic colitis. *Endoscopy* 1995;27:645–53.
116. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, Puspok A, Birner P, Poetzi R, et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy* 2003;35:1004–8.
117. Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M, McFarland LV. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;107:755–63.
118. Schumacher G, Sandstedt B, Kollberg B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Clinical findings and early diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:265–74.
119. Schumacher G. First attack of inflammatory bowel disease and infectious colitis. A clinical, histological and microbiological study with special reference to early diagnosis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993;198:1–24.
120. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B, Jorup C, Grillner L, Ljungh A, et al. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and non-relapsing colitis. Microbiologic findings. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:1077–85.
121. Surawicz CM. What's the best way to differentiate infectious colitis (acute self-limited colitis) from IBD? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(Suppl 2):S157–8.
122. Nahon S, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A, Bitoun A, Panis Y, Valleur P, et al. Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3102–7.
123. Alemayehu G, Jarnerot G. Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making. *Am J Gastroenterol* 1991;86:187–90.
124. Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Zimmermann EM. Is endoscopy necessary for the measurement of disease activity in ulcerative colitis? *Am J Gastroenterol* 2005;100:355–61.
125. Regueiro M, Rodemann J, Kip KE, Saul M, Swoger J, Baidoo L, et al. Physician assessment of ulcerative colitis activity correlates poorly with endoscopic disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1008–14.
126. Mirpour S, Rabie R, Mirpour K, Gholamrezanezhad A. Evaluation of relationship between clinical and colonoscopic features in patients with active ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol* 2007;26:74–6.

127. D'Amato M, Pompili M, Marra G, Rapaccini GL, Anti M. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel diseases. *Gut* 1986;27:1228.
128. Buckell NA, Williams GT, Bartram CI, Lennard-Jones JE. Depth of ulceration in acute colitis: correlation with outcome and clinical and radiologic features. *Gastroenterology* 1980;79: 19–25.
129. Hefti MM, Chessin DB, Harpaz NH, Steinhagen RM, Ullman TA. Severity of inflammation as a predictor of colectomy in patients with chronic ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2009;52:193–7.
130. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, Bitoun A, Valleur P, Hautefeuille P, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994;39: 1550–7.
131. Seo M, Okada M, Yao T, Matake H, Maeda K. Evaluation of the clinical course of acute attacks in patients with ulcerative colitis through the use of an activity index. *J Gastroenterol* 2002;37:29–34.
132. Carbonnel F, Gargouri D, Lemann M, Beaugerie L, Cattan S, Cosnes J, et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:273–9.
133. Bernal I, Manosa M, Domenech E, Garcia-Planella E, Navarro M, Lorenzo-Zuniga V, et al. Predictors of clinical response to systemic steroids in active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:1434–8.
134. Cacheux W, Seksik P, Lemann M, Marteau P, Nion-Larmurier I, Afchain P, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:637–42.
135. Aratari A, Papi C, Clemente V, Moretti A, Luchetti R, Koch M, et al. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. *Dig Liver Dis* 2008;40:821–6.
136. Navarro-Llavat M, Domenech E, Bernal I, Sanchez-Delgado J, Manterola JM, Garcia-Planella E, et al. Prospective, observational, cross-sectional study of intestinal infections among acutely active inflammatory bowel disease patients. *Digestion* 2009;80:25–9.
137. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3:47–91.
138. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo da H, Stone CD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:339–44.
139. Bossuyt P, Verhaegen J, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S. Increasing incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3:4–7.
140. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012;6:991–1030.
141. Huetting WE, Buskens E, van der Tweel I, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Dig Surg* 2005;22:69–79.
142. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995;222:120–7.
143. McLaughlin SD, Clark SK, Thomas-Gibson S, Tekkis PP, Ciclitira PJ, Nicholls RJ. Guide to endoscopy of the ileo-anal pouch following restorative proctocolectomy with ileal

- pouch-anal anastomosis; indications, technique, and management of common findings. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1256–63.
144. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Lashner BA. Clinical approach to diseases of ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2796–807.
145. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Delaney CP, Bennett AE, Achkar JP, et al. Comprehensive evaluation of inflammatory and noninflammatory sequelae of ileal pouch-anal anastomoses. *Am J Gastroenterol* 2005;100:93–101.
146. Ghali P, Bitton A. The role of endoscopy in the evaluation of pouches and ostomies. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12: 605–19.
147. Shen B. Diagnosis and management of postoperative ileal pouch disorders. *Clin Colon Rectal Surg* 2010;23:259–68.
148. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Remzi FH, Bevins CL, et al. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology* 2001;121:261–7.
149. Moskowitz RL, Shepherd NA, Nicholls RJ. An assessment of inflammation in the reservoir after restorative proctocolectomy with ileoanal ileal reservoir. *Int J Colorectal Dis* 1986;1:167–74.
150. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, Pemberton JH, Phillips SF. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc* 1994;69:409–15.
151. Shen B, Remzi FH, Lavery IC, Lashner BA, Fazio VW. A proposed classification of ileal pouch disorders and associated complications after restorative proctocolectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:145–58 [quiz 124].
152. Shen B. Diagnosis and treatment of patients with pouchitis. *Drugs* 2003;63:453–61.
153. Nicholls RJ. Review article: ulcerative colitis—surgical indications and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 4):25–8.
154. Shen B, Plesec TP, Remer E, Kiran P, Remzi FH, Lopez R, et al. Asymmetric endoscopic inflammation of the ileal pouch: a sign of ischemic pouchitis? *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:836–46.
155. Moonka D, Furth EE, MacDermott RP, Lichtenstein GR. Pouchitis associated with primary cytomegalovirus infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:264–6.
156. Shen B. Crohn's disease of the ileal pouch: reality, diagnosis, and management. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:284–94.
157. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Delaney CP, Achkar JP, Bennett A, et al. Endoscopic balloon dilation of ileal pouch strictures. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2340–7.
158. Shen B, Lian L, Kiran RP, Queener E, Lavery IC, Fazio VW, et al. Efficacy and safety of endoscopic treatment of ileal pouch strictures. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2527–35.
159. Kuiper T, Vlug MS, van den Broek FJ, Tytgat KM, van Eeden S, Fockens P, et al. The prevalence of dysplasia in the ileoanal pouch following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis with associated dysplasia. *Colorectal Dis* 2012;14: 469–73.
160. Kariv R, Remzi FH, Lian L, Bennett AE, Kiran RP, Kariv Y, et al. Preoperative colorectal neoplasia increases risk for pouch neoplasia in patients with restorative proctocolectomy. *Gastroenterology* 2010;139:806–12 [812 e801-802].
161. Das P, Johnson MW, Tekkis PP, Nicholls RJ. Risk of dysplasia and adenocarcinoma following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 2007;9:15–27.
162. Ault GT, Nunoo-Mensah JW, Johnson L, Vukasin P, Kaiser A, Beart Jr RW. Adenocarcinoma arising in the middle of ileoanal pouches: report of five cases. *Dis Colon Rectum* 2009;52: 538–41.

163. Scarpa M, van Koperen PJ, Ubbink DT, Hommes DW, Ten Kate FJ, Bemelman WA. Systematic review of dysplasia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2007;94:534–45.
164. Herline AJ, Meisinger LL, Rusin LC, Roberts PL, Murray JJ, Collier JA, et al. Is routine pouch surveillance for dysplasia indicated for ileoanal pouches? *Dis Colon Rectum* 2003;46: 156–9.
165. Hernandez JD, Jimenez-Huyke C, Rosado K, Gonzalez-Keelan C, Lojo JJ, Torres EA. Surveillance for dysplasia in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: an interim analysis. *Dig Dis Sci* 2010;55:2332–6.
166. Knupper N, Straub E, Terpe HJ, Vestweber KH. Adenocarcinoma of the ileoanal pouch for ulcerative colitis—a complication of severe chronic atrophic pouchitis? *Int J Colorectal Dis* 2006;21:478–82.
167. Ozuner G, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Strong SA. Reoperative rates for Crohn's disease following strictureplasty. Long-term analysis. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1199–203.
168. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, Ierardi E, Giustini M, Pitidis A, et al. Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1457–64.
169. Singh VV, Draganov P, Valentine J. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation of symptomatic upper and lower gastrointestinal Crohn's disease strictures. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:284–90.
170. Morini S, Hassan C, Lorenzetti R, Zullo A, Cerro P, Winn S, et al. Long-term outcome of endoscopic pneumatic dilatation in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2003;35:893–7.
171. Stienecker K, Gleichmann D, Neumayer U, Glaser HJ, Tonus C. Long-term results of endoscopic balloon dilatation of lower gastrointestinal tract strictures in Crohn's disease: a prospective study. *World J Gastroenterol* 2009;15:2623–7.
172. Ajlouni Y, Iser JH, Gibson PR. Endoscopic balloon dilatation of intestinal strictures in Crohn's disease: safe alternative to surgery. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:486–90.
173. Foster EN, Quiros JA, Prindiville TP. Long-term follow-up of the endoscopic treatment of strictures in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:880–5.
174. Ferlitsch A, Reinisch W, Puspok A, Dejaco C, Schillinger M, Schofl R, et al. Safety and efficacy of endoscopic balloon dilation for treatment of Crohn's disease strictures. *Endoscopy* 2006;38:483–7.
175. Sabate JM, Villarejo J, Bouhnik Y, Allez M, Gornet JM, Vahedi K, et al. Hydrostatic balloon dilatation of Crohn's strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:409–13.
176. Breysse Y, Janssens JF, Coremans G, Vantrappen G, Hendrickx G, Rutgeerts P. Endoscopic balloon dilation of colonic and ileo-colonic Crohn's strictures: long-term results. *Gastrointest Endosc* 1992;38:142–7.
177. Williams AJ, Palmer KR. Endoscopic balloon dilatation as a therapeutic option in the management of intestinal strictures resulting from Crohn's disease. *Br J Surg* 1991;78:453–4.
178. Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, Shah SG, Williams CB, Saunders BP. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:485–8.
179. Blomberg B, Rolny P, Jarnerot G. Endoscopic treatment of anastomotic strictures in Crohn's disease. *Endoscopy* 1991;23: 195–8.

180. Hoffmann JC, Heller F, Faiss S, von Lampe B, Kroesen AJ, Wahnschaffe U, et al. Through the endoscope balloon dilation of ileocolonic strictures: prognostic factors, complications, and effectiveness. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:689–96.
181. Scimeca D, Mocciaro F, Cottone M, Montalbano LM, D'Amico G, Olivo M, et al. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation of symptomatic intestinal Crohn's disease strictures. *Dig Liver Dis* 2011;43:121–5.
182. Mueller T, Rieder B, Bechtner G, Pfeiffer A. The response of Crohn's strictures to endoscopic balloon dilation. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:634–9.
183. Couckuyt H, Gevers AM, Coremans G, Hiele M, Rutgeerts P. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: a prospective longterm analysis. *Gut* 1995;36:577–80.
184. Gevers AM, Couckuyt H, Coremans G, Hiele M, Rutgeerts P. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilation of ileocolonic Crohn's strictures. A prospective long-term analysis. *Acta Gastroenterol Belg* 1994;57:320–2.
185. Nomura E, Takagi S, Kikuchi T, Negoro K, Takahashi S, Kinouchi Y, et al. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation for Crohn's strictures. *Dis Colon Rectum* 2006;49:S59–67.
186. Saunders BP, Brown GJ, Lemann M, Rutgeerts P. Balloon dilation of ileocolonic strictures in Crohn's disease. *Endoscopy* 2004;36:1001–7.
187. Gustavsson A, Magnuson A, Blomberg B, Andersson M, Halfvarson J, Tysk C. Endoscopic dilation is an efficacious and safe treatment of intestinal strictures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:151–8.
188. Van Assche G. Is endoscopic balloon therapy an effective treatment for patients with Crohn's disease strictures? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:298–9.
189. Coffey MJ, Wright RA. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's studies: a prospective longterm analysis. *Gastrointest Endosc* 1996;43:89–90.
190. Nguyen-Tang T, Huber O, Gervaz P, Dumonceau JM. Long-term quality of life after endoscopic dilation of strictured colorectal or colocolonic anastomoses. *Surg Endosc* 2008;22:1660–6.
191. Wibmer AG, Kroesen AJ, Grone J, Buhr HJ, Ritz JP. Comparison of strictureplasty and endoscopic balloon dilatation for stricturing Crohn's disease—review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:1149–57.
192. Kirtley DW, Willis M, Thomas E. Balloon dilation of recurrent terminal ileal Crohn's stricture. *Gastrointest Endosc* 1987;33: 399–400.
193. Matsui T, Hatakeyama S, Ikeda K, Yao T, Takenaka K, Sakurai T. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation in obstructive gastroduodenal Crohn's disease. *Endoscopy* 1997;29:640–5.
194. Kelly SM, Hunter JO. Endoscopic balloon dilatation of duodenal strictures in Crohn's disease. *Postgrad Med J* 1995;71:623–4.
195. Matsui T, Ikeda K, Tsuda S, Yao K, Sou S, Satoh S, et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation in obstructive gastrointestinal Crohn's disease: a prospective long-term study. *Diagn Ther Endosc* 2000;6:67–75.
196. Thienpont C, D'Hoore A, Vermeire S, Demedts I, Bisschops R, Coremans G, et al. Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy. *Gut* 2010;59:320–4.
197. Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, Higuchi H, Toyonaga T, Matsumura K, et al. Prior use of immunomodulatory drugs improves the clinical outcome of endoscopic balloon

- dilation for intestinal stricture in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc* Jan 29 2013 <http://dx.doi.org/10.1111/den.12029> [Epub ahead of print].
198. Gustavsson A, Magnuson A, Blomberg B, Andersson M, Halfvarson J, Tysk C. Smoking is a risk factor for recurrence of intestinal stricture after endoscopic dilation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:430–7.
199. East JE, Brooker JC, Rutter MD, Saunders BP. A pilot study of intrastricture steroid versus placebo injection after balloon dilatation of Crohn's strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1065–9.
200. Brooker JC, Beckett CG, Saunders BP, Benson MJ. Long-acting steroid injection after endoscopic dilation of anastomotic Crohn's strictures may improve the outcome: a retrospective case series. *Endoscopy* 2003;35:333–7.
201. Lavy A. Triamcinolone improves outcome in Crohn's disease strictures. *Dis Colon Rectum* 1997;40:184–6.
202. Van Assche G. Intramural steroid injection and endoscopic dilation for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1027–8.
203. Di Nardo G, Oliva S, Passariello M, Pallotta N, Civitelli F, Frediani S, et al. Intralesional steroid injection after endoscopic balloon dilation in pediatric Crohn's disease with stricture: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2010;72:1201–8.
204. Swaminath A, Lichtiger S. Dilation of colonic strictures by intralesional injection of infliximab in patients with Crohn's colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:213–6.
205. Pohl J, May A, Nachbar L, Ell C. Diagnostic and therapeutic yield of push-and-pull enteroscopy for symptomatic small bowel Crohn's disease strictures. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:529–34.
206. Fukumoto A, Tanaka S, Yamamoto H, Yao T, Matsui T, Iida M, et al. Diagnosis and treatment of small-bowel stricture by double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007;66:S108–12.
207. Hirai F, Beppu T, Sou S, Seki T, Yao K, Matsui T. Endoscopic balloon dilatation using double-balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures in Crohn's disease. *Dig Endosc* 2010;22:200–4.
208. Perez-Cuadrado E, Molina Perez E. Multiple strictures in jejunal Crohn's disease: push enteroscopy dilation. *Endoscopy* 2001;33:194.
209. Matsushashi N, Nakajima A, Suzuki A, Yazaki Y, Takazoe M. Long-term outcome of non-surgical strictureplasty using metallic stents for intestinal strictures in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2000;51:343–5.
210. Loras C, Perez-Roldan F, Gornals JB, Barrio J, Igea F, Gonzalez-Huix F, et al. Endoscopic treatment with self-expanding metal stents for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:833–9.
211. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041–8
212. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J* 1964;1:89–92.
213. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol* 1978;13:833–7.
214. Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987;92:1894–8.

215. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317: 1625–9.
216. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462–76.
217. Van Assche G, Sandborn WJ, Feagan BG, Salzberg BA, Silvers D, Monroe PS, et al. Daclizumab, a humanised monoclonal antibody to the interleukin 2 receptor (CD25), for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging trial. *Gut* 2006;55:1568–74.
218. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989;298:82–6.
219. Samuel S, Bruining DH, Loftus Jr EV, Thia KT, Schroeder KW, Tremaine WJ, et al. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(49-54): e41.
220. Marteau P, Lemann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006;55:842–7.
221. Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, Condino G, Zorzi F, Pallone F, et al. Severity of postoperative recurrence in Crohn's disease: correlation between endoscopic and sonographic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1635–42.
222. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004;127:723–9.
223. Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W, Shonova O, Lukas M, Bar-Meir S, et al. Azathioprine versus mesalazine for prevention of postoperative clinical recurrence in patients with Crohn's disease with endoscopic recurrence: efficacy and safety results of a randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Gut* 2010;59:752–9.
224. Sailer J, Peloschek P, Reinisch W, Vogelsang H, Turetschek K, Schima W. Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *Eur Radiol* 2008;18:2512–21.
225. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut* 1989;30:983–9.
226. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505–12.
227. Cellier C, Sahnoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. *The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives*. *Gut* 1994;35:231–5.
228. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives*. *Gastroenterology* 1990;98:811–8.

229. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:947–53.
230. Colombel JF, Hebuterne X. Endoscopic mucosal improvement in patients with active Crohn's disease treated with certolizumab Pegol: first results of the MUSIC clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1107 (A).
231. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012;142(63–70):e65 (quiz e31).
232. Reinisch W, Rutgeerts P, Panaccione R, D'Haens G, Thakkar R, Yu A. Identifying appropriate dichotomizing points for SES-CD to predict long-term clinical remission for adalimumab-treated patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:P045.
233. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463–8 [quiz e410–461].
234. Daperno M, Castiglione F, de Ridder L, Dotan I, Farkkila M, Florholmen J, et al. Results of the 2nd part Scientific Workshop of the ECCO. II: Measures and markers of prediction to achieve, detect, and monitor intestinal healing in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011;5:484–98.
235. Frosliø KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412–22.
236. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, Mazzali C, Penati C, Manes G, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(483–489):e483.
237. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004;53:1813–6.
238. Wright R, Truelove SR. Serial rectal biopsy in ulcerative colitis during the course of a controlled therapeutic trial of various diets. *Am J Dig Dis* 1966;11:847–57.
239. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451–9.
240. Zahn A, Hinz U, Karner M, Ehehalt R, Stremmel W. Health-related quality of life correlates with clinical and endoscopic activity indexes but not with demographic features in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1058–67.
241. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:794–802.
242. Nishio Y, Ando T, Maeda O, Ishiguro K, Watanabe O, Ohmiya N, et al. Pit patterns in rectal mucosa assessed by magnifying colonoscopy are predictive of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1768–73.
243. Kiesslich R, Duckworth CA, Moussata D, Gloeckner A, Lim LG, Goetz M, et al. Local barrier dysfunction identified by confocal laser endomicroscopy predicts relapse in inflammatory bowel disease. *Gut* 2012;61:1146–53.
244. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009;44:431–40.

245. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Vatn M, Moum B. Mucosal healing after initial treatment may be a prognostic marker for long-term outcome in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57:A15.
246. D'Haens GR, Noman M, Baert F, et al. Endoscopic healing after infliximab treatment for Crohn's disease provides a longer time to relapse. *Gastroenterology* 2002;122:A100.
247. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541–9.
248. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402–13.
249. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–95.
250. Reinisch W, Rutgeerts PJ, Colombel JF, et al. Association of steroid-free clinical remission and complete mucosal healing at 6 months with clinical outcome at 1 year: a post-hoc analysis of SONIC trial data. *Gastroenterology* 2011;140: S261–2.
251. Colombel JF, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. Achievement of early deep remission predicts better long-term outcomes for adalimumab-treated patients with Crohn's disease: data from EXTEND. *Am J Gastroenterol* 2010;105:S434–5.
252. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371: 660–7.
253. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295–301.
254. Mary JY, Lemann M, Colombel JF, et al. Endoscopic remission and response in Crohn's disease: an objective definition using the CDEIS. *Gut* 2005;54:A50.
255. Ferrante M, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Evolution of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease under azathioprine and/or infliximab: a post-hoc analysis of the SONIC data. *Gastroenterology* 2011;140:S422.
256. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005;128:1812–8.
257. Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, et al. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1240–8 [quiz 1249].
258. Jensen MD, Nathan T, Rafaelsen SR, Kjeldsen J. Diagnostic accuracy of capsule endoscopy for small bowel Crohn's disease is superior to that of MR enterography or CT enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:124–9.
259. Toth E, Nemeth A, Nielsen J, Wurm Johansson G, Ekberg O, Thorlacius H. Capsule endoscopy is superior to magnetic resonance enterography for detection of Crohn's lesions in the small bowel. *Gut* 2011;60:A404.
260. Pica R, Cassieri C, Avallone EV, Crispino P, Rivera M, Paoluzi P. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective study comparing wireless capsule endoscopy and magnetic resonance enteroclysis. *Gut* 2012;61:A398.

261. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lemann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7: 15–29.
262. Lewis BS, Eisen GM, Friedman S. A pooled analysis to evaluate results of capsule endoscopy trials. *Endoscopy* 2005;37:960–5.
263. Leighton JA. The role of endoscopic imaging of the small bowel in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2011;106:27–36 [quiz 37].
264. Mehdizadeh S, Chen GC, Barkodar L, Enayati PJ, Pirouz S, Yadegari M, et al. Capsule endoscopy in patients with Crohn's disease: diagnostic yield and safety. *Gastrointest Endosc* 2010;71:121–7.
265. Doherty GA, Moss AC, Cheifetz AS. Capsule endoscopy for small-bowel evaluation in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2011;74:167–75.
266. Levesque BG. Yield to diagnostic accuracy: capsule endoscopy in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2010;71:128–30.
267. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, Bjarnason II, Scott D, Birgisson S, et al. Long-term effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1040–5.
268. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:55–9.
269. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:133–41.
270. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005;128:1172–8.
271. Lewis JR, Pashinsky Y, Tinsley A, Lewis BS. Capsule endoscopy in healthy individuals. *Gastroenterology* 2012;142:S-52–3.
272. Tukey M, Pleskow D, Legnani P, Cheifetz AS, Moss AC. The utility of capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2734–9.
273. Shim KN, Kim YS, Kim KJ, Kim YH, Kim TI, Do JH, et al. Abdominal pain accompanied by weight loss may increase the diagnostic yield of capsule endoscopy: a Korean multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:983–8.
274. Adler SN, Yoav M, Eitan S, Yehuda C, Eliakim R. Does capsule endoscopy have an added value in patients with perianal disease and a negative work up for Crohn's disease? *World J Gastrointest Endosc* 2012;4:185–8.
275. De Bona M, Bellumat A, Cian E, Valiante F, Moschini A, De Boni M. Capsule endoscopy findings in patients with suspected Crohn's disease and biochemical markers of inflammation. *Dig Liver Dis* 2006;38:331–5.
276. Valle J, Alcantara M, Perez-Grueso MJ, Navajas J, Munoz-Rosas C, Legaz ML, et al. Clinical features of patients with negative results from traditional diagnostic work-up and Crohn's disease findings from capsule endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:692–6.
277. Rosa B, Moreira MJ, Rodrigues S, Cardoso H, Rebelo A, Marques M, et al. Lewis Score and capsule endoscopy findings in Crohn's disease. *Gut* 2011;60:A402.

278. Rodrigues S, Magro F, Cardoso H, Rosa B, Moreira MJ, Marques M, et al. Role of capsule endoscopy in the evaluation of different segments of the small bowel in Crohn's disease: correlation of biomarkers, endoscopy, and Lewis score. *Endoscopy* 2011;43:A130.
279. Sipponen T, Haapamaki J, Savilahti E, Alfthan H, Hamalainen E, Rautiainen H, et al. Fecal calprotectin and S100A12 have low utility in prediction of small bowel Crohn's disease detected by wireless capsule endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:778–84.
280. Koulaouzidis A, Douglas S, Rogers MA, Arnott ID, Plevris JN. Fecal calprotectin: a selection tool for small bowel capendoscopy in suspected IBD with prior negative bi-directional endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:561–6.
281. Aggarwal V, Day AS, Connor SJ, Leach ST, Grimm MC, Craig PI. Capsule endoscopy findings in small bowel Crohn's disease patients in clinical remission: correlation with the Crohn's disease activity index, faecal calprotectin and S100A12.
282. Koulaouzidis A, Douglas S, Plevris JN. Lewis score correlates more closely with fecal calprotectin than Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index. *Dig Dis Sci* 2012;57:987–93.
283. May A, Manner H, Schneider M, Ipsen A, Ell C. Prospective multicenter trial of capsule endoscopy in patients with chronic abdominal pain, diarrhea and other signs and symptoms (CEDAP-Plus Study). *Endoscopy* 2007;39:606–12.
284. Bardan E, Nadler M, Chowers Y, Fidder H, Bar-Meir S. Capsule endoscopy for the evaluation of patients with chronic abdominal pain. *Endoscopy* 2003;35:688–9.
285. Viazis N, Zacharakis G, Saprikis E, Anastasopoulos H, Kechagias G, Markoutsaki T, et al. A single center experience of 2300 consecutive patients undergoing capsule endoscopy: indications and diagnostic yield. *Endoscopy* 2011;43:A129.
286. Mergener K, Ponchon T, Gralnek I, Pennazio M, Gay G, Selby W, et al. Literature review and recommendations for clinical application of small-bowel capsule endoscopy, based on a panel discussion by international experts. Consensus statements for small-bowel capsule endoscopy, 2006/2007. *Endoscopy* 2007;39:895–909.
287. Rosa B, Moreira MJ, Rebelo A, Cotter J. Lewis Score: a useful clinical tool for patients with suspected Crohn's Disease submitted to capsule endoscopy. *J Crohns Colitis* 2012;6:692–7.
288. Voderholzer WA, Beinhoelzl J, Rogalla P, Murrer S, Schachschal G, Lochs H, et al. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005;54:369–73.
289. Petruzzello C, Onali S, Calabrese E, Zorzi F, Ascolani M, Condino G, et al. Wireless capsule endoscopy and proximal small bowel lesions in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:3299–304.
290. Niv Y. Diagnostic value of capsule endoscopy during relapse in co-morbid irritable bowel syndrome and Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1073–4.
291. Leighton JA, Triester SL, Sharma VK. Capsule endoscopy: a meta-analysis for use with obscure gastrointestinal bleeding and Crohn's disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006;16: 229–50.
292. Pons Beltran V, Nos P, Bastida G, Beltran B, Arguello L, Aguas M, et al. Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy? *Gastrointest Endosc* 2007;66:533–40.
293. Bourreille A, Jarry M, D'Halluin PN, Ben-Soussan E, Maunoury V, Bulois P, et al. Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Gut* 2006;55:978–83.

294. Efthymiou A, Viazis N, Mantzaris G, Papadimitriou N, Tzourmakliotis D, Raptis S, et al. Does clinical response correlate with mucosal healing in patients with Crohn's disease of the small bowel? A prospective, case-series study using wireless capsule endoscopy. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1542–7.
295. Lewis BS. Expanding role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:4137–41.
296. Niv Y, Ilani S, Levi Z, Hershkowitz M, Niv E, Fireman Z, et al. Validation of the Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDAI or Niv score): a multicenter prospective study. *Endoscopy* 2012;44:21–6.
297. Castro FD, Rosa B, Moreira MJ, Cotter J. Impact of capsule endoscopy on management of Crohn's disease: a single center experience. *Gastrointest Endosc* 2012;75:AB254.
298. Long MD, Barnes E, Isaacs K, Morgan D, Herfarth HH. Impact of capsule endoscopy on management of inflammatory bowel disease: a single tertiary care center experience. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1855–62.
299. Lorenzo-Zuniga V, de Vega VM, Domenech E, Cabre E, Manosa M, Boix J. Impact of capsule endoscopy findings in the management of Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 2010;55:411–4.
300. Sidhu R, McAlindon ME, Drew K, Hardcastle S, Cameron IC, Sanders DS. Evaluating the role of small-bowel endoscopy in clinical practice: the largest single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:513–9.
301. Gurudu SR, Leighton JA. Correlation of two capsule endoscopy scoring systems with fecal calprotectin: does it really matter? *Dig Dis Sci* 2012;57:827–9.
302. Mow WS, Lo SK, Targan SR, Dubinsky MC, Treyzon L, Abreu-Martin MT, et al. Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:31–40.
303. Jensen MD, Nathan T, Kjeldsen J. Inter-observer agreement for detection of small bowel Crohn's disease with capsule endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:878–84.
304. Gal E, Geller A, Fraser G, Levi Z, Niv Y. Assessment and validation of the new capsule endoscopy Crohn's disease activity index (CECDAI). *Dig Dis Sci* 2008;53:1933–7.
305. Gralnek IM, Defranchis R, Seidman E, Leighton JA, Legnani P, Lewis BS. Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:146–54.
306. Swaminath A, Legnani P, Kornbluth A. Video capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: past, present, and future redux. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1254–62.
307. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1274–82.
308. Stewenius J, Adnerhill I, Ekelund G, Floren CH, Fork FT, Janzon L, et al. Ulcerative colitis and indeterminate colitis in the city of Malmo, Sweden. A 25-year incidence study. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:38–43.
309. Maunoury V, Savoye G, Bourreille A, Bouhnik Y, Jarry M, Sacher-Huvelin S, et al. Value of wireless capsule endoscopy in patients with indeterminate colitis (inflammatory bowel disease type unclassified). *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:152–5.
310. Mehdizadeh S, Chen G, Enayati PJ, Cheng DW, Han NJ, Shaye OA, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy in ulcerative colitis and inflammatory bowel disease of unclassified type (IBDU). *Endoscopy* 2008;40:30–5.

311. Di Nardo G, Oliva S, Ferrari F, Riccioni ME, Staiano A, Lombardi G, et al. Usefulness of wireless capsule endoscopy in paediatric inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2011;43:220–4.
312. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 2002;122:1242–7.
313. Shen B, Remzi FH, Santisi J, Lashner BA, Brzezinski A, Fazio VW. Application of wireless capsule endoscopy for the evaluation of iron deficiency anemia in patients with ileal pouches. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:897–902.
314. Murrell Z, Vasiliauskas E, Melmed G, Lo S, Targan S, Fleshner P. Preoperative wireless capsule endoscopy does not predict outcome after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2010;53:293–300.
315. Schluender SJ, Mehdizadeh S, Vasiliauskas EA, Dubinsky M, Papadakis KA, Ippoliti A, et al. Does preoperative wireless endoscopic capsule predict long-term outcome after ileal pouch-anal anastomosis (IPAA)? *Gastroenterology* 2006;13
316. Meister T, Heinzow H, Dortgolz A, Lenze F, Ross M, Domagk D, et al. Colon capsule endoscopy versus standard colonoscopy in assessing disease activity in patients with ulcerative colitis: a prospective trial. *Gastrointest Endosc* 2012;75:AB475.
317. Sung J, Ho KY, Chiu HM, Ching J, Travis S, Peled R. The use of Pillcam Colon in assessing mucosal inflammation in ulcerative colitis: a multicenter study. *Endoscopy* 2012;44:754–8.
318. Postgate AJ, Burling D, Gupta A, Fitzpatrick A, Fraser C. Safety, reliability and limitations of the given patency capsule in patients at risk of capsule retention: a 3-year technical review. *Dig Dis Sci* 2008;53:2732–8.
319. Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P, Schmelkin I, Brown A, Lichtiger S, et al. The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2218–22.
320. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2010;71:280–6.
321. Hoog CM, Bark LA, Arkani J, Gorsetman J, Brostrom O, Sjoqvist U. Capsule retentions and incomplete capsule endoscopy examinations: an analysis of 2300 examinations. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:518718.
322. Levesque BG, Cipriano LE, Chang SL, Lee KK, Owens DK, Garber AM. Cost effectiveness of alternative imaging strategies for the diagnosis of small-bowel Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:261–7 [267 e261–264].
323. Leighton JA, Gralnek IM, Richner RE, Lacey MJ, Papatheofanis FJ. Capsule endoscopy in suspected small bowel Crohn's disease: economic impact of disease diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2009;15:5685–92.
324. Rondonotti E, Soncini M, Girelli C, Ballardini G, Bianchi G, Brunati S, et al. Small bowel capsule endoscopy in clinical practice: a multicenter 7-year survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1380–6.
325. Herrerias JM, Leighton JA, Costamagna G, Infantolino A, Eliakim R, Fischer D, et al. Agile patency system eliminates risk of capsule retention in patients with known intestinal strictures who undergo capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;67:902–9.
326. Yadav A, Heigh RI, Hara AK, Decker GA, Crowell MD, Gurudu SR, et al. Performance of the patency capsule compared with nonenteroclysis radiologic examinations

in patients with known or suspected intestinal strictures. *Gastrointest Endosc* 2011;74:834–9.

327. Tanaka S, Mitsui K, Shirakawa K, Tatsuguchi A, Nakamura T, Hayashi Y, et al. Successful retrieval of video capsule endoscopy retained at ileal stenosis of Crohn's disease using double-balloon endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:922–3.

328. Van Weyenberg SJ, Van Turenhout ST, Bouma G, Van Waesberghe JH, Van der Peet DL, Mulder CJ, et al. Doubleballoon endoscopy as the primary method for small-bowel video capsule endoscope retrieval. *Gastrointest Endosc* 2010;71:535–41.

329. Bai Y, Gao J, Song B, Zhou YQ, Zou DW, Li ZS. Surgical intervention for capsule endoscope retained at ileal stricture. *Endoscopy* 2007;39(Suppl 1):E268–9.

330. Magdeburg R, Riester T, Hummel F, Lohr M, Post S, Sturm J. Ileus secondary to wireless capsule enteroscopy. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:610–3.

331. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135: 1106–13.

332. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785–94.

333. de Ridder L, Mensink PB, Lequin MH, Aktas H, de Krijger RR, van der Woude CJ, et al. Single-balloon enteroscopy, magnetic resonance enterography, and abdominal US useful for evaluation of small-bowel disease in children with (suspected) Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2012;75:87–94.

334. Mensink PB, Groenen MJ, van Buuren HR, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Double-balloon enteroscopy in Crohn's disease patients suspected of small bowel activity: findings and clinical impact. *J Gastroenterol* 2009;44:271–6.

335. Mensink PB, Aktas H, Zelinkova Z, West RL, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Impact of double-balloon enteroscopy findings on the management of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:483–9.

336. Heine GD, Hadithi M, Groenen MJ, Kuipers EJ, Jacobs MA, Mulder CJ. Double-balloon enteroscopy: indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small-bowel disease. *Endoscopy* 2006;38:42–8.

337. Gay G, Delvaux M. Double balloon enteroscopy in Crohn's disease and related disorders: our experience. *Gastrointest Endosc* 2007;66:S82–90.

338. Manes G, Imbesi V, Ardizzone S, Cassinotti A, Pallotta S, Porro GB. Use of double-balloon enteroscopy in the management of patients with Crohn's disease: feasibility and diagnostic yield in a high-volume centre for inflammatory bowel disease. *Surg Endosc* 2009;23:2790–5.

339. Wiarda BM, Heine DG, Mensink P, Stolk M, Dees J, Hazenberg HJ, et al. Comparison of magnetic resonance enteroclysis and capsule endoscopy with balloon-assisted enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2012;44:668–73.

340. Seiderer J, Herrmann K, Diepolder H, Schoenberg SO, Wagner AC, Goke B, et al. Double-balloon enteroscopy versus magnetic resonance enteroclysis in diagnosing suspected small-bowel Crohn's disease: results of a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1376–85.

341. Di Nardo G, Oliva S, Aloï M, Rossi P, Casciani E, Masselli G et al. Usefulness of single-balloon enteroscopy in pediatric Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2012;75:80–6.

342. Despott EJ, Gupta A, Burling D, Tripoli E, Konieczko K, Hart A, et al. Effective dilation of small-bowel strictures by doubleballoon enteroscopy in patients with symptomatic Crohn's disease (with video). *Gastrointest Endosc* 2009;70:1030–6.

343. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526–35.
344. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228–33.
345. Soderlund S, Brandt L, Lapidus A, Karlen P, Brostrom O, Lofberg R, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009;136:1561–7.
346. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854–62.
347. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Longterm risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088–95.
348. Jess T, Loftus Jr EV, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted county Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039–46.
349. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of populationbased cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:639–45.
350. Loftus Jr EV. Epidemiology and risk factors for colorectal dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:517–31.
351. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohncolitis: results of a surveillance program spanning 25 years. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:993–8.
352. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994;35:1590–2 [see comments].
353. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990;336:357–9.
354. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000279.
355. Palli D, Trallori G, Saieva C, Tarantino O, Edili E, d'Albasio G, et al. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence Study. *Gut* 1998;42:175–9.
356. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, David G, Pandur T, Balogh M, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:205–11.
357. Jess T, Loftus Jr EV, Velayos FS, Winther KV, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, et al. Risk factors for colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: a nested case-control study from Copenhagen county, Denmark and Olmsted county, Minnesota. *Am J Gastroenterol* 2007;102:829–36.
358. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030–8.
359. Lutgens MW, Vlegaar FP, Schipper ME, Stokkers PC, van der WJ, Hommes DW, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57:1246–51.

360. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 1990;31:800–6.
361. Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:314–21.
362. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007;133:1099–105.
363. Velayos FS, Loftus Jr EV, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case–control study. *Gastroenterology* 2006;130:1941–9.
364. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48–54.
365. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case–control study. *Gastroenterology* 1998;115:1079–83.
366. Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;120:1356–62.
367. Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012;143:375–81 [e371; quiz e313–374].
368. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Pucillo A, Papatestas AE, Kreel I, et al. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk. *Gastroenterology* 1979;77: 290–4.
369. Karvellas CJ, Fedorak RN, Hanson J, Wong CK. Increased risk of colorectal cancer in ulcerative colitis patients diagnosed after 40 years of age. *Can J Gastroenterol* 2007;21:443–6.
370. Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Colon cancer surveillance in chronic ulcerative colitis: historical cohort study. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1083–7.
371. Choi PM, Nugent FW, Schoetz Jr DJ, Silverman ML, Haggitt RC. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993;105: 418–24.
372. Lutgens MW, Oldenburg B, Siersema PD, van Bodegraven AA, Dijkstra G, Hommes DW, et al. Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer* 2009;101:1671–5.
373. Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O, Lofberg R, Persson PG, Ekblom A. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 1998;42:711–4.
374. Eaden J, Abrams K, Ekblom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case–control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145–53.
375. Provenzale D, Wong JB, Onken JE, Lipscomb J. Performing a cost-effectiveness analysis: surveillance of patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:872–80.
376. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013;7:1–33.

377. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;59:666–89.
378. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343:71–4.
379. Jess T, Loftus Jr EV, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, et al. Incidence and prognosis of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County Minnesota. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:669–76.
380. Befrits R, Ljung T, Jaramillo E, Rubio C. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:615–20.
381. Leidenius M, Kellokumpu I, Husa A, Riihela M, Sipponen P. Dysplasia and carcinoma in longstanding ulcerative colitis: an endoscopic and histological surveillance programme. *Gut* 1991;32:1521–5.
382. Rutegard J, Ahsgren L, Stenling R, Janunger KG. Ulcerative colitis. Cancer surveillance in an unselected population. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:139–45.
383. Lim CH, Dixon MF, Vail A, Forman D, Lynch DA, Axon AT. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003;52:1127–32.
384. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, Mayberry JF. Metaanalysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:657–68.
385. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, Talbot IC, Price AB, Wilkinson KH. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;107:934–44.
386. Subramanian V, Ramappa V, Telakis E, Mannath J, Jawhari AU, Hawkey CJ, et al. Comparison of high definition with standard white light endoscopy for detection of dysplastic lesions during surveillance colonoscopy in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;19:350–5.
387. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006;355:2533–41.
388. Toruner M, Harewood GC, Loftus Jr EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Faubion WA, et al. Endoscopic factors in the diagnosis of colorectal dysplasia in chronic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:428–34.
389. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880–8.
390. Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ, McAlindon ME, Cross SS. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy* 2005;37:1186–92.
391. Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, Schneider C, Burg J, Stolte M, et al. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:874–82.
392. Marion JF, Wayne JD, Present DH, Israel Y, Bodian C, Harpaz N, et al. Chromoendoscopy-targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2342–9.

393. Matsumoto T, Nakamura S, Jo Y, Yao T, Iida M. Chromoscopy might improve diagnostic accuracy in cancer surveillance for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1827–33.
394. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:256–60.
395. Hlavaty T, Huorka M, Koller T, Zita P, Kresanova E, Rychly B, et al. Colorectal cancer screening in patients with ulcerative and Crohn's colitis with use of colonoscopy, chromoendoscopy and confocal endomicroscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:680–9.
396. van den Broek FJ, Stokkers PC, Reitsma JB, Boltjes RP, Ponsioen CY, Fockens P, et al. Random biopsies taken during colonoscopic surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis: low yield and absence of clinical consequences. *Am J Gastroenterol* Mar 22 2011 [Epub ahead of print].
397. Subramanian V, Mannath J, Rangunath K, Hawkey CJ. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:304–12.
398. Wu L, Li P, Wu J, Cao Y, Gao F. The diagnostic accuracy of chromoendoscopy for dysplasia in ulcerative colitis: metaanalysis of six randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2012;14:416–20.
399. Dekker E, van den Broek FJ, Reitsma JB, Hardwick JC, Offerhaus GJ, van Deventer SJ, et al. Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2007;39:216–21.
400. van den Broek FJ, Fockens P, van Eeden S, Stokkers PC, Ponsioen CY, Reitsma JB, et al. Narrow-band imaging versus high-definition endoscopy for the diagnosis of neoplasia in ulcerative colitis. *Endoscopy* 2011;43:108–15.
401. Ignjatovic A, East JE, Subramanian V, Suzuki N, Guenther T, Palmer N, et al. Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2012;107:885–90.
402. Pellisé M, López-Cerón M, Rodríguez de Miguel C, Jimeno M, Zabalza M, Ricart E, et al. Narrow-band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing inflammatory bowel disease: a prospective, randomized, crossover study. *Gastrointest Endosc* 2011;74: 840–8.
403. van den Broek FJ, Fockens P, van Eeden S, Reitsma JB, Hardwick JC, Stokkers PC, et al. Endoscopic tri-modal imaging for surveillance in ulcerative colitis: randomised comparison of high-resolution endoscopy and autofluorescence imaging for neoplasia detection; and evaluation of narrow-band imaging for classification of lesions. *Gut* 2008;57:1083–9.
404. Wallace MB, Meining A, Canto MI, Fockens P, Miehle S, Roesch T, et al. The safety of intravenous fluorescein for confocal laser endomicroscopy in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:548–52.
405. Gunther U, Kusch D, Heller F, Burgel N, Leonhardt S, Daum S, et al. Surveillance colonoscopy in patients with inflammatory bowel disease: comparison of random biopsy vs. Targeted biopsy protocols. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:667–72.
406. Odze RD, Tomaszewski JE, Furth EE, Feldman MD, Diallo R, Poremba C, et al. Variability in the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis by dynamic telepathology. *Oncol Rep* 2006;16:1123–9.

407. Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A, Alsaigh N, Rybicki LA, Fogt F. Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol* 2002;15:379–86.
408. Taylor BA, Pemberton JH, Carpenter HA, Levin KE, Schroeder KW, Welling DR, et al. Dysplasia in chronic ulcerative colitis: implications for colonoscopic surveillance. *Dis Colon Rectum* 1992;35:950–6.
409. Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125: 1311–9.
410. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Kamm MA, Williams CB, Forbes A. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:334–9.
411. Rubin DT, Rothe JA, Hetzel JT, Cohen RD, Hanauer SB. Are dysplasia and colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis? *Gastrointest Endosc* 2007;65: 998–1004.
412. Blonski W, Kundu R, Lewis J, Aberra F, Osterman M, Lichtenstein GR. Is dysplasia visible during surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol* 2008;43:698–703.
413. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58:S3–S43.
414. Blonski W, Kundu R, Furth EF, Lewis J, Aberra F, Lichtenstein GR. High-grade dysplastic adenoma-like mass lesions are not an indication for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:817–20.
415. Odze RD, Farraye FA, Hecht JL, Hornick JL. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:534–41.
416. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, Goldstein E, Weiser J, Schiller J, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999;117:1295–300.
417. Engelsgerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. [see comments] *Gastroenterology* 1999;117:1288–94 [Discussion].
418. Smith LA, Baraza W, Tiffin N, Cross SS, Hurlstone DP. Endoscopic resection of adenoma-like mass in chronic ulcerative colitis using a combined endoscopic mucosal resection and cap assisted submucosal dissection technique. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1380–6.
419. Vieth M, Behrens H, Stolte M. Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut* 2006;55:1151–5.
420. Kisiel JB, Loftus Jr EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Outcome of sporadic adenomas and adenoma-like dysplasia in patients with ulcerative colitis undergoing polypectomy. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:226–35.
421. Torres C, Antonioli D, Odze RD. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease: a clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am J Surg Pathol* 1998;22:275–84.
422. Wanders LK, Dekker E, Pullens B, Bassett P, Travis SP, East JE. Cancer risk following resection of polypoid dysplasia in patients with long-standing ulcerative colitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 [in press].

423. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH, Levin B. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981;80:366–74.
424. Borjesson L, Willen R, Haboubi N, Duff SE, Hulten L. The risk of dysplasia and cancer in the ileal pouch mucosa after restorative proctocolectomy for ulcerative proctocolitis is low: a long-term follow-up study. *Colorectal Dis* 2004;6:494–8.
425. O'Riordain MG, Fazio VW, Lavery IC, Remzi F, Fabbri N, Meneu J, et al. Incidence and natural history of dysplasia of the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis: results of a five-year to ten-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 2000;43: 1660–5.
426. Gorgun E, Remzi FH, Manilich E, Preen M, Shen B, Fazio VW. Surgical outcome in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing ileal pouch-anal anastomosis: a case-control study. *Surgery* 2005;138:631–7 [discussion 637–639].
427. Setti C, Talbot IC, Nicholls RJ. Longterm appraisal of the histological appearances of the ileal reservoir mucosa after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1994;35:1721–7.
428. Veress B, Reinholt FP, Lindquist K, Lofberg R, Liljeqvist L. Long-term histomorphological surveillance of the pelvic ileal pouch: dysplasia develops in a subgroup of patients. *Gastroenterology* 1995;109:1090–7.
429. Gullberg K, Stahlberg D, Liljeqvist L, Tribukait B, Reinholt FP, Veress B, et al. Neoplastic transformation of the pelvic pouch mucosa in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:1487–92.
430. Coull DB, Lee FD, Henderson AP, Anderson JH, McKee RF, Finlay IG. Risk of dysplasia in the columnar cuff after stapled restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2003;90:72–5.