

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

НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ
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;
Бабак Олег Якович	завідувач. кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету, д.м.н., професор Президент ГО «Українська Гастроентерологічна Асоціація»;
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;
Дорофєєв Андрій Едуардович	професор кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, д.м.н., професор;
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;
Лопух Ігор Ярославович	доцент кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії імені П.Л.Шупика, к.м.н.;
Матюха Лариса	завідувач кафедри сімейної медицини і амбулаторно-

Федорівна	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»;
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»;
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.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній	начальник відділу якості медичної допомоги та
---------------	---

Леонідович	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

Виразковий коліт. Рекомендації з надання допомоги дорослим, дітям і молоді. Клінічна настанова NICE 166. 2013

Введення

Рекомендації щодо препаратів

Догляд за хворими

Основні пріоритети для імплементації

Інформаційна підтримка для пацієнтів

Перший крок до ремісії: терапія при легкій та помірній фазі виразкового коліту

Другий крок до ремісії: терапія при гострій важкій фазі виразкового коліту

Моніторинг лікування

Оцінка потреби хірургічного лікування

Інформація про варіанти лікування для людей, які розглядають хірургічне лікування

Підтримання ремісії хвороби

1. Рекомендації

Дорослі, діти та молодь

Тяжкість виразкового коліту

1.1. Інформаційна підтримка для пацієнтів

1.2. Досягнення ремісії у людей з неспецифічним виразковим колітом

1.3. Інформація про варіанти лікування для людей, які розглядають хірургічне лікування

1.4. Підтримання ремісії у людей з неспецифічним виразковим колітом

1.5. Вагітні жінки

1.6. Моніторинг

2. Рекомендації з досліджень

2.1. Досягнення ремісії для людей з помірною фазою виразкового коліту: преднізолон в порівнянні з аміносаліцилатом

2.2. Досягнення ремісії для людей з помірною фазою виразкового коліту: преднізолон в порівнянні з беклометазоном

2.3. Досягнення ремісії для людей з підгострою фазою виразкового коліту, що не піддається лікуванню системними кортикостероїдами

2.4. Підтримуюче лікування для людей з легкою та помірною фазою виразкового коліту

2.5. Прогнозування ймовірності операції для дорослих з гострою важкою фазою виразкового коліту

3. Інша інформація

3.1. Сфера застосування настанови та інформація про те, як була розроблена настанова

3.2. Інші пов'язані настанови NICE

Про цю настанову
Рекомендації з досліджень
Інші версії цієї настанови
Імплементация

Другий європейський узгоджувальний документ з питань діагностики та лікування виразкового коліту: Критерії та діагностика. ЕССО, 2012

1. Визначення термінів

1.1. Загальна інформація

1.2. Визначення термінів

1.2.1. Поширеність захворювання

1.2.2. Дебют захворювання

1.2.3. Активний перебіг захворювання

1.2.4. Ремісія

1.2.5. Відповідь на терапію

1.2.6. Рецидив захворювання

1.2.7. Ранній рецидив

1.2.8. Картина рецидиву

1.2.9. Коліт, рефрактерний до терапії стероїдними препаратами

1.2.10. Стероїд-залежний коліт

1.2.11. Коліт, рефрактерний до терапії імуномодулюючими препаратами

1.2.12. Рефрактерний дістальний коліт

1.2.13. Терапія першої лінії

1.2.14. Альтернативні методи терапії

1.2.15. Комплементарна терапія

1.2.16. Експертна оцінка

2. Класифікація

2.1. Класифікація за поширеністю ураження

2.2. Класифікація за тяжкістю захворювання

2.2.1. Активність перебігу та картина захворювання

2.2.2. Вибір індексів

2.2.3. Клінічні та лабораторні показники тяжкості захворювання

2.2.4. Ремісія

2.3. Класифікація за віком пацієнтів під час дебюту захворювання або за наявністю супутнього первинного склерозуючого холангіту

2.4. Використання молекулярних маркерів

2.4.1. Серологічні дослідження

2.4.2. Генотипування

3. Діагностика та методи візуалізаційних досліджень

3.1. Загальна інформація

3.2. Клінічні особливості та фактори ризику

3.2.1. Клінічні особливості виразкового коліту

3.2.2. Фактори ризику виразкового коліту

3.3. Збір анамнезу, огляд та встановлення діагнозу

3.3.1. Історія хвороби

3.3.2. Огляд

3.3.3. Встановлення діагнозу

3.4. Аналізи та інструментальні дослідження для встановлення діагнозу

3.4.1. Початкові дослідження

3.4.2. Мікробіологічні дослідження

3.4.3. Біомаркери

3.4.4. Рекомендовані інструментальні дослідження для встановлення діагнозу

3.5. Оцінка поширеності ураження, тяжкості та активності перебігу захворювання

3.5.1. Ознаки дискретного запалення у пацієнтів з виразковим колітом

3.5.2. Індeksi активності перебігу виразкового коліту

3.5.3. Дослідження на наявність тяжкого перебігу гострого виразкового коліту при госпіталізації

3.5.4. Повторна оцінка ступеня поширеності та тяжкості виразкового коліту

3.6. Ендоскопічне та ультразвукове обстеження; колонографія

3.6.1. Ендоскопічні особливості виразкового коліту

3.6.2. Ультразвукові дослідження черевної порожнини та сцинтиграфія при виразковому коліті

3.6.3. Віртуальна колонографія при виразковому коліті

3.7. Стеноз товстої кишки при виразковому коліті

4. Гістопатологічне дослідження

4.1. Загальні відомості

4.1.1. Клінічні міркування

4.1.2. Огляд існуючої літератури

4.2. Мікроскопічні особливості - визначення термінів

4.2.1. Порушення нормальної архітекtonіки крипт

4.2.2. Патологія клітин епітелію

4.2.3. Ознаки запального процесу

4.3. Мікроскопічні ознаки – оцінка діагнозу

- 4.3.1. Захворювання у ранній стадії
- 4.3.2. Усталена клінічна картина захворювання
- 4.4. Мікроскопічні ознаки активності перебігу захворювання
- 4.5. Висновки

Другий європейський узгоджувальний документ з питань діагностики та лікування виразкового коліту: Методи лікування. ЕССО, 2012

- 5. Лікування виразкового коліту активної стадії перебігу
 - 5.1. Загальні відомості
 - 5.1.1. Активність перебігу захворювання
 - 5.1.2. Методи
 - 5.2. Методи лікування в залежності від локалізації та активності перебігу захворювання
 - 5.2.1. Проктит
 - 5.2.2. Лівобічний коліт
 - 5.2.3. Поширений виразковий коліт (панколіт).
 - 5.2.4. Виразковий коліт тяжкого перебігу будь-якої поширеності
 - 5.2.5. Виразковий коліт будь-якої поширеності, стійкий до лікування в/в стероїдними препаратами
 - 5.2.6. Токсична дилатація та ускладнення виразкового коліту тяжкого перебігу
 - 5.2.7. Рефрактерний проктит та дистальний коліт
 - 5.3. Методи лікування згідно із динамікою або особливостями захворювання
 - 5.3.1. Методи лікування рецидивів порівняно із методами лікування вперше виявлених випадків
 - 5.3.2. Ранній рецидив
 - 5.3.3. Стероїдозалежний виразковий коліт активного перебігу
 - 5.3.4. Виразковий коліт, стійкий до лікування пероральними стероїдними препаратами
 - 5.3.5. Виразковий коліт, стійкий до лікування імуномодулюючими препаратами
 - 5.4. Деякі аспекти медикаментозної терапії
 - 5.4.1. Препарати аміносаліцилової кислоти у лікуванні виразкового коліту активного перебігу
 - 5.4.2. Кортикостероїдні препарати для лікування ВК активного перебігу
 - 5.4.3. Анти-ФНП (фактор некрозу пухлин) при ВК активного перебігу
 - 5.4.4. Інші біологічні лікарські засоби
 - 5.4.5. Тіопуріни
 - 5.4.6. Метотрексат
 - 5.4.7. Інгібітори кальциневрина (циклоспорин та такролімус)
 - 5.4.8. Альтернативні методи лікування невизначеної ефективності

5.5. Завершення лікування захворювання активного перебігу та підготовка до стадії ремісії

6. Підтримання ремісії

6.1. Загальні відомості

- 6.1.1. Дизайн дослідження режимів підтримувальної терапії
- 6.1.2. Картина захворювання
- 6.1.3. Залежність довготривалих наслідків від визначення ремісії
- 6.1.4. Фактори ризику рецидиву

6.2. Лікарські засоби для підтримання ремісії

- 6.2.1. Аміносаліцилати
- 6.2.2. Тіопуріни
- 6.2.3. Анти-ФНП препарати
- 6.2.4. Пробіотики
- 6.2.5. Інші види лікарських засобів

6.3. Тривалість підтримувальної терапії

- 6.3.1. Аміносаліцилати
- 6.3.2. Тіопуріни
- 6.3.3. Анти-ФНП препарати

7. Хірургічне втручання

7.1. Загальні відомості

7.2. Міркування технічного характеру

- 7.2.1. Хірургічне втручання при гострому тяжкому коліті
- 7.2.2. Залишкові ділянки прямої кишки: хірургічна тактика
- 7.2.3. Локалізація анастомозу при проктоколектомії
- 7.2.4. Техніка формування анастомозу при реконструктивній проктоколектомії
- 7.2.5. Накладання анастомозу при появі неопластичних змін
- 7.2.6. Роль формування ілеостоми при реконструктивній проктоколектомії
- 7.2.7. Кваліфікація хірургів-колопроктологів
- 7.2.8. Операція з приводу збереження ілеоанального резервуару

7.3. Спостереження

- 7.3.1. Загальне спостереження після формування ілеоанального анастомозу
- 7.3.2. Вторинна профілактика і скрінінг злоякісних новоутворень у пацієнтів із ілеоанальним резервуаром

7.4. Репродуктивна функція та пологи у пацієнтів після реконструктивної проктоколектомії

- 7.4.1. Вплив операцій на органах малого тазу на репродуктивну функцію
- 7.4.2. Перебіг пологів у пацієнтів із сформованим ілеоанальним резервуаром

7.5. Вибір типу операції окрім реконструктивної проктоколектомії

7.5.1. Вік пацієнтів

7.5.2. Постійна ілеостома

7.5.3. Ілеоректальний анастомоз

7.5.4. Онкологічний скринінг залишкової ділянки прямої кишки після колектомії

7.5.5. Резекція сформованого ілеоанального резервуару в разі дисфункції

7.5.6. Лапароскопічна реконструктивна проктоколектомія

7.5.7. Формування ілеоанального резервуару при невизначеному коліті, або неklasифікованому ЗЗК

7.6. Медикаментозна терапія при хірургічному втручанні

7.6.1. Прийом преднізолону у періопераційному періоді

7.6.2. Прийом азатіоприну у передопераційному періоді

7.6.3. Прийом інфліксімабу у передопераційному періоді

Другий європейський узгоджувальний документ з питань діагностики та лікування виразкового коліту: Особливі ситуації. ЕССО, 2012

8. Паучит

8.1. Загальна інформація

8.1.1. Симптоми

8.1.2. Ендоскопія («паучоскопія»)

8.1.3. Гістопатологія паучиту

8.1.4. Диференційна діагностика

8.1.5. Фактори ризику розвитку паучиту та дисфункції резервуара

8.2. Тип патерн паучиту

8.2.1. Гострий і хронічний паучит

8.2.2. Шкала оцінки паучиту

8.2.3. Рецидивуючий паучит та ускладнення

8.3. Консервативне лікування

8.3.1. Гострий паучит: антибіотики

8.3.2. Хронічний паучит: комбінована антибіотикотерапія або будесонід

8.3.3. Гострий та хронічний рефрактерний паучит: інші засоби

8.3.4. Підтримання ремісії: пробіотики

8.3.5. Профілактика паучиту: пробіотики

8.4. Куфіт

9. Контроль колоректального раку при ВК

9.1. Ризик розвитку колоректального раку при ВК

9.2. Проблеми спостереження

9.2.1. Скринінг та спостереження

9.2.2. Ефективність

9.2.3. Первинна скринінгова колоноскопія та графік спостережень

9.3. Колоноскопичні процедури

9.4. Хіміопрофілактика

9.4.1. 5-АСК та КРК

9.4.2. Вибір пацієнтів для проведення хіміопрофілактики із застосуванням 5-АСК

9.4.3. Імунодепресанти

9.4.4. Інші препарати

9.5. Ведення дисплазії

9.5.1. Мікроскопічні патерни дисплазії

9.5.2. Макроскопічні патерни дисплазії

9.5.3. Ведення "піднятої" дисплазії

9.5.4. Ведення пласкої дисплазії

10. Психосоматика

10.1. Вступ

10.2. Вплив на хворобу психологічних факторів

10.2.1. Етіологія

10.2.2. Перебіг захворювання

10.3. Психологічні порушення при виразковому коліті

10.4. Підхід до психологічних розладів

10.4.1. Спілкування з пацієнтами

10.4.2. Психологічна підтримка

10.4.3. Терапевтичне втручання

10.4.4. Вибір методу лікування

11. Позакишкові прояви виразкового коліту

11.1. Вступ

11.2. Артропатія

11.2.1. Периферична артропатія

11.2.2. Аксиальна артропатія

11.2.3. Лікування артропатії, пов'язаної з виразковим колітом

11.3. Порушення метаболізму тканини кісток

11.4. Прояви з боку шкіри

11.4.1. Вузликоса еритема (ВЕ)

11.4.2. Гангренозна піодермія (ГП)

11.4.3. Синдром Світа

11.4.4. Запалення шкіри, індуковане анти-ФНП

11.5. Прояви з боку очей

11.6. Захворювання печінки і жовчних шляхів

11.7. Венозна тромбоемболія

11.8. Захворювання з боку серця і легень

11.9. Анемія

11.9.1. Вступ

11.9.2. Діагностика дефіциту заліза

11.9.3. Лікування анемії та дефіциту заліза

Список літератури

Список літератури, використаної в процесі адаптації клінічної настанови

Список скорочень

АСК	аміносаліцилова кислота
АС	анкілозуючий спондиліт
АХЗ	анемія хронічного захворювання
ВК	виразковий коліт
ВЕ	вузликова еритема
ВТЕ	венозна тромбоемболія
ГП	гангренозна піодермія
ЕРХПГ	ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
ЗДА	залізодефіцитна анемія
ЗЗК	запальні захворювання кишечника
ІАА	ілеоанальний анастомоз
ІАП	індекс активності паучити
ІЕН	інтраепітеліальна неоплазія
КД	клінічне дослідження
КРК	колоректальна карцинома
КТ	комп'ютерна томографія
ЛЕ	легенева емболія
ЛЗ	лікарський засіб
МРХПГ	магніто-резонансна холангіопанкреатографія
НПЗП	нестероїдні протизапальні засоби
ПКП	позакишкові прояви
ПСХ	первинний склерозуючий холангіт
СЕ	стимулятори еритропоезу
СКГЕ	середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах
СОЕ	середній об'єм еритроцитів
СПР	синдром подразненого резервуару
СРБ	С-реактивний білок
ТГВ	тромбоз глибоких вен
УЗД	ультразвукове дослідження
ФНП	фактор некрозу пухлини
ЧКТ	червоні кров'яні тільця
ІДНС	інтраепітеліальна дисплазія низького ступеню
ІДВС	інтраепітеліальна дисплазія високого ступеню
(Тсф)	трансферин
(РТсф)	трансферинові рецептори

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. Ulcerative colitis (CG166), Management in adults, children and young people. NICE (UK), 2013.

2. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis, 2012.

3. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management, 2012.

4. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Special situations, 2012.

Дану адаптовану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело щодо вибору методу діагностичної та лікувальної тактики при неспецифічному виразковому коліті. 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 «Неспецифічний виразковий коліт» 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

1. Ulcerative colitis (CG166), Management in adults, children and young people. NICE (UK), 2013

Введення

Виразковий коліт є найпоширенішим типом запального захворювання кишечника. Частота захворювання у Великобританії складає близько 10 на 100000 осіб на рік, і загальна поширеність приблизно 240 на 100 тисяч осіб. У Великобританії це становить близько 146 тисяч осіб з діагнозом виразковий коліт. Причина виразкового коліту невідома. Він може розвинути у будь-якому віці, але пік захворюваності припадає на 15-25 років. Другий пік захворювання, але нижчий по чисельності, припадає на 55-65 років..

Виразковий коліт, зазвичай, вражає пряму кишку і в різній ступені відділи товстої кишки, проксимальніше прямої кишки. Запалення прямої кишки має назву проктит, запалення прямої і сигмоподібної кишки - проктосигмоїдит. Запалення товстої кишки дистальніше селезінкового вигину має назву лівобічного коліту. Розповсюдження запалення товстої кишки проксимальніше селезінкового вигину, де бере участь вся товста кишка, має назву панколіт. Симптоми активного захворювання або рецидиву включають кривавий пронос, позиви до дефекації і біль у животі.

Виразковий коліт - захворювання, що триває впродовж життя та пов'язане з ускладненням соціально-психологічного добробуту людини, особливо якщо моніторинг недостатній. Як правило, виразковий коліт - це захворювання з періодами загострення та ремісії.

Усі поточні медичні заходи, що спрямовані на лікування активної стадії захворювання, направлені на поліпшення якості життя, а у подальшому на підтримання ремісії хвороби. Строки ремісії залишаються неясними. Обране лікування залежатиме від клінічної важкості, ступеня захворювання та загального стану пацієнта, і може включати використання аміносаліцилатів, кортикостероїдів або біологічних препаратів. Ці препарати можуть бути загальної або місцевої (пряма кишка) дії. Кортикостероїди можуть вводитися внутрішньовенно пацієнтам з гострою фазою хвороби. Хірургічне втручання розглядається як невідкладний захід при тяжкій стадії виразкового коліту, який не відповідає на консервативне лікування. Пацієнти можуть також вибрати планове хірургічне втручання при частих рецидивах захворювання, що впливають на якість їхнього життя.

Консультації та підтримка людей з виразковим колітом важливі з точки зору обговорення наслідків хвороби, методів лікування, побічних реакцій ліків та наявності моніторингу хвороби. Близько 10 % госпіталізованих пацієнтів із ЗЗК повідомили, що не мали інформації щодо побічної дії ліків після виписки з лікарні. Важливе значення, як для лікарів, так і для пацієнтів має інформація щодо можливості отримання хірургічного лікування. Це передбачає прийняття своєчасних рішень про медикаментозну підготовку або нарощування терапії, або необхідність планового хірургічного втручання.

Широкий вибір лікарських препаратів і схем дозування, визначення показів для хірургічного лікування (як у плановому, так і в ургентному порядку), а також важливість підтримки та надання інформації пацієнтам може призвести до зміни практики по усій Великобританії. Ця настанова прагне вирішити ці питання і допомогти медичним працівникам забезпечити послідовне медичне обслуговування високої якості. Настанова включає рекомендації з лікування дорослих, дітей та молоді, котрі повинні сприяти вирішенню потенційних неузгодженостей на практиці.

Коментар робочої групи: у 2013 році в Україні зареєстровано 9421 випадок захворювань на ВК (20,8 на 100 000 населення). Відмічається тенденція до росту числа тяжких, резистентних до лікування форм хронічних запальних захворювань кишкового тракту, ускладнень та оперативних втручань, що призводять до інвалідизації пацієнтів молодого, працездатного віку (Степанов Ю.М., Бойко Т.Й. 2014). (ЕССО). Усе це, в свою чергу, зумовлює значні економічні витрати, пов'язані з доглядом, лікуванням та реабілітацією пацієнтів.

Рекомендації щодо препаратів

Настанова вважає, що лікарі будуть використовувати резюме препарату для обґрунтування рішень щодо лікування окремих пацієнтів.

Настанова рекомендує деякі препарати для показань, що не мають дозволу на використання у Великобританії на дату публікації (якщо є вагомі докази на підтримку такого використання). Лікар має слідувати відповідним професійним настановам, приймаючи на себе повну відповідальність за рішення. Інформована згода від пацієнта (або уповноваженої особи) має бути отримана і документально затверджена. Див. настанову GMC «Належна практика у призначенні ліків та втручань» для отримання додаткової інформації. У випадках, коли були зроблені рекомендації з використання лікарських засобів за межами ліцензійних показань (не за прямим призначенням), ці препарати позначені виноскою в рекомендаціях.

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

Догляд за хворими

Ця настанова пропонує рекомендації щодо найкращої практики догляду за пацієнтами з виразковим колітом.

Пацієнти та медичні працівники мають права та обов'язки, викладені у рекомендаціях NHS NICE, що написані з урахуванням законів Англії. При лікуванні та догляді за пацієнтами слід брати до уваги індивідуальні потреби та уподобання. Пацієнти повинні мати можливість приймати обґрунтоване рішення щодо їх догляду та лікування, у партнерстві з лікарями. Якщо пацієнту менше 16 років, його сім'я та опікуни також мають отримати інформацію та підтримку, щоб допомогти дитині чи молодій людині прийняти рішення щодо їх лікування. Фахівці охорони здоров'я повинні дотримуватись рекомендацій, наведених у Департаменті охорони здоров'я, для отримання згоди при роботі з дітьми. Якщо пацієнти не мають можливості приймати рішення, медичні працівники повинні слідувати Кодексу практики, що супроводжує Закон про неповносправних пацієнтів, а також супровідний Кодекс практики про позбавлення прав на свободу. В Уельсі медичні працівники повинні дотримуватися Положення про згоду уряду Уельсу.

NICE випустив перелік рекомендацій, заснованих на великому досвіді нагляду за дорослими пацієнтами на підставі NHS послуг. Усі медичні працівники повинні дотримуватись цих рекомендацій.

Догляд за молодими людьми у період переходу від служб з надання медичної допомоги дітям до служб з медичної допомоги дорослим повинен плануватися і здійснюватися відповідно до рекомендацій з найкращої практики, описаних в

документі Департаменту охорони здоров'я «Перехідний період: як зробити все правильно для молодих людей».

Фахівці з охорони здоров'я дітей і дорослих повинні працювати спільно, щоб забезпечити якісні послуги для молодих людей з виразковим колітом. Діагностика та лікування мають бути переглянуті протягом перехідного процесу, і має бути вказано, хто є відповідальним лікарем, для забезпечення безперервності допомоги.

Основні пріоритети для імплементації

Наступні рекомендації були визначені як пріоритетні для застосування.

Інформаційна підтримка для пацієнтів

Обговоріть хворобу, її симптоми, лікувальні заходи та нагляд з:

- особою хворою на виразковий коліт, та членами її родини або особами, які здійснюють догляд у випадку необхідності;
- мультидисциплінарною групою (склад, якої повинен відповідати віку особи) у кожному зручному випадку.

Застосовуйте принципи викладені у документі: «Досвід пацієнтів зі служб NHS з надання медичної допомоги дорослим» (Клінічна настанова NICE 138).

Перший крок до ремісії: терапія при легкій та помірній активності виразкового коліту

Для підтримання ремісії у людей з легкою та помірною активністю виразкового коліту або запальним загостренням проктиту або проктосигмоїдиту:

- запропонуйте аміносаліцилат [1] як монотерапію (свічки або клізму, беручи до уваги потреби пацієнта), або
- розгляньте питання щодо додавання до місцевого лікування перорального аміносаліцилату [2], або
- розгляньте пероральний прийом аміносаліцилату [2] як монотерапію, беручи до уваги потреби пацієнта і пояснюючи, що це не так ефективно, як місцеве застосування аміносаліцилату або комбіноване лікування.

Для підтримання ремісії у дорослих з легкою та помірною фазою хвороби або запальним загостренням лівобічного або поширеного виразкового коліту;

- забезпечте високу дозу перорального аміносаліцилату;
- розгляньте пероральний прийом аміносаліцилату або беклометазону дипропіонату [3], з урахуванням потреб пацієнта.

Для підтримання ремісії у дітей і молодих людей з легкою та помірною фазою загострення лівобічного або поширеного виразкового коліту:

- запропонуйте пероральний прийом аміносаліцилату [2], [4];
- розгляньте призначення аміносаліцилату [1] або перорального беклометазону дипропіонату [5], з урахуванням вибору людини (і її батьків або опікунів, у разі необхідності).

Коментар робочої групи: в Україні показання до застосування лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою Беклометазон визначені у інструкції для

медичного застосування, затвердженій МОЗ України.

Другий крок до ремісії: терапія при гострій важкій фазі виразкового коліту
 Додайте внутрішньовенно циклоспорин [6] або розгляньте хірургічне лікування:

- якщо протягом 72 годин після призначення внутрішньовенних кортикостероїдів не настало поліпшення, або
- є тенденція до погіршення симптомів у будь-який час, незважаючи на лікування кортикостероїдами.

При виборі лікування враховуйте загальний стан пацієнта.

Моніторинг лікування

Переконайтеся, що наявні задокументовані місцеві процедури (включаючи аудит) для дорослих, дітей і молоді, які отримують лікування, що потребує моніторингу безпеки (аміносаліцилати, такролімус, циклоспорин, інфліксимаб, азатіоприн і меркаптопурин). Призначте співробітника, який буде спілкуватися з лікарями та особами з виразковим колітом (і/або їх батьками або опікунами у відповідних випадках).

***Коментар робочої групи:** станом на 01.12.2015 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою Меркаптопурин в Україні не зареєстрований. Показання до застосування лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою Циклоспорин визначені у інструкції для медичного застосування, затвердженій МОЗ України.*

Оцінка потреби хірургічного лікування

Оцініть і задокументуйте при реєстрації пацієнта, а потім щодня ймовірність необхідності хірургічного втручання, особливо для пацієнтів з гострою важкою фазою виразкового коліту.

Інформація щодо варіантів лікування для пацієнтів, які розглядають хірургічне втручання Переконайтеся, що пацієнти з виразковим колітом, які розглядають операцію (члени їх сімей або опікуни, за необхідності) отримають інформацію від фахівця (наприклад, гастроентеролога або спеціаліста з догляду) щодо усіх можливих варіантів лікування, і обговорять це з ними. Інформація повинна включати переваги та ризики різних видів лікування і можливі наслідки відмови від лікування.

Після операції переконайтеся, що фахівець, який добре обізнаний щодо стоми (наприклад медсестра або колоректальний хірург) надає пацієнту з виразковим колітом (членам сім'ї або опікунам, за необхідності) інформацію щодо догляду за стомою та її вплив на функцію кишечника. Інформація має залежати від типу операції (ілеостомія або ілеоанальний резервуар) і може включати наступне:

- стратегія боротьби з впливом на фізичний, психологічний та соціальний стан пацієнта;
- куди звернутися за допомогою, якщо виникають симптоми, що турбують хворого;
- джерела підтримки та консультацій.

Підтримання ремісії хвороби

Для підтримання ремісії розгляньте призначення аміносаліцилату один раз на добу перорально [7]. Візьміть до уваги переваги пацієнта і поясніть, що прийом раз на добу може бути більш ефективним, але може призвести до великої кількості побічних ефектів.

Пояснення

[1] На час публікації (червень 2013 року) деякі аміносаліцилати місцевої дії не мали дозволу на продаж у Великобританії для призначення дітям і молоді. Лікар має слідувати відповідним професійним рекомендаціям, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див. настанову GMC «Належна практика в призначенні ліків та втручань» для отримання додаткової інформації.

[2] На час публікації (червень 2013 року) деякі пероральні аміносаліцилати не мали дозволу на продаж у Великобританії для застосування у дітей і молоді. Лікар має слідувати відповідним професійним рекомендаціям, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода повинна бути отримана і задокументована. Див. настанову GMC «Належна практика в призначенні ліків та втручань» для отримання додаткової інформації.

[3] На момент публікації (червень 2013 року) беклометазон дипропіонат мав обмеження у Великобританії в якості додаткової терапії до 5-ASA у пацієнтів, які нечутливі до 5-ASA в активній фазі. Лікар має слідувати відповідним професійним рекомендаціям, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див. настанову GMC «Належна практика в призначенні ліків та втручань» для отримання додаткової інформації.

[4] Дозування лікарських засобів для дітей повинні бути розраховані за масою тіла, як описано в BNF.

[5] На момент публікації (червень 2013) беклометазон дипропіонат не мав дозволу на продаж у Великобританії за показами у дітей і молоді. Лікар має слідувати відповідним професійним рекомендаціям, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див. настанову GMC «Належна практика в призначенні ліків та втручань» для отримання додаткової інформації.

[6] На момент публікації (червень 2013) циклоспорин не мав дозволу на продаж у Великобританії. Лікар має слідувати відповідним професійним рекомендаціям, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див. настанову GMC «Належна практика в призначенні ліків та втручань» для отримання додаткової інформації.

[7] На момент публікації (червень 2013 роки) не усі пероральні аміносаліцилати були дозволені для продажу у Великобританії з дозуванням раз на добу. Лікар має слідувати відповідним професійним рекомендаціям, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода має бути отримана і

задокументована. Див. настанову GMC «Належна практика в призначенні ліків та втручань» для отримання додаткової інформації.

Коментар робочої групи: станом на 01.12.2015 в Україні з фармакотерапевтичної групи препаратів 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..

1. Рекомендації

Наступні рекомендації ґрунтуються на найкращих наявних фактичних даних. Повна настанова надає докладні відомості щодо методів і доказів, що були використані для її розробки.

Формулювання, використані в рекомендаціях у настанові (наприклад, такі слова як «запропонуйте» і «розгляньте») позначають впевненість, з якою зроблена рекомендація (Сила рекомендації). Дивіться «Про цю настанову» для деталей.

Дорослі, діти та молодь

Усі рекомендації відносяться до дорослих, дітей та молоді, якщо не вказано інше. Ці терміни визначені наступним чином:

- дорослі: 18 років і старше;
- діти: 11 років і молодше;
- молодь: від 12 до 17 років.

Тяжкість виразкового коліту

Індекс тяжкості - легкий, помірний, тяжкий

У настанові категорії легкого, середнього та важкого ступеня використовуються для опису виразкового коліту:

- у дорослих ці категорії засновані на Індексі тяжкості Truelove і Witts (див. Таблицю 1). Ця таблиця взята з критеріїв в Truelove і Witts.
- у дітей і молоді ці категорії засновані на Індексі активності дитячого виразкового коліту (PUCAI) (див. таблицю 2).

Таблиця 1. Індекс тяжкості Truelove і Witts

	Легкий	Помірний	Тяжкий
Випорожнення (на день)	менше 4	4-6	6 або більше
	Не більше, ніж незначні прожилки крові	Помірні та значні прожилки	Видима кров
Пірексія (вище 37,8 ° C)*	ні	ні	так
Частота пульсу більше, аніж 90 ударів на хвилину*	ні	ні	так

Анемія*	ні	ні	так
Швидкість осідання еритроцитів (мм/година)*	30 або нижче	30 або нижче	Більше 30

Таблиця 2. Індекс активності дитячого виразкового коліту (PUCAI)

Тяжкість захворювання визначається наступними балами:

- тяжка: 65 або вище;
- помірна: 35-64;
- легка: 10-34
- ремісія (хвороба не активна): нижче 10.

	Пункт	Бали
1.	Біль у животі	
	Без болю	0
	Біль може бути проігнорована	5
	Біль не може бути проігнорована	10
2.	Кровотеча з прямої кишки	
	Немає	0
	Лише невеликий об'єм, менше ніж 50% калу	10
	Невелика кількість з більшістю калу	20
	Велика кількість (50% від вмісту калу)	30
3.	Консистенція більшості калу	
	Сформований	0
	Частково сформований	5
	Повністю несформований	10
4.	Кількість випорожнень протягом 24 годин	
	0-2	0
	3-5	5
	6-8	10
	> 8	15
5.	Нічні випорожнення (будь-який епізод, що викликає пробудження)	
	Ні	0
	Так	10
6.	Рівень активності	
	Немає обмежень активності	0
	Поодинокі обмеження активності	5
	Значне обмеження активності	10
	Сума PUCAI (0-85)	

Підгострий

Термін «підгострий» також використовується у посібнику цієї настанови для опису виразкового коліту, але на нього не поширюється індекс Truelove і Witts або PUCAI. Застосовується наступне визначення (на основі Оцінки технології NICE 140):

підгострий виразковий коліт визначається як активний виразковий коліт від помірної до тяжкої фази, який, як правило, лікується в амбулаторних умовах і не вимагає госпіталізації або термінового хірургічного втручання

1.1. Інформаційна підтримка для пацієнтів

1.1.1. Обговоріть хворобу, її симптоми, лікувальні заходи та нагляд з:

- особою, хворою на виразковий коліт, та членами її родини або особами, які здійснюють догляд у випадку необхідності;
- мультидисциплінарною групою (склад, якої повинен відповідати віку особи) у кожному зручному випадку.

Застосовуйте принципи, викладені у документі: «Досвід пацієнтів зі служб NHS з надання медичної допомоги дорослим» (Клінічна настанова NICE 138).

1.1.2. Обговоріть можливий характер, частоту і тяжкість побічних ефектів медикаментозного лікування виразкового коліту з особою, членами її сім'ї та особами, які здійснюють догляд, за необхідності. Зверніться до настанови «Дотримання прийому ліків» (Клінічна настанова NICE 76).

1.1.3. Надайте особі, членам її сім'ї та особам, які здійснюють догляд, за необхідності, інформацію щодо ризику розвитку колоректального раку та щодо колоноскопичного спостереження відповідно до Клінічних настанов NICE:

- «Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas» (Клінічна настанова NICE 118).
- «Referral for suspected cancer» (Клінічна настанова NICE 27) [8].

1.2. Досягнення ремісії у людей з неспецифічним виразковим колітом

Лікування виразкового коліту легкої та помірної фази: крок 1

Проктит і проктосигмоїдит

1.2.1. Для підтримання ремісії у людей з легкою та помірною формою виразкового коліту або запальним загостренням проктиту або проктосигмоїдиту:

- запропонуйте аміносаліцилат [9] як монотерапію (свічки або клізму, беручи до уваги переваги людини), або
- розгляньте питання про додавання до місцевого лікування перорального аміносаліцилату [10], або
- розгляньте пероральний прийом аміносаліцилату [10] як монотерапію, беручи до уваги вибір людини і пояснюючи, що це не так ефективно, як місцеве застосування аміносаліцилату або комбіноване лікування.

1.2.2. Для підтримання ремісії у людей з легкою та помірною фазою загострення проктиту або проктосигмоїдиту, які не переносять або відмовляються від прийому аміносаліцилатів, або яким аміносаліцилати протипоказані:

- запропонуйте прийом кортикостероїдів,
- розгляньте преднізолон [11], з урахуванням особливостей пацієнта.

1.2.3. Для підтримання ремісії у пацієнтів з підгострим проктитом або проктосигмоїдитом, розгляньте лікування пероральним преднізолоном [11], з урахуванням їх загального стану.

Лівобічний і поширений виразковий коліт (панколіт)

1.2.4. Для підтримання ремісії у дорослих з легкою та помірною фазою хвороби або запальним загостренням лівобічного або поширеного виразкового коліту:

- забезпечте високу дозу перорального аміносаліцилату;
- розгляньте пероральний прийом аміносаліцилату або беклометазону дипропіонату [12], з урахуванням вибору людини.

1.2.5. Для підтримання ремісії у дітей і молодих людей з легкою та помірною фазою загострення лівобічного або поширеного виразкового коліту:

- запропонуйте пероральний прийом аміносаліцилату [10], [13];
- розгляньте призначення аміносаліцилату [9] або перорального беклометазону дипропіонату [14], з урахуванням вибору людини (її батьків або опікунів, у разі необхідності).

1.2.6. Для підтримання ремісії у осіб з легкою та помірною фазою загострення лівобічного або поширеного виразкового коліту, які відмовляються від прийому аміносаліцилатів, або яким аміносаліцилати протипоказані, або які мають підгострий виразковий коліт, запропонуйте прийом перорального преднізолону [11].

Лікування виразкового коліту легкої та помірної фази: крок 2 Усі стадії хвороби

1.2.7. Якщо немає поліпшення протягом 4 тижнів від початку лікування у осіб з легкою або помірною фазою виразкового коліту, додайте преднізолон [11] до терапії аміносаліцилатом для підтримання ремісії. При цьому відмініть прийом беклометазону дипропіонату.

1.2.8. Якщо протягом 2-4 тижнів в осіб з легкою або помірною фазою виразкового коліту є неадекватна реакція на преднізолон, для підтримання ремісії додайте пероральний такролімус [15].

1.2.9. Для призначення інфліксимабу для лікування підгострого виразкового коліту (усі стадії захворювання) зверніться до документу: «Infliximab for subacute manifestations of ulcerative colitis» (Клінічна настанова NICE 140).

Лікування гострого важкого виразкового коліту: усі стадії захворювання Мультидисциплінарна команда

1.2.10. Для осіб, які потрапили до лікарні з гострою важкою фазою виразкового коліту:

- переконайтеся, що гастроентеролог і колоректальний хірург співпрацюють разом

- для забезпечення лікування і нагляду;
- переконайтеся, що склад мультидисциплінарної команди підходить для віку людини;
- при лікуванні дитини або молодої людини порадьтеся з досвідченим педіатром у галузі гастроентерології;
- при лікуванні вагітної жінки долучіть до лікування гінеколога.

Крок 1

1.2.11. Для осіб, які потрапили до лікарні з гострою фазою важкого виразкового коліту (при перших проявах запального загострення) для підтримання ремісії запропонуйте внутрішньовенні кортикостероїди та оцініть ймовірність проведення хірургічного лікування (див. рекомендацію 1.2.16).

1.2.12. Розгляньте лікування внутрішньовенним циклоспорином [16] або проведення хірургічного лікування:

- для пацієнтів, які відмовляються від лікування внутрішньовенними кортикостероїдами, або
- для яких лікування внутрішньовенними кортикостероїдами протипоказано.

При виборі лікування враховуйте загальний стан пацієнта.

Крок 2

1.2.13. Додайте внутрішньовенно циклоспорин [16] або розгляньте хірургічне лікування:

- якщо протягом 72 годин після призначення внутрішньовенних кортикостероїдів не настало поліпшення, або
- є тенденція до погіршення симптомів у будь-який час, незважаючи на лікування кортикостероїдами.

При виборі лікування враховуйте загальний стан пацієнта.

1.2.14. Для призначення інфліксимабу для лікування гострого важкого виразкового коліту у осіб, для яких введення циклоспорину протипоказане або клінічно недоречне, зверніться до настанови «Infliximab for acute exacerbations of ulcerative colitis» (Клінічна настанова NICE 163).

Моніторинг лікування

1.2.15. Переконайтеся, що наявні задокументовані місцеві процедури (включаючи аудит) для дорослих, дітей і молоді, які отримують лікування, що потребує моніторингу безпеки (аміносаліцилати, такролімус, циклоспорин, інфліксимаб, азатіоприн і меркаптопурин). Призначте співробітника, який буде спілкуватися з лікарями та пацієнтами з ВК (і/або їх батьками або опікунами у відповідних випадках).

Оцінка потреби хірургічного лікування

1.2.16. Оцініть і задокументуйте у процесі реєстрації пацієнта, а потім щодня, необхідності хірургічного втручання для пацієнтів госпіталізованих з гострою важкою фазою виразкового коліту.

При наступних симптомах необхідність у хірургічному втручанні зростає:

- частота випорожнень більше 8 разів на день;

- лихоманка;
- тахікардія;
- розширення товстої кишки при рентгенографії черевної порожнини;
- низький рівень альбуміну, низький гемоглобін, висока кількість тромбоцитів або С-реактивний білок (СРБ) вище 45 мг/л (майте на увазі, що нормальні значення можуть бути різними у вагітних жінок).

1.3. Інформація щодо варіантів лікування для пацієнтів, які розглядають хірургічне лікування

Ці рекомендації відносяться до хворих з будь-якою формою виразкового коліту, які розглядають планове хірургічне лікування. Принципи можуть бути також застосовані до пацієнтів, які потребують екстреного хірургічного втручання.

Інформація щодо проведення операції

1.3.1. Переконайтеся, що пацієнти з ВК, які розглядають операцію (і члени їх сімей або опікуни, за необхідності) отримають інформацію від фахівця (гастроентеролога або спеціаліста з догляду) щодо усіх можливих варіантів лікування, і обговорять це з ними. Інформація повинна включати переваги та ризики різних видів лікування та можливі наслідки відмови від лікування.

1.3.2. Переконайтеся, що пацієнт (члени його сім'ї або опікуни), за необхідності, має достатньо часу і можливостей, щоб обдумати варіанти та наслідки різних методів лікування.

1.3.3. Переконайтеся, що колоректальний хірург дав, за необхідності, конкретну інформацію особам (членам їх сімей або опікунам), щодо того, що вони можуть очікувати в коротко- та довгостроковій перспективі після оперативного втручання, і обговорив це з ними.

1.3.4. Переконайтеся, що фахівець (колоректальний хірург, гастроентеролог, медсестра) надав будь-якій особі (членам його сім'ї або опікунам) інформацію щодо:

- дієти;
- можливих змін статевої функції;
- психологічної підтримки;
- можливих типів операції, що потребують накладення стоми, а також догляду за стомою.

1.3.5. Переконайтеся, що фахівець, який добре обізнаний щодо стоми (медсестра або колоректальний хірург) надав пацієнтам (і членам їх сімей або опікунам, за необхідності) конкретну інформацію про її розміщення та догляд за нею.

Інформація після операції

1.3.6. Після операції переконайтеся, що фахівець, який добре обізнаний щодо стоми (наприклад медсестра або колоректальний хірург) надає пацієнту з ВК (членам сім'ї або опікунам) інформацію про догляд за стомою та її вплив на функцію кишечника. Інформація має залежати від типу операції (ілеостомія або ілеоанальний резервуар) і може включати наступне:

- стратегія боротьби з впливом на фізичний, психологічний та соціальний стан пацієнта;
- куди звернутися за допомогою, якщо виникають симптоми, що турбують хворого;
- джерела підтримки та консультацій.

1.4. Підтримання ремісії у людей з неспецифічним виразковим колітом

Проктит і проктосигмоїдит

1.4.1. Для підтримання ремісії у хворих з легкою та помірною фазою проктиту або проктосигмоїдиту розгляньте наступні варіанти, беручи до уваги загальний стан пацієнта:

- застосування аміносаліцилату [9] місцевої дії в якості монотерапії (щодня або періодично), або;
- комбінування перорального аміносаліцилату [10] та аміносаліцилату [9] місцевої дії (щодня або періодично), або;
- пероральний аміносаліцилат [10] у якості монотерапії, пояснивши, що це може бути не так ефективно, як комбіноване або переривчасте лікування аміносаліцилатами місцевої дії.

Лівобічний поширений виразковий коліт (панколіт)

1.4.2. Для підтримання ремісії у дорослих з легкою та помірною фазою або запальним загостренням лівобічного або поширеного виразкового коліту (панколіту):

- запропонуйте низьку дозу перорального аміносаліцилату;
- при виборі перорального аміносаліцилату враховуйте загальний стан пацієнта, побічну дію та вартість лікування.

1.4.3. Для підтримання ремісії у дітей і молодих людей з легкою та помірною фазою або запальним загостренням лівобічного або поширеного ВК запропонуйте пероральний аміносаліцилат [10], [13], враховуючи загальний стан особи (побажання її батьків або у відповідних випадках опікунів), наявність побічної дії та вартість лікування.

Усі стадії хвороби

1.4.4. Розгляньте пероральний азатіоприн [17] або меркаптопурин [17] для підтримання ремісії:

- після двох або більше запальних загострень на рік, що вимагає лікування системними кортикостероїдами;
- якщо лікування аміносаліцилатами не дає бажаного ефекту для підтримання ремісії.

1.4.5. Для підтримання ремісії після одноразового епізоду загострення важкого виразкового коліту:

- розгляньте пероральний азатіоприн [17] або пероральний меркаптопурин [17];
- для пацієнтів, які не можуть приймати або відмовляються від прийому

азатіоприну або меркаптопурину, або до їх прийому є протипоказання, розгляньте призначення пероральних аміносаліцилатів.

Дозування для пероральних аміносаліцилатів

1.4.6. Для підтримання ремісії розгляньте призначення аміносаліцилату один раз на добу перорально [18]. Візьміть до уваги вибір пацієнта і поясніть, що прийом раз на добу може бути більш ефективним, але може призвести до великої кількості побічних ефектів.

1.5. Вагітні жінки

1.5.1. У випадку догляду за вагітною жінкою з ВК:

- забезпечте ефективне спілкування та обмін інформацією між фахівцями різних спеціальностей (фахівцями з первинної допомоги, акушерства і гінекології та гастроентерології);
- надайте їй інформацію та обговоріть з нею потенційні ризики та переваги лікування для підтримання ремісії. Також інформація має містити дані щодо лікування у випадку важкого гострого загострення хвороби.

1.6. Моніторинг

Моніторинг здоров'я кісток

Дорослі

1.6.1. Для рекомендацій з оцінки ризику переломів зверніться до клінічних рекомендацій «Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture» (Клінічна настанова NICE 146).

Діти та молодь

1.6.2. Розгляньте моніторинг здоров'я кісток у дітей і молодих людей з ВК у наступних випадках:

- при хронічній активній хворобі;
- після прийому системних кортикостероїдів;
- після рецидиву активного захворювання.

Моніторинг росту та пубертатного розвитку дітей і молодих людей

1.6.3. Активно здійснюйте моніторинг росту та зміни маси тіла дітей і молодих людей з ВК відповідно до очікуваних значень таблиць процентилів (і/або оцінки) з наступними інтервалами:

а) кожні 3-6 місяців:

- якщо до або в період статевого дозрівання є запальні загострення;
- якщо є хронічна або активна хвороба;
- якщо пацієнт проходить лікування системними кортикостероїдами:

б) кожні 6 місяців протягом пубертатного розвитку, якщо хвороба не активна,

в) кожні 12 місяців, якщо жоден з критеріїв вище не виконується.

1.6.4. Здійснюйте моніторинг статевого розвитку у молодих людей з ВК з

використанням принципів визначення стадії Tanner шляхом опитування або проведення формального обстеження.

1.6.5. Розгляньте направлення до педіатра для оцінки статевого розвитку та виявлення основної причини, якщо молода людина з неспецифічним виразковим колітом:

- має повільний прогрес пубертатного розвитку;
- не розвинуті вторинні статеві ознаки відповідно до її віку.

1.6.6. Моніторинг росту і статевого розвитку:

- проводиться в різних місцях (наприклад, при звичайних оглядах, при невідкладних або строкових призначеннях первинної або вторинної медичної допомоги);
- повинен проводитися спеціально навченим працівником охорони здоров'я в рамках загального огляду (у тому числі при активному захворюванні), щоб допомогти інформувати про необхідність своєчасного обстеження, особливо, під час статевого дозрівання.

Якщо молода людина бажає сама здійснювати моніторинг статевого розвитку, це має всіляко заохочуватися, і вона повинна бути проінструктована про те, як це зробити.

1.6.7. Переконайтеся, що відповідна інформація щодо моніторингу росту, статевого розвитку та хвороби розповсюджується між різними службами (наприклад, у громаді, первинній, вторинній і спеціалізованій службах). Застосовуйте принципи, викладені у документі: «Досвід пацієнтів зі служб NHS з надання медичної допомоги дорослим» (Клінічна настанова NICE 138).

Пояснення

[8] Дана настанова оновлюється (дата публікації уточнюється).

[9] На час публікації (червень 2013 р) деякі аміносаліцилати місцевої дії не мали дозволу на продаж у Великобританії за показами у дітей і молоді. Лікар має слідувати відповідним професійним рекомендаціям, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див. настанову GMC «Належна практика у призначенні ліків та втручань» для отримання додаткової інформації.

[10] На час публікації (червень 2013 р) деякі пероральні аміносаліцилати не мали дозволу на продаж у Великобританії у дітей і молоді. Лікар має слідувати відповідним професійним рекомендаціям, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода повинна бути отримана і задокументована. Див. настанову GMC «Належна практика у призначенні ліків та втручань» для отримання додаткової інформації.

[11] Див. BNF щодо рекомендації про припинення терапії пероральним преднізолоном.

[12] На момент публікації (червень 2013 р) беклометазон дипропіонат мав обмеження у Великобританії в якості додаткової терапії до 5-ASA у пацієнтів, які нечутливі до 5-ASA в активній фазі. Лікар має слідувати дотримуватись професійних рекомендацій,

приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див. настанову GMC «Належна практика в призначенні ліків та втручань» для отримання додаткової інформації.

[13] Дозування лікарських засобів для дітей повинні бути розраховані за масою тіла, як описано в BNF.

[14] На момент публікації (червень 2013 р) беклометазон дипропіонат не мав дозволу на продаж у Великобританії за показами у дітей і молоді. Лікар має дотримуватись відповідних професійних рекомендацій, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див. настанову GMC «Належна практика у призначенні ліків та втручань» для отримання додаткової інформації.

[15] На час публікації (червень 2013 р) такролімус не мав дозволу на продаж у Великобританії за цими показами. Лікар має дотримуватись відповідних професійних рекомендацій, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див. настанову GMC «Належна практика у призначенні ліків та втручань» для отримання додаткової інформації.

[16] На момент публікації (червень 2013 р) циклоспорин не мав дозволу на продаж у Великобританії. Лікар має дотримуватись відповідних професійних рекомендацій, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див. настанову GMC «Належна практика у призначенні ліків та втручань» для отримання додаткової інформації.

[17] Хоча у клінічній практиці Великобританії використання наступних препаратів поширене, на час публікації (червень 2013 р) азатіоприн і меркаптопурин не мали дозволу для продажу у Великобританії за цими показами. Лікар має слідувати відповідним професійним рекомендаціям, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див. настанову GMC «Належна практика у призначенні ліків та втручань» для отримання додаткової інформації.

[18] На момент публікації (червень 2013 р) не усі пероральні аміносаліцилати були дозволені для продажу у Великобританії при дозуванні раз на добу. Лікар має слідувати відповідним професійним рекомендаціям, приймаючи на себе повну відповідальність за прийняття рішень. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див. настанову GMC «Належна практика у призначенні ліків та втручань» для отримання додаткової інформації.

2. Рекомендації з досліджень

Група з розробки настанови зробила наступні рекомендації для досліджень на основі розгляду доказів, щоб поліпшити рекомендації NICE з догляду за пацієнтами в майбутньому. Повний перелік рекомендацій з досліджень Групи розробки настанови наведений у додатку M рекомендацій повної версії настанови.

2.1. Досягнення ремісії для людей з помірною фазою виразкового коліту: преднізолон в порівнянні з аміносаліцилатом

Якою є клінічна та економічна ефективність преднізолону у порівнянні з аміносаліцилатами для досягнення ремісії для осіб з помірною фазою виразкового коліту?

Чому це важливо?

У даний час пацієнти з помірною фазою активного ВК найчастіше отримують для лікування або аміносаліцилати, або преднізолон, але немає ніяких прямих доказів порівняння цих препаратів. Тому пацієнти можуть отримувати лікування, яке або менш ефективне (з точки зору зменшення симптомів, загоєння слизової оболонки товстої кишки), або пов'язане з більшою кількістю побічних ефектів (особливо преднізолон). Використання кортикостероїдів у дітей є важливим та більш спірним через їх можливий вплив на процес росту та розвитку. Пацієнти з помірним загостренням ВК будуть відібрані і рандомізовані для отримання преднізолону з препаратом для захисту кісток або аміносаліцилатів у високих дозах. Первинною метою повинна бути клінічна і ендоскопічна ремісія.

2.2. Досягнення ремісії для людей з помірною фазою ВК: преднізолон у порівнянні з беклометазоном

Якою є клінічна та економічна ефективність преднізолону та аміносаліцилатів у порівнянні з беклометазоном та аміносаліцилатами для підтримання ремісії для осіб з помірною фазою ВК?

Чому це важливо?

Існують докази ефективності беклометазону з аміносаліцилатами для підтримання ремісії в осіб з помірною фазою ВК. Цілком імовірно, що деякі кортикостероїди мають такий же ефект у лікуванні, як і беклометазон (у поєднанні з аміносаліцилатами), але ніяких доказів, щоб підтвердити це, знайдено не було. Преднізолон є дешевим і легко доступним. Докази, щоб показати порівняну або кращу клінічну та економічну ефективність преднізолону та аміносаліцилатів у порівнянні з беклометазоном та аміносаліцилатами продемонструють значні економічні вигоди та потенційно більшу або, принаймні, подібну клінічну ефективність. Дослідження повинно мати форму подвійного сліпого рандомізованого контрольованого дослідження. Результати повинні включати вплив на стан пацієнта.

2.3. Досягнення ремісії для людей з підгострою фазою ВК, що не піддається лікуванню системними кортикостероїдами

Які переваги, ризики та економічна ефективність у циклоспорину, такролімусу, адалімумабу та інфліксімабу в порівнянні один з одним і з плацебо для підтримання ремісії у осіб з підгострим ВК, що не піддається дії системних кортикостероїдів?

Чому це важливо?

Найкраще лікування осіб з підгострим ВК, який не відповідає на лікування преднізолоном (системними кортикостероїдами), залишається неясним. Без ефективної терапії стан може погіршитися і призвести до необхідності госпіталізації для проведення внутрішньовенної терапії кортикостероїдами або навіть хірургічного втручання. Клінічна терапевтична практика пропонує лікування метотрексатом або інгібітором кальциневрину (циклоспорином або такролімусом), але достатніх доказів не вистачає. Використання інфліксимабу в таких випадках не рекомендується (Клінічна настанова NICE 140). Ці питання повинні бути досліджені в ході багатоцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження у дорослих в умовах спеціалізованої медичної допомоги. Результати повинні включати вплив на стан пацієнта.

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

2.4. Підтримуюче лікування пацієнтів з легкою та помірною фазою виразкового коліту

Якою є клінічна та економічна ефективність регулярної підтримуючої терапії у порівнянні з відсутністю регулярної терапії (але зі швидким стандартним лікуванням, якщо відбувається рецидив) в конкретних групах населення з легкою та помірною фазою ВК?

Чому це важливо?

Підтримуюча терапія знижує ймовірність рецидивів, але більшу частину часу препарати приймаються з неочевидною вигодою, і це може мати побічні ефекти. Загострення ВК, зазвичай, можна ефективно лікувати або зупинити, якщо лікування призначається при появі перших симптомів або ознак рецидиву. Це може бути клінічно й економічно ефективно для впливу на перебіг ВК у осіб, які отримують лікування епізодично, а не безперервно. Ця форма лікування доцільна, якщо легкі рецидиви виникають відносно рідко (наприклад, 1 або 2 рази на рік). У дослідженні повинні взяти участь особи, в яких ВК легкої та помірної фази знаходиться у стадії ремісії і які не приймали імуномодулятори або біопрепарати.

2.5. Прогнозування ймовірності операції у дорослих з гострою важкою фазою ВК

Для розробки та затвердження інструменту управління ризиками, що визначатиме ймовірність потреби хірургічного втручання у дорослих, госпіталізованих з гострою фазою важкого ВК.

Чому це важливо?

Гострий важкий ВК є загрозою для життя. Близько 30% людей, які потрапили до лікарні з гострою важкою формою ВК, аби уникнути перфорації товстої кишки, потребували колектомії. Індекс тяжкості Truelove та Witts використовується для визначення клінічної тяжкості захворювання при поступленні, але не затверджений як прогноз у потребі колектомії під час лікування. Індекс Travis (Oxford)

використовується для прогнозування ймовірності колектомії після 3 днів лікування при внутрішньовенному введенні кортикостероїдів, але може бути менш корисним при більш тривалому лікуванні. У хворих, які отримують терапію порятунку антитілами анти-TNF (фактор некрозу пухлини) або циклоспорином, ніяких затверджених критеріїв не було розроблено. Вироблення критеріїв, що можуть надійно передбачити потребу колектомії у пацієнтів з гострим ВК при поступленні до лікарні, дозволить як медичним і хірургічним бригадам, так і пацієнтам підготуватися до колектомії, а також потенційно обґрунтувати рішення щодо впровадження терапії порятунку циклоспорином та інфліксимабом, та визначити, коли терапія навряд чи буде успішною. Також можуть бути психологічні та дієлогічні переваги для пацієнта й економічні вигоди для NHS (наприклад, коротша тривалість перебування у стаціонарі, зниження ризику зараження, коротше використання терапії порятунку). Критерії будуть розроблені шляхом дослідження проспективної групи та будуть перевірятися з використанням іншої проспективної групи.

3. Інша інформація

3.1. Сфера застосування настанови та інформація щодо того, як була розроблена настанова

Настанови NICE розроблені відповідно до сфери, яка визначає, що настанова буде і не буде охоплювати.

Ця настанова охоплює медикаментозну терапію для досягнення і підтримання ремісії у пацієнтів з легкою, помірною та гострою фазою важкого ВК. Особлива увага приділяється вагітним жінкам з ВК, моніторингу здоров'я кісток, росту і статевому розвитку дітей і молодих людей. Також охоплюються інформаційні потреби пацієнтів, які потребують операції. Ця настанова не охоплює діагностику ВК.

Як була розроблена ця настанова

NICE доручив Національному клінічному центру з розробки настанов розробити цю настанову. У Центрі була створена Робоча група з розробки настанови (див розділ 4), на засіданні якої були розглянуті докази і розроблені рекомендації.

Методи для розробки клінічних рекомендацій NICE описані в Посібнику з розробки настанов «The guidelines manual».

3.2. Інші пов'язані настанови NICE

Дані вірні на момент публікації настанови (червень 2013 року). Додаткову інформацію можна отримати на сайті NICE.

Опубліковані

Загальні

- Patient experience in adult NHS services. Клінічна настанова NICE 138 (2012).
- Medicines adherence. Клінічна настанова NICE 76 (2009).

Специфічні

- Fertility. Клінічна настанова NICE 156 (2013).
- Adalimumab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis (terminated)

- appraisal). Оцінка технологій NICE 262 (2012).
- Crohn's disease. Клінічні настанови NICE 152 (2012).
 - Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture Клінічні настанови NICE 146 (2012).
 - Colorectal cancer. Клінічні настанови NICE 131 (2011).
 - Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas. Клінічні настанови NICE 118 (2011).
 - Infliximab for acute exacerbations of ulcerative colitis. Оцінка технологій NICE 163 (2008).
 - Infliximab for subacute manifestations of ulcerative colitis. Оцінка технологій NICE 140 (2008).
 - Irritable bowel syndrome in adults. Клінічні настанови NICE 61 (2008).
 - Faecal incontinence. Клінічні настанови NICE 49 (2007).
 - Injectable bulking agents for faecal incontinence. Настанова з інтервенційних втручань NICE 210 (2007).
 - Nutrition support in adults. Клінічні настанови NICE 32 (2006).
 - Referral guidelines for suspected cancer. Клінічні настанови NICE 27 (2005).
 - Leukapheresis for inflammatory bowel disease. Нова з інтервенційних втручань NICE 126 (2005).

Про цю настанову

Клінічні настанови NICE є рекомендаціями з лікування та догляду за людьми з особливими захворюваннями і станами в NHS в Англії та Уельсі.

Настанови NICE розроблені відповідно до сфери, яка визначає, що настанова буде і не буде охоплювати.

Ця настанова була розроблена Національним клінічним центром з розробки настанов, який базується в Королівському коледжі лікарів. Центр працював з групою з розробки настанови, що включала фахівців у галузі охорони здоров'я (у тому числі консультантів, лікарів і медсестер), пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд, і технічного персоналу, які здійснили огляд фактичних даних, на основі яких були підготовлені рекомендації. Ці рекомендації були остаточно сформульовані після консультацій з громадськістю.

Методи і процеси для розробки клінічних рекомендацій NICE описані в Посібнику з розробки настанов «The guidelines manual».

Сила рекомендацій

Деякі рекомендації можуть бути зроблені з більшою впевненістю, ніж інші. Група з розробки настанови дає рекомендації на основі компромісу між користю та шкодою від втручання, беручи до уваги якість наукового обґрунтування доказів. Група з розробки настанови, враховуючи інформацію, що вона подивилася, була впевнена, що більшість пацієнтів оберуть саме дане втручання. Формулювання, використані в рекомендаціях, позначають впевненість, з якою рекомендація зроблена (Сила рекомендації).

Для усіх рекомендацій NICE припускає, що має місце дискусія з пацієнтом про ризики та переваги втручання, а також їх цінності та переваги. Ця дискусія покликана допомогти їм прийняти повністю обґрунтоване рішення (дивись також розділ Догляд за хворими).

Втручання, що повинні (або не повинні) бути використані

Ми, зазвичай, використовуємо слова «повинен» або «не повинен», тільки якщо є правовий обов'язок виконати рекомендацію. Іноді ми використовуємо «повинен» (або «не повинен»), якщо наслідки не виконання рекомендації можуть бути дуже серйозними або потенційно небезпечними для життя.

Втручання, що повинні (або не повинні) бути використані – «сильна» рекомендація

Ми використовуємо слово «запропонуйте» (і подібні слова, такі як «направте» або «порадьте»), коли ми впевнені, що для переважної більшості пацієнтів від втручання більше користі, аніж шкоди, і втручання є економічно ефективним. Ми використовуємо подібні форми слів (наприклад, «Не пропонуйте...»), коли ми впевнені, що втручання не буде мати користь для більшості пацієнтів.

Втручання, що можуть бути використані

Ми використовуємо слова «розгляньте», коли ми впевнені, що втручання принесе більше користі, ніж шкоди для більшості пацієнтів, і воно буде економічно ефективним, але й інші варіанти можуть бути так само економічно ефективними. Вибір втручання і того, чи буде здійснене втручання взагалі, швидше за все, залежить від цінностей і переваг пацієнта щодо сильної рекомендації, і тому працівники охорони здоров'я повинні витратити більше часу на розгляд та обговорення варіантів з пацієнтом.

Інші версії цієї настанови

Повна версія настанови «Виразковий коліт: Лікування дорослих, дітей і молодих людей» містить детальну інформацію щодо методів і доказів, що використовувалися для розробки настанови. Вона видається Національним клінічним центром з розробки настанов. Рекомендації даної настанови були включені в маршрут пацієнта.

Ми також підготували Інформацію про цю настанову для громадськості.

Реалізація

Інструменти та ресурси для реалізації керівництва, що допоможуть вам впровадити настанову в практику, також доступні.

Ваша відповідальність

Ця настанова представляє погляди NICE, що були сформульовані після ретельного розгляду наявних доказів. Медичні працівники, як очікується, повинні врахувати її в повній мірі для формування їх клінічного судження. Тим не менш, настанова не скасовує особисту відповідальність медичних працівників у прийнятті рішень відповідно до обставин окремого пацієнта, в консультації з пацієнтом та/або опікуном.

Впровадження керівництва цієї настанови є обов'язком місцевих комісарів і/або постачальників послуг. Комісіонери та постачальники повинні пам'ятати, що це їх обов'язок впроваджувати настанову в місцевому контексті, у світлі їх обов'язків належним чином враховувати необхідність ліквідації незаконної дискримінації, заохочення рівності можливостей і хороших відносин. Ніщо в керівництві цієї настанови не повинно тлумачитися таким чином, щоб бути несумісним з виконанням цих обов'язків.

Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. ECCO 2012.

1. Визначення термінів

1.1. Загальна інформація

- Виразковий коліт – захворювання, що триває впродовж життя людини, виникає при взаємодії багатьох генетичних та зовнішніх чинників та спостерігається переважно у розвинених країнах світу. Етіологія захворювання достеменно невідома, а отже, стандарти терапевтичного лікування на сьогоднішній день також відсутні. В (географічних) рамках Європи поширеність захворювання зменшується з півночі на південь, хоча за даними останніх років у південних та східних країнах Європи частота виникнення захворювання дещо збільшилась.^{1,2} Незважаючи на лікування, пацієнти можуть зазнавати незручностей через наявність великої кількості симптомів (66% пацієнтів відмічають незручності у зв'язку з роботою та 73% - під час дозвілля)³; очікується, що невдовзі етіологію ВК буде прояснено та знайдено відповідне лікування. Хоча це може статися впродовж найближчих десяти років, лікарі мають надавати рекомендації пацієнтам на основі тих відомостей, які є на сьогодні. Незважаючи на проведені рандомізовані дослідження, завжди залишатиметься багато питань, відповіді на які залежатимуть від самостійної оцінки даних та відповідних висновків. Це призводить до різниці у терапевтичних підходах різних клінічних спеціалістів, що може надалі ставати помітнішим через відмінності у оцінці даних у різних країнах.

Мета цього узгоджувального документу полягає в тому, щоб розглянути ці відмінності. Цей документ не замінює клінічні вказівки, що діють у різних країнах (наприклад, у Великобританії⁴ або Німеччині⁵) та містять ті самі висновки, що й цей документ, оскільки мають спільну доказову основу. Цей документ переважно має на меті поширення європейського погляду на ведення ВК та пов'язані з цим дилеми. Оскільки розробка клінічних вказівок дорого коштує та займає багато часу, укладання цього документу може зберегти зусилля у майбутньому. Важливість Європейського узгоджувального документу також полягає у тому, що до клінічних досліджень все частіше залучаються пацієнти з країн Центральної та Східної Європи, де відповідні клінічні вказівки ще не опубліковані.

У порівнянні з попереднім Європейським узгоджувальним документом з питань діагностики та лікування ВК, нова версія документу містить виправлені, оновлені та доповнені відомості; остаточне опрацювання документу відбулося від час засідання ECCO у Дубліні у лютому 2011 року. ECCO (Європейська організація з питань діагностики та лікування коліту та хвороби Крона) об'єднує спеціалістів із запальних захворювань кишечника; разом працюють представники 31 європейської країни. Як і первинний узгоджувальний документ з питань діагностики та лікування ВК,⁶⁻⁸ оновлена версія складається з трьох частин: «Визначення термінів та постановка діагнозу», «Загальноприйняте ведення хвороби», «Стратегії лікування в особливих випадках». У першій частині наведено мету документа, методи діагностики що описані у документі, визначення термінів, а також класифікацію методів діагностики, у тому числі діагностичної візуалізації, та патологію ВК. У другій частині - «Загальноприйняте ведення ВК» - йдеться про стратегії лікування активного захворювання, підтримання індукованої медикаментозним лікуванням ремісії та

хірургічного втручання при ВК. У третій частині - «Особливі випадки» - подано відомості щодо ураження ілеоанального резервуару, спостереження за хворими з передпухлинними патологіями, психосоматичні розлади та позакишкові прояви. Розділи, присвячені діагностиці та лікуванню ВК у вагітних та дітей, були вилучені, оскільки ці питання розкриваються у відповідних узгоджених клінічних вказівках щодо лікування ВК у вагітних та дітей, укладених ECCO разом із ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, (Європейське товариство з питань дитячої гастроентерології, гепатології та дієтології)).⁹⁻¹¹ Відомості щодо альтернативних методів лікування подано у розділі про лікування активного захворювання та підтримуючу терапію при ВК у Частині 2. Також приділено увагу іншим клінічним вказівкам, узгодженим ECCO: щодо ендоскопічних досліджень тонкої кишки,¹² лікування опортуністичних інфекцій,¹³ та ще не опублікованих вказівок щодо хірургічного лікування, методів діагностичної візуалізації, ендоскопії та патологічних досліджень, а також щодо лікування анемії, спричиненої ЗЗК (www.ecco-ibd.eu).

Укладання узгоджувального документа відбувалося у п'ять етапів:

1. З метою розробки перших узгоджених клінічних вказівок ECCO, надрукованих у 2008 році,⁶⁻⁸ голови комісії та робочі групи склали списки питань щодо діагностики та лікування ВК у 14 тематичних розділах. Питання носили практичний характер, а також стосувалися суперечливих відомостей. Учасники мали надати відповіді на питання, керуючись власним досвідом, а також прикладами з наукової літератури (метод експертного оцінювання).¹⁴ Для ухвалення нової версії цього узгоджувального документа було оголошено попереднє запрошення спеціалістів до участі в роботі узгоджувальних зборів (див. розділ «Особлива подяка» та www.ecco.ibd) Комісія ECCO з розробки вказівок обирала повноправних учасників зборів за наступними критеріями: історія публікацій та особисте звернення. З метою переглядання висновків узгоджувального документу 2008 року⁶⁻⁸ та надання рекомендацій щодо необхідності їх викладення у новій редакції згідно з останніми науковими даними було створено робочі групи. Члени робочих груп дійшли згоди щодо відсутності необхідності всебічного перегляду розділу гістопатології ВК, а також розділів стосовно ВК у вагітних та дітей; ці розділи не входитимуть до наступного перевидання клінічних вказівок щодо ВК, оскільки розглядаються у згаданому вище окремому документі ECCO.^{9,10}

2. Одночасно робочі групи провели систематичний перегляд наукової літератури за відповідними темами, використовуючи пошук за ключовими словами в рамках таких ресурсів, як бази даних Medline/Pubmed та Cochrane, а також серед власних матеріалів. Для розрізнення рівня доказовості даних (Таблиця 1.1.) використовувалися критерії, встановлені Оксфордським центром доказової медицини.¹⁵

3. Голова кожної робочої групи занотовував пропозиції щодо перегляду висновків документа відповідно до результатів опрацювання літератури на задану тему та відповідей учасників робочої групи на поставлені запитання; ці пропозиції поширювались серед усіх членів робочої групи, а згодом - і серед усіх учасників зборів.

4. Зустріч робочих груп під головуванням A.Dignass та G. Van Assche з метою узгодження остаточної версії висновків відбулася у лютому 2011 року у Дубліні. Узгодження проходило шляхом перегляду чорнової версії висновків на екрані та досягнення консенсусу шляхом обговорення. Вважалося, що консенсус досягнуто, якщо відповідну версію висновку підтримали більше 80% учасників, після чого Спільний Висновок викладався у остаточній редакції та отримував порядковий номер для зручності пошуку у документі. Рекомендації оцінювали за критеріями, встановленими Оксфордським центром доказової медицини¹⁵, виходячи з рівнів доказовості (Таблиця 1.1.).

5. Фінальна версія тексту за кожною з тем була складена головами робочих груп у співавторстві з іншими учасниками відповідних робочих груп. Спільні Висновки, набрані грубим шрифтом, супроводжуються коментарями щодо доказової бази та експертних висновків. Ознайомлення з Висновками має обов'язково відбуватися у контексті з відповідними коментарями.

Таблиця 1.1. Рівень доказовості та оцінка рекомендацій за критеріями, встановленими Оксфордським центром доказової медицини (детальніше див. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#refs).^a

Рівень	Діагностичне дослідження	Терапевтичне дослідження
1a	Систематичний огляд з врахуванням однорідності діагностичних досліджень 1 рівня.	Систематичний огляд (SR) з врахуванням однорідності рандомізованих контрольованих клінічних досліджень
1b	Підтверджуюче когортне дослідження із застосуванням належних еталонних стандартів порівняння	Окремі рандомізовані контрольовані клінічні дослідження (з вузьким довірчим інтервалом)
1c	Специфічність настільки висока, що позитивний результат підтверджує діагноз («SpPIn» - «висока специфічність, позитивний, висока вірогідність діагнозу»), або чутливість настільки висока, що негативний результат виключає діагноз («SnNOut» - «висока чутливість, негативний, виключення діагнозу»).	Все або нічого
2a	Систематичний огляд з врахуванням однорідності за рівнем більше 2-х діагностичних досліджень	Систематичний огляд з врахуванням однорідності когортних досліджень
2b	Пошукове когортне дослідження із застосуванням належних еталонних стандартів порівняння	Окремі когортні дослідження (включаючи рандомізовані контрольовані дослідження невисокої якості, наприклад, такі, де подальше спостереження проводили за менш ніж 80% пацієнтів)

2с		«Дослідження наслідків», екологічні дослідження
3а	Систематичний огляд з врахуванням однорідності досліджень рівня 3b та вище	Систематичний огляд з врахуванням однорідності досліджень «випадок-контроль»
3b	Непослідовне дослідження, або дослідження проведене без застосування еталонних стандартів порівняння	Окремі дослідження «випадок-контроль»
4	Дослідження «випадок-контроль», застосування ненадійних стандартних зразків або стандартних зразків, які не є незалежними	Дослідження серії випадків (а також неякісні когортні дослідження та дослідження типу «випадок-контроль»)
5	Експертна оцінка без детального критичного обґрунтування або заснована на фізіологічних принципах, результатах доклінічних досліджень або «першопричинах»	Експертна оцінка без детального критичного обґрунтування або заснована на фізіологічних принципах, результатах доклінічних досліджень або «першопричинах»

Оцінка рекомендацій

- А. Послідовні дослідження першого рівня.
- В. Послідовні дослідження 2 або 3 рівня, або екстраполяції результатів досліджень 1 рівня.
- С. Дослідження 4 рівня, або екстраполяції результатів досліджень 2 або 3 рівня.
- Д. Докази 5 рівня або дані з непереконливих чи неузгоджених досліджень будь-якого рівня.

Визначення термінів було переглянуто Центром Доказової медицини (CfEBM) у 2011 році, після проведення узгоджувальної наради; для цілей цього документа використовувались визначення з попередньої версії, датованої березнем 2009 року.

Після перевірки остаточного тексту документа на стилістичну послідовність, що провели А. Dignass, G. Van Assche та J. O. Lindsay, документ було поширено серед учасників узгоджувальної наради та схвалено. У деяких випадках рівень обґрунтованості загалом невисокий через брак результатів рандомізованих контрольованих досліджень. Через це у тексті у відповідних випадках надається експертна оцінка

1.2. Визначення термінів

Члени ЕССО дійшли згоди щодо використання найчастіше вживаних термінів. У той час як значення деяких з них (наприклад, «ранній» або «картина рецидиву») не мають чіткого визначення, такі терміни впливають на процес прийняття клінічних рішень (наприклад, щодо часу початку імунотерапії) та, відповідно, мають певну цінність. Незважаючи на вільне трактування деяких термінів, учасники узгоджувальної наради вирішили дійти згоди щодо їх визначення та вживання. Виразковий коліт – хронічний запальний процес, що спричиняє тривале запалення слизової оболонки кишечника без наявності гранульом у біопсійному матеріалі та

уражає пряму кишку та різні за обсягом ділянки у інших відділах товстої кишки; перебіг ВК характеризується зміною рецидивів та періодів ремісії.¹⁶

Запальне захворювання кишківника неуточної етіології – термін, оптимальний для визначення меншості випадків, в яких неможливо із впевненістю розрізнити ВК, хворобу Крона та інші причини коліту за результатами вивчення анамнезу, даних ендоскопічного огляду, гістологічного дослідження біопсійних зразків слизової оболонки та рентгенологічних досліджень.^{16,17}

Невизначений коліт – термін, що використовують патоморфологи для визначення наявності перехресних ознак ВК та хвороби Крона у матеріалі, отриманому після колектомії.^{17,18} Має чіткі прогностичні фактори щодо подальших хірургічних втручань.

1.2.1. Поширеність захворювання

З метою визначення поширеності захворювання, узгоджувальна нарада використовує Монреальську класифікацію (Таблиця 1.2.¹⁶). Цією класифікацією користуються для визначення максимальної поширеності ураження при макроскопічній оцінці під час проведення колоноскопії, оскільки у минулому в якості прогностичного фактора для довгострокового прогнозу при ВК використовували ступінь поширеності захворювання, що визначалася із застосуванням барієвої клізми.

Таблиця 1.2. Поширеність виразкового коліту (Монреальська класифікація¹⁶)

Термін	Поширеність	Опис
E1	Проктит	ураження обмежується прямою кишкою (тобто проксимальна межа області запалення розташована дистальніше ректосигмоїдного переходу)
E2	Лівобічний (дистальний)	ураження обмежується частиною товстої кишки, що розташована дистальніше селезінкового кута ободової кишки «дистальний» коліт)
E3	Поширений (панколіт)	ураження поширюється проксимальніше селезінкового кута ободової кишки, включаючи панколіт

Можливі наслідки більш поширеного мікроскопічного ураження досі не вивчені. Існує незначний взаємозв'язок між макроскопічним та мікроскопічним характером поширеності захворювання ($\kappa_{\text{pear}} = 0,39$).¹⁷ Це також стосується класифікації за ступенем поширеності захворювання, коли поширеність ураження змінюється у часі, що підкреслює динамічну природу запальної хвороби кишечника¹⁹.

1.2.2. Дебют захворювання

Існують докази, які дозволяють припустити, що у різних вікових групах хворих з ВК (A1: >16; A2: 16-40 та A3: >40 років) вірогідні різні наслідки хвороби. Початок захворювання був більш агресивним у тих пацієнтів, діагноз яким було встановлено у віці до 16 років, у той час як у пацієнтів, яким відповідний діагноз було встановлено у

більш зрілому віці, ризик необхідності колектомії був нижчим.^{20,21} Також наявні дані про відмінність етіології та прогнозу ВК у пацієнтів молодшого віку. Ці відомості беруться до уваги у Монреальській класифікації для використання у педіатричній практиці.²²

1.2.3. Активний перебіг захворювання

У цьому узгоджувальному документі розрізняють наступні групи клінічної активності захворювання: стадія ремісії, легкого та помірною, а також важкого перебігу. Під цим мається на увазі біологічна активність, а не відповідь на лікування (див. Розділ 1.2.8). Необхідне точне визначення активності захворювання, оскільки може виникнути плутанина при використанні термінів для позначення лише найлегших, середньої тяжкості та найтяжчих випадків захворювання, які може пригадати лікар під час обговорення. 31 з 59 учасників узгоджувальної наради 2006 року вважають критерії Трулава та Вітса корисними у клінічній практиці (див. загальні відомості у Таблиці 1.3²³), із одночасним проведенням сигмоїдоскопії для підтвердження діагнозу ВК активного перебігу.

Перевага надається вживанню терміну «тяжкий коліт» (або «гострий важкий коліт»), а не «швидкоплинний», оскільки визначення останнього терміну дуже нечітке. Термін «швидкоплинний» був введений у 1950 році для означення поодинокого випадку захворювання із летальним наслідком, що наставав у межах одного року з моменту виникнення хвороби,²⁶ і на сьогоднішній день цей термін вже не є доречним. За критеріями Трулава та Вітса (Таблиця 1.3 та Розділ 5.1.) діагноз «тяжкий коліт» легко встановлюється у амбулаторних хворих, є показанням до обов'язкової госпіталізації та інтенсивної терапії, а також передбачає відповідні наслідки (відповідь на інтенсивне лікування наявна лише у 70% хворих). Американське товариство гастроентерологів (ACG)²⁷ та Асоціація колопроктологів Великої Британії та Ірландії (ACRPGBI),²⁸ а також ЕССО рекомендують керуватися саме цими критеріями для діагностики гострого важкого коліту.

Таблиця 1.3. Активність перебігу виразкового коліту за критеріями Трулава та Вітса²³

	Легкий перебіг	Перебіг середньої тяжкості «між легким та важким перебігом»	Важкий перебіг
Кількість кривавих випорожнень/день	<4	4 або більше якщо	≥6 та
Пульс	<90 ударів/хвилину	≤90 ударів/хвилину	>90 ударів/хвилину або
Температура	<37,5 °C	≤37,8 °C	>37,8°C або
Гемоглобін	>11,5 г/дл	≥10,5 г/дл	<10,5 г/дл або
ШОЕ	<20 мм/год	≤30 мм/год	>30 мм/год або
СРБ	Нормальний	≤30 мг/л	>30 мм/год

Цінність різних показників при проведенні клінічних досліджень виходить за межі цього узгоджувального документу, але це питання було розглянуте у інших джерелах.²⁵ ЕССО визнає необхідність затвердження систем оцінювання результатів клінічних та ендоскопічних обстежень.

Треба розрізняти коліт середньої та легкої активності, оскільки ефективність дії деяких ліків може бути різною (див. Розділ 5). Найбільш простим клінічним показником для диференціювання коліту середньої та легкої активності є контактна кровоточивість слизової оболонки (кровотеча слизової оболонки прямої кишки при мінімальному контакті з нею під час проведення сигмоїдоскопії). Метод оцінювання інтенсивності кровоточивості слизової оболонки під час проведення гнучкої сигмоїдоскопії ще не стандартизовано. Згідно одного з методів, необхідно злегка надавити на слизову оболонку біопсійними щипцями у закритому положенні, створивши невелику западину, утримувати контакт протягом 3 секунд і, якщо з місця натискання почнеться кровотеча, оцінити рівень її інтенсивності. Втім цей метод ще не затверджено. Більше про індекси активності перебігу див. D'Haens та співавт.²⁵ Показники активності перебігу захворювання за результатами ендоскопічних досліджень можуть бути широко інтерпретовані (Розділ 3.6.1).

1.2.4. Ремісія

Ремісія визначається як повна регресія симптомів та загоювання слизової оболонки, що можна спостерігати при ендоскопічному обстеженні (Розділ 2.2.4). Одночасне використання клінічних та ендоскопічних індексів доречно при проведенні клінічних досліджень,^{25,29} але в залежності від визначення терміну «ремісія» у тому чи іншому дослідженні частота ремісії у результатах відрізняється майже вдвічі.³⁰ Під час узгоджувальної наради учасники дійшли згоди, що у клінічній практиці «ремісія» означає три або менше актів дефекації на день при відсутності кровотечі або проносу. Ремісія, визначена пацієнтами у індивідуальному порядку, має 86% чутливості та 76% специфічності порівняно з нормативно-означеною ремісією (відсутність слідів кровотечі та кровоточивості слизової оболонки), що вказує на необов'язковість проведення сигмоїдоскопії для підтвердження загоєння слизової оболонки у клінічній практиці.³¹

1.2.5. Відповідь на терапію

Відповідь на терапію - це сукупність ознак (клінічних або ендоскопічних), що свідчать про покращення стану пацієнта, залежно від індексу активності перебігу захворювання, який використовується (у КД). Загалом мається на увазі зниження індексу активності перебігу захворювання більше ніж на 30%, а також зменшення інтенсивності ректальної кровотечі та ендоскопічних відхилень, втім, існують різні точки зору.²⁵

1.2.6. Рецидив

Термін «рецидив» означає раптове загострення симптомів у пацієнта з діагнозом ВК під час клінічної ремісії, що виникає спонтанно або після лікування. Учасники узгоджувальної наради (47 з 59) визначили, що ректальна кровотеча є необхідною ознакою рецидиву захворювання, у той час як 29 учасників з 59 вважали, що для визначення рецидиву хвороби потрібне поєднання таких симптомів як ректальна кровотеча, підвищена частота випорожнень та патологічний стан слизової оболонки за результатами сигмоїдоскопії. Під час проведення клінічних досліджень критерії рецидиву мають бути чітко визначені за шкалою, що використовується у відповідному клінічному дослідженні.²⁵

1.2.7. Ранній рецидив

Ранній рецидив трапляється протягом умовного, втім клінічно значимого періоду 3-х або менше місяців після ремісії, досягнутої в результаті попереднього курсу лікування. Терапевтичне значення раннього рецидиву ще не сформульоване.

1.2.8. Картина рецидиву

Рецидив може траплятися нечасто (1 або менше разів на рік), часто (два або більше рази на рік), або мати постійний характер (стійкі симптоми ВК активного перебігу без стадії ремісії).³² Зазначені терміни мають умовний характер, проте мають клінічне значення. Було висунуто альтернативні пропозиції щодо визначення активності перебігу захворювання протягом п'ятирічного періоду (Розділ 2.1.1), однак такий термін більше підходить для цілей епідеміологічних досліджень, оскільки у повсякденній практиці більше значення має прогноз на наступний рік. Прогностичне значення картини рецидиву ще не визначене. Втім, слід розрізняти терміни, що позначають активність перебігу захворювання у визначений момент часу, від тих, що позначають тривалу картину (або «поведінку») захворювання (Розділи 1.2.3 та 2.2.1). У минулому термін «хронічне захворювання активного перебігу» інколи використовувався по відношенню до пацієнтів з ВК, які мали залежність від/стійкість до/непереносимість кортикостероїдних препаратів, а також при активному перебігу захворювання незважаючи на прийом імуномодуляторів. Оскільки цей термін залишається невизначеним, краще уникати його застосування. Замість нього рекомендовано вживати умовні, але більш точні терміни, такі як «стійкий до кортикостероїдів» або «залежний від прийому кортикостероїдних препаратів».

1.2.9. Коліт, стійкий до терапії кортикостероїдними препаратами

У пацієнтів з активним перебігом захворювання незважаючи на прийом преднізолону у дозах до 0,75 мг/кг ваги тіла на день протягом 4 тижнів. Таке визначення узгоджується з визначенням стійкої до терапії КС препаратами хвороби Крона³³ однак визначення може змінитися із скороченням тривалості КС терапії внаслідок змін порогових значень для початку біологічної терапії.

1.2.10. Коліт, залежний від прийому кортикостероїдних препаратів

Визначається у пацієнтів, у яких:

- 1) виникає рецидив захворювання при спробах зменшити дозування КС препаратів до рівнів, менших за 10 мг/день, протягом 3 місяців з початку терапії, або
- 2) спостерігається рецидив захворювання протягом 3 місяців з моменту припинення терапії КС препаратами.

Таке визначення збігається з визначенням залежної від прийому КС хвороби Крона³³, хоча було запропоновано альтернативне визначення, за яким рецидив наставав протягом 30 днів з моменту закінчення прийому КС препаратів, або необхідність застосування КС у дозі 15-25 мг/день протягом 6 або більше місяців²³. Так само, як і визначення стійкості до КС препаратів, визначення залежності може змінитися внаслідок змін порогових значень для початку біологічної терапії.

Визначення залежності від КС терапії, встановлене Європейською організацією з питань діагностики та лікування ВК та ХК, вимагає, щоб терапія КС препаратами тривала не більше 3 місяців до досягнення порогового еквіваленту преднізолону 10 мг/день. Пацієнт вважається таким, що і надалі має залежність від КС препаратів, якщо рецидив захворювання відмічається протягом 3 місяців після припинення їх прийому. Хоча встановлені обмеження мають умовний характер, ними можна

керуватися у щоденній клінічній практиці та задля забезпечення однорідності під час проведення клінічних досліджень. Треба прагнути повного припинення прийому кортикостероїдних препаратів.

1.2.11. Коліт, стійкий до терапії імуномодулюючими препаратами.

Визначається у пацієнтів із активним перебігом захворювання або рецидивом, незважаючи на лікування адекватними дозами тіопуринів протягом щонайменше трьох місяців (тобто, азатиоприн 2-2,5 мг/кг ваги тіла в день, або меркаптопурин 1-1,5 мг/кг ваги тіла в день за відсутності лейкопенії). Наведене визначення є умовним, але його клінічна значущість для рішень щодо оперативного втручання або початку біологічної терапії зростає.

1.2.12. Стійкий до лікування (рефрактерний) дистальний коліт

Визначається як наявність стійких симптомів запалення товстої кишки, переважно обмеженого прямою кишкою (проктит), або лівою стороною товстої кишки, які не піддаються лікуванню із пероральним та місцевим застосуванням КС препаратів у поєднанні з месалазином (5-АСК) протягом 4-8 тижнів. Чи є такий стан самостійною нозологічною одиницею, невідомо, хоча це питання становить загальновідому клінічну дилему.

1.2.13. Терапія першої лінії

Застосовується у пацієнтів з активним перебігом ВК, які раніше не отримували лікування з приводу цього захворювання.

1.2.14. Альтернативні методи терапії.

Методи терапії, які застосовуються замість традиційних методів лікування.

1.2.15. Комплементарна (доповнююча) терапія.

Методи, що застосовуються одночасно із традиційними методами лікування.

1.2.16. Експертна оцінка

Термін «експертна» використовується для позначення поглядів різнопрофільних фахівців з проблем ЗЗК (запальних захворювань кишківника), які зробили внесок в укладання узгоджувального документа ЕССО та працюють у 31 країні Європи. У деяких розділах подано експертні оцінки, надані окремими членами інших об'єднань фахівців, таких як робоча група з проблем захворювань травної системи Європейського товариства з патології (ESP), Європейської організації променевого дослідження шлунково-кишкового тракту та органів черевної порожнини (ESGAR), та Європейського товариства з питань дитячої гастроентерології, гепатології та дієтології (ESPGHAN).

2. Класифікація

2.1. Класифікація за поширеністю захворювання

Положення ЕССО 2А

Ступінь поширеності ВК впливає на вибір стратегії ведення пацієнта. Від ступеня поширеності захворювання залежить вибір методів терапії та лікувальних засобів

для перорального прийому та/або місцевого використання [EL 1b, RG B] (EL-рівень переконливості; RG - оцінка рекомендації). Поширеність захворювання також впливає на початок та частоту клінічного нагляду [EL2, RG B]. Отже, рекомендовано застосування класифікації захворювання відповідно до ступеня поширеності [EL5, RG D].

Перевага надається Монреальській класифікації, заснованій на результатах ендоскопічних досліджень, згідно якої розрізняють виразковий проктит (процес обмежується прямою кишкою), лівобічний коліт (до селезінкового кута ободової кишки) та поширений коліт; а також класифікації за максимальним ступенем поширеності ураження під час контрольного спостереження [EL5, RG D].

Існує декілька причин для необхідності класифікації ВК за ступенем поширеності захворювання. По-перше, ступінь поширеності запалення впливає на стратегію ведення пацієнта та на вибір лікарських форм препаратів. Наприклад, місцева терапія із застосуванням супозиторіїв (у випадку проктиту) або клізм (у випадках лівобічного коліту) часто виступає варіантом терапії першої лінії, однак у випадках поширеного коліту найчастіше призначають лікування із застосуванням пероральних та місцевих препаратів [EL1b, RG B]. По-друге, поширеність захворювання впливає на початок та частоту клінічного нагляду [EL2, RG B]. Під час одного популяційного дослідження, проведеного у Швеції,³⁴ поширеність захворювання значилася серед факторів ризику розвитку колоректального раку у 3117 пацієнтів з ВК, спостереження за якими тривало від 1 до 60 років після встановлення діагнозу. Для захворювання, обмеженого прямою кишкою, збільшення відносного ризику (ВР) не передбачається, у той час як ВР для лівобічного та поширеного коліту (або, у минулому, панколіту) - відповідно 2,8 (95% КІ 1.6–4.4) та 14,8 (95%СІ 11.4–18.9). Отже, пацієнтам з лівобічним та поширеним колітом рекомендована оглядова колоноскопія, але пацієнтам із проктитом ця процедура не потрібна (Розділ 2.2). Спеціалістами дослідницької групи ЕС-IBD нещодавно було доведено, що виявлена під час діагностики поширеність захворювання має значення для оцінки ризику розвитку злоякісних новоутворень.³¹

Узгоджувальна група дійшла згоди, що рекомендована класифікація має бути заснована на результатах ендоскопічних досліджень та розрізняє проктит, лівобічний коліт та поширений коліт (при якому ураження виходить за межі селезінкового згину ободової кишки), за визначенням робочої групи з класифікації ЗЗК^{16,17} (Розділ 1.1, Таблиця 1.2).

2.2. Класифікація за тяжкістю захворювання

Положення ЕССО 2В

Класифікація ВК за тяжкістю корисна у клінічній практиці та визначає стратегію ведення пацієнта [EL1b, RG B]. Від тяжкості захворювання залежить вибір методів терапії та початок прийому пероральних лікарських засобів або їх внутрішньовенного введення, а також рішення про необхідність хірургічного втручання. Однак належної атестації показників тяжкості захворювання не проводилось. Під час ведення хворого лікарі використовують клінічні дані, результати лабораторних та ендоскопічних досліджень, результати діагностичної візуалізації, а також дані гістопатологічного дослідження [EL 2, RG B]. Належним

чином затверджене визначення ремісії відсутнє. Для найточнішого визначення ремісії рекомендується використовувати поєднання декількох клінічних параметрів (напр., частота дефекації ≤ 3 разів на день, відсутність кровотечі) та нормальний стан слизової оболонки за результатами ендоскопічного обстеження [EL5, RG D]. Відсутність гострого запального інфільтрату за результатами гістологічного дослідження підтверджує вірогідність ремісії.

2.2.1. Активність перебігу та картина захворювання

За результатами популяційного дослідження, проведеного Лангольцем та співавторами (Langholz et al.) в окрузі Копенгаген, у будь-який момент часу протягом окремо взятого року приблизно 50% пацієнтів будуть перебувати у стані клінічної ремісії.³⁵ Втім, сумарна вірогідність рецидивуючого перебігу захворювання після 25 років спостережних обстежень дорівнювала 90%. Активність перебігу захворювання у перші два роки після встановлення діагнозу вказувала (із вірогідністю 70-80%) на підвищений ризик активного перебігу хвороби протягом 5 років поспіль, і тому вважається надійним фактором для складання прогнозу подальшого перебігу хвороби.

Ураження на мікроскопічному рівні також мають важливе значення. Хронічну запальну інфільтрацію можна було спостерігати в усіх біопсійних зразках, отриманих у пацієнтів з неактивним виразковим колітом, а у двох третинах зразків також мала місце асиметричність архітектури крипт. У 52% пацієнтів, у біопсійних зразках яких було знайдено гостру інфільтрацію клітинами запалення, рецидив хвороби стався після 12 місяців спостереження, в той час як за відсутності інфільтратів у біопсійних зразках рецидив мав місце лише у 25% пацієнтів ($p = 0,02$). Так само підвищена частота рецидивів спостерігалася за наявності абсцесів крипт кишечника, нестачі слизового секрету та порушення нормальної структури покривного епітелію.³⁶ Рівень запалення кишечника також є фактором ризику розвитку колоректального раку у пацієнтів з довготривалим поширеним виразковим колітом.³⁷

Слід розрізняти активність перебігу хвороби на певний момент часу (ремісія, легка, помірна, висока активність) та відповідь на лікування (використовуючи відповідні терміни: чутливий до месалазину або кортикостероїдних препаратів, стійкий до КС препаратів, залежний від імуноотропних препаратів, та ін.). Слід утримуватись від вживання невідповідної термінології, щоб не плутати ці два типи класифікації, наприклад, не вживати термін «тяжкий» щодо стероїд-залежного захворювання легкого ступеня активності. Наслідки такого перебігу можуть насправді бути визначені як «тяжкі» (імуноотропна терапія, колектомія), але при цьому сам перебіг захворювання є «легким».

2.2.2. Вибір індексів

Класифікація ВК за активністю перебігу та тяжкістю має велике значення при визначенні стратегії ведення хворого. Тяжкість запалення визначає необхідність початку терапії, а також методи лікування - прийом пероральних препаратів, внутрішньовенні інфузії або хірургічне втручання. На сьогоднішній день запропоновано декілька індексів або критеріїв активності перебігу захворювання (див. Розділ 1.2.3. та посилання²⁵), але жоден не був належним чином атестований. Учасники узгоджувальної наради визнають необхідність у атестації клінічних та ендоскопічних індексів, що пов'язані із наслідками хвороби або впливають на прийняття клінічних рішень. Незважаючи на застосування модифікованих критеріїв

Трулава та Вітса (Розділ 1.2.3., Таблиця 1.3) у повсякденній практиці, під час проведення клінічних досліджень частіше використовують модифікації шкали Мейо (Mayo score) (Розділ 2.2.3., Таблиця 1.4).²³ Учасники узгоджувальної наради вважають, що у повсякденній практиці лікарі мають керуватися як клінічними ознаками, так і даними лабораторних, ендоскопічних та діагностичних візуалізаційних досліджень, а також даними гістопатологічного вивчення матеріалу. Ендоскопічні індекси наведені у Розділі 3.5. та Таблиці 3.1

2.2.3. Клінічні та лабораторні показники тяжкості захворювання

До об'єктивних клінічних ознак, що є гарними прогностичними факторами наслідків хвороби, належать частота кривавих випорожнень, температура тіла та частота серцебиття. Ретельні вивчення лабораторних маркерів не завжди давали задовільні результати. Визначення С-реактивного білка у гострій фазі захворювання має більше значення при діагностиці хвороби Крона, а не ВК, за винятком випадків гострого тяжкого коліту у дорослих, а також у дітей.³⁸⁻⁴⁰ Підвищений рівень СРБ (більше 45 мг/л) на третій день госпіталізації з приводу тяжкого коліту разом із наявністю 3-8 дефекацій в день свідчить про велику вірогідність необхідності колектомії у майбутньому (Розділ 1.2.5). Вивчалось також і значення інших білкових маркерів гострої фази, позитивних (ШОЕ, прокальцитонін⁴¹) та негативних (альбумін), втім жоден з них не продемонстрував більш високу ефективність (див. посилання⁴²). В останній час перспективним вважається використання фекальних маркерів. Найбільш вивченими є калпротектин і лактоферин, але еластаза та нещодавно відкритий маркер S100A12 також дозволяють із точністю діагностувати запалення кишечника.⁴³⁻⁴⁷

Таблиця 1.4. Шкала Мейо^{24,25} та www.gastrojournal.org для більш повного ознайомлення.

Індекс Мейо	0	1	2	3
Частота випорожнень	Нормальна	1-2 рази на день більше норми	3-4 рази на день більше норми	П'ять разів на день більше
Ректальна кровотеча	Відсутня	Із прожилками крові	Очевидна	Інтенсивна
Стан слизової оболонки	Нормальний	Слабка кровоточивість	Кровоточивість середньої інтенсивності	Спонтанна кровотеча
Загальна оцінка лікаря	Нормальний	Легкого перебігу	Середньо-тяжкого перебігу	Тяжкого перебігу

Монреальська класифікація (Таблиця 1.5)^{16,17} переважно базується на критеріях Трулава та Вітса, оскільки вони відображають клінічний досвід.

Коментар робочої групи:

Доповнення. Індекс Мейо: Ремісія $\leq 2^*$; Легкого ступеня 3–5; Середнього ступеня 6–10; Тяжкого ступеня 11–12.

Кожен пацієнт сам контролює (визначає) ступінь порушення частоти випорожнень. Оцінка кровотечі проводиться за найбільш тяжкою протягом дня. Загальна оцінка лікарем базується на трьох критеріях:

- щоденні скарги пацієнта на абд оминальний дискомфорт;
- загальне самопочуття;
- характеристика об'єктивного статусу.
- За жодною з підшкал немає >1 бала.

Dignass A та ін, Другий Європейський науковий консенсус з діагностики та лікування виразкового коліту: Визначення і діагностика, Журнал хвороба Крона і коліт (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>:

Таблиця 1.5. Монреальська класифікація активності захворювання при ВК.¹⁶

	S0 ремісія	S1 легка форма	S2 проміжна	S3 важка форма
Частота випорожнень/день	В межах норми	≤ 4	> 4	≥ 6
Кров у випороженнях	Відсутня	Може бути присутня	Присутня	Присутня
Пульс	В межах норми	Будь-який	Мінімальний або взагалі не визначається	> 90 ударів/хвилину або
Температура	В межах норми	В межах норми	Як при системних	> 37,5°C або
Гемоглобін				< 10,5 г/дл або
СРБ				> 30 мм/год

Нещодавні дослідження підтверджують, що калпротектин є важливим маркером для встановлення діагнозу та ступеня тяжкості захворювання (та знаходиться у взаємозв'язку з ендоскопічними індексами, виникнення рецидиву та ефективністю терапії).⁴⁸⁻⁵¹ Втім слід наголосити, що жоден з цих маркерів не є специфічним для ВК, оскільки усі вони переважно свідчать про запалення зі значною кількістю нейтрофілів у слизовій оболонці кишечника, із наступним виділенням цитоплазматичних гранул у просвіт кишечника.

2.2.4. Ремісія

Аналогічно до визначення ступеня активності перебігу захворювання, погодженого визначення ремісії не існує. Учасники узгоджувальної наради сходяться у тому, що для найточнішого визначення ремісії рекомендується зважати на декілька клінічних параметрів (напр., частота дефекації 3 або менше разів на день з відсутністю кровотечі) та нормальний стан слизової оболонки за результатами ендоскопічного обстеження.³⁰

2.3. Класифікація за віком пацієнтів під час дебюту захворювання або за наявністю супутнього первинного склерозуючого холангіту

Положення ECCO 2C

Важливою є класифікація виразкового коліту за віком пацієнтів під час дебюту захворювання [EL2; RG B]. Класифікація виразкового коліту за наявністю супутнього первинного склерозуючого холангіту має значення при визначенні стратегії ведення (спостереження) хворого [EL2; RG C].

Важливою є класифікація ВК за віком пацієнтів під час дебюту захворювання. У пацієнтів молодшого віку, хворих на ВК, спостерігається більш агресивний перебіг захворювання, який вимагає більш активного прийому імуномодуючих препаратів, а при встановленні відповідного діагнозу у пацієнтів старшого віку (A3) спостерігається більш легкий перебіг захворювання із меншою вірогідністю хірургічного втручання⁽²⁰⁾. Відомі на сьогоднішній день методи терапії ВК продемонстрували еквівалентну ефективність як при застосуванні у педіатричній практиці, так і у дорослих. Очевидно більший ризик розвитку колоректального раку у пацієнтів із дебютом захворювання у дитинстві із великою долею вірогідності відображає довготривалість захворювання. Втім, наявність супутнього первинного склерозуючого холангіту (ПСХ) є важливою ознакою у пацієнтів з ВК внаслідок пов'язаного з цим високого ризику розвитку колоректального раку.^{34,48} Від цього залежить рішення про проведення наглядової колоноскопії [Розділ 2.2].

2.4. Використання молекулярних маркерів

Положення ECCO 2D

Доказово обґрунтовані рекомендації щодо рутинного використання молекулярних маркерів (генетичних, серологічних) у клінічній практиці для класифікації хворих із виразковим колітом наразі відсутні [EL2, RG C].

2.4.1. Серологічні дослідження

Відомо про існування декількох видів (ауто)антитіл у пацієнтів з ВК, з яких найбільше вивчені атипові перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (pANCA). Наявність pANCA при серологічному дослідженні виявляється у приблизно 50-60% пацієнтів, однак існує значне коливання через різницю у методології.^{52,53} Взагалі виявлення pANCA дозволяє із задовільною точністю диференціювати ХК від ВК,⁵⁴⁻⁵⁷ однак чутливість цих аутоантитіл не є достатньою для використання цієї методики для діагностики. pANCA також не дозволяє із точністю встановити діагноз у пацієнтів із невизначеною формою коліту, де діагностичні показники мають найбільше значення. У пацієнтів із ХК переважно виявляються інші антимікробні антитіла, такі як антитіла проти *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA)¹², пориновий С-білок зовнішньої мембрани (OmpC), cBir антифлагелін, антитіла до вуглеводних компонентів ламінарібіозидів (ALCA), антитіла до вуглеводних компонентів антихітобіозидів (ACCA).⁵⁸⁻⁶¹

2.4.2. Генотипування

Під час активних досліджень генетичних особливостей ЗЗК було виявлено більш ніж 160 підтверджених варіантів генів, що мають значення у забезпеченні схильності до розвитку ХК або ВК. Немає сумнівів щодо того, що ділянка хромосоми, де відбувається кодування HLA-антигенів, найбільше пов'язана із розвитком ВК,⁶² однак зв'язок із ВК мають також ген кодування рецепторів інтерлейкіна-23 (IL23R), розташований на хромосомі 1,63 ген DLG5 на хромосомі 10,64 сигнальний шлях JAK/STAT, ген множинної лікарської резистентності (MDR-1) та гени кодування толл-подібних рецепторів (TLR).⁶⁵⁻⁷³ Нещодавно в результаті повногеномного пошуку асоціацій було ідентифіковано множинні локуси, що відповідають за схильність до ВК, серед яких - 7q22 та 22q13 (IL17REL).⁷⁴⁻⁷⁶ Оскільки ВК є комплексним багатофакторним захворюванням, мутації у цих генах ніколи самотійно не призводять до розвитку хвороби, так само як і відсутність мутацій не гарантує відсутності захворювання. Тому у клінічних цілях дослідження на наявність цих варіантів генів не рекомендоване.

Таблиця 3.1. Ендоскопічні індекси для оцінювання ВК, що часто застосовуються під час клінічних досліджень

Бали	0	1	2	3
Baron ¹⁸⁵	Норма: слизова оболонка матова, судинний малюнок розгалужений та чітко визначений, відсутність спонтанної кровотечі, відсутність кровотечі після легкого надавлювання.	Патологічний стан, але без кровоточивості: вигляд між 0 та 2	Помірно геморагічний стан: кровотеча після легкого надавлювання, але під час первинного огляду відсутня спонтанна кровотеча на шляху просування інструмента	Тяжкий геморагічний стан: спонтанна кровотеча під час огляду та кровоточивість при легкому надавлюванні
Schroeder	Норма або неактивний стан	Легка еритема (нечіткість судинного малюнку, незначна кровоточивість)	Помірно виражена еритема (відсутній судинний малюнок, кровоточивість, ерозії)	Тяжкий стан (спонтанна кровотеча, виразки)

Бали	0	1	2	3
Feagan ¹⁸⁸	Слизова оболонка однорідна, із гладенькою глянцевою поверхнею нормального вигляду, видимий судинний	Гранульозна слизова оболонка; судинний малюнок відсутній, кровоточивість відсутня; гіперемія	Як у п.1, кровоточивість слизової оболонки, але без спонтанної кровотечі	Як у п.2, але з наявністю спонтанної кровотечі

3. Діагностика та методи візуалізаційних досліджень

3.1. Загальна інформація

ВК головним чином діагностується у пізньому підлітковому віці (15-18 років) та у молодих дорослих (18-25 років), втім діагноз може бути встановлений у будь-якому віці. У деяких популяціях був зареєстрований підвищений рівень частоти виникнення ВК після 50 років.⁷⁷ ВК однаково вражає як чоловіків, так і жінок. Характерним є початок запалення у прямій кишці, та подальше проксимальне концентричне поширення запалення у напрямку товстої кишки, із формуванням суцільних запальних ділянок на протязі значної частини товстої кишки або на усій поверхні її слизової оболонки. Визначення та класифікація поширеності ВК розглядаються у Розділі 1.1 та 2.1 (Таблиця 1.2).¹⁶ З часом може відбуватися прогрес або регрес проксимальної межі запалення, але у випадку регресу захворювання та подальшого рецидиву розподіл ділянок запального процесу буде аналогічним до поширеності запалення під час попередніх кризів. Нещодавно були піддані сумніву погляди про те, що ВК являє собою суцільний запальний процес товстої кишки, оскільки стало відомо про випадки ВК з обмеженим ураженням прямої кишки, а також про випадки осередків запалення навколо апендиксу.⁷⁸ Симптоми залежать від ступеню поширеності та тяжкості захворювання, позакишкових проявів та супутньої терапії. Клінічна картина може бути змінена через наявність кишкових патогенів.

3.2. Клінічні особливості та фактори ризику

3.2.1. Клінічні особливості виразкового коліту

Положення ЕССО ЗА

Симптоми виразкового коліту залежать від поширеності та тяжкості захворювання; серед симптомів, зазвичай, спостерігається кривава діарея, ректальна кровотеча, та/або імперативні позиви до дефекації. Також відомо про виникнення позивів до дефекації у нічний час. Наявність таких системних проявів, як погане самопочуття, анорексія, лихоманка, свідчить про тяжкий напад хвороби [EL5, RG D].

Головний перший симптом ВК - наявність видимої крові у випорожненнях, який спостерігається більше ніж у 90% пацієнтів. Вираженість супутніх симптомів зазвичай є відображенням ендоскопічних ознак тяжкості захворювання та ступеня ураження слизової оболонки, та може відрізнятись в залежності від поширеності

захворювання.⁷⁹⁻⁹⁸ Наявність неоформлених випорожнень (або випорожнень зниженої консистенції) протягом 6 або більше тижнів дозволяє диференціювати ВК від більшості інфекційних захворювань, які спричиняють діарею.⁹⁰ Пацієнти із поширеним ВК активного перебігу скаржаться на хронічну діарею, яка майже завжди супроводжується ректальною кровотечею або наявністю видимої крові у випорожненнях. У таких пацієнтів також спостерігаються імперативні та болісні позиви до дефекації, виділення слизово-гнойного ексудату, нічні позиви до дефекації, спазматичний біль у черевній порожнині, тупий біль над лівою клубовою ямкою, який згасає після дефекації. Натомість у пацієнтів з проктитом зазвичай спостерігаються ректальна кровотеча, імперативні позиви до дефекації, болісні позиви до дефекації та у деяких випадках тяжкий закреп.^{82,84} Перебіг тяжкої діареї може бути ускладнений ураженнями ануса та невеликими ураженнями перианальної області; втім, хоча під час перебігу ВК можливе утворення простих фістул, наявність рецидивуючих або ускладнених періанальних фістул може свідчити про ХК.

Початок ВК зазвичай поступовий, і візиту до лікаря можуть передувати симптоми тривалістю у декілька тижнів або навіть місяців. Перші прояви хвороби можуть мати вигляд періодично виникаючих симптомів або тяжкого нападу (приблизно у 15% пацієнтів) із такими системними симптомами, як втрата ваги, лихоманка та тахікардія, або навіть нудота та блювання.⁹¹ Приблизно у 10% випадків початок захворювання може супроводжуватись такими позакишковими проявами, як аксіальна або периферійна артропатія, епісклерит та вузлова еритема, які у поодиноких випадках (10% та менше) можуть передувати кишечним проявам.⁹² У пацієнтів з ВК тромбоемболія спостерігається частіше, ніж у загальній популяції, але зазвичай пов'язана із активним перебігом захворювання та панколітом.⁹³

3.2.2. Фактори ризику розвитку виразкового коліту

Положення ЕССО 3В

Апендектомія при гістологічно підтвердженому апендициті забезпечує деякий захист від подальшого розвитку ВК та знижує тяжкість захворювання в разі проведення операції в молодшому віці, у разі коли виникав «справжній» апендицит [EL2b, RGB].

Приєм неселективних НПЗП пов'язаний із підвищеним ризиком загострення ВК [EL2b, RGB]. Ймовірно, що безпечним є нетривалий прийом інгібіторів циклооксигенази-2 [EL1b, RGB]. Наявність ХК або ВК у родинному анамнезі підвищує ризик розвитку ВК у інших членів родини [EL1b, RGB].

Активне паління має захисний вплив на розвиток та ступінь тяжкості ВК.^{94,95} Натомість у колишніх курців вірогідність розвитку ВК збільшується на 70%, при цьому захворювання носить більш поширений та рефрактерний характер, ніж у пацієнтів, які ніколи не палили. Серед колишніх курців також спостерігаються підвищена частота госпіталізації та проведення колектомії порівняно із пацієнтами, які ніколи не палили.^{96,97} У колишніх курців, які знову починають палити, спостерігається полегшення симптомів та дещо слабший перебіг захворювання,^{97,98} втім, подібний ефект є нестійким. Паління також може попередити розвиток первинного склерозуючого холангіту (ПСХ) або запалення ілеоанального резервуару після проведеної колектомії та утворення клубово-анального анастомозу, але існують сумніви щодо точності цих даних.⁹⁹⁻¹⁰⁰

Результати когортних досліджень та мета-аналізу свідчать, що апендектомія, проведена з приводу істинного апендициту у ранньому віці, може мати захисний ефект щодо розвитку ВК та тяжкості перебігу. Були отримані дані щодо зменшення ризику на 69% при апендектомії, втім, під час проведення когортного дослідження у Данії вони не підтвердились.^{77,102-106} Захисний ефект апендектомії є допоміжним по відношенню до захисного ефекту паління; сумнівно, що проведення апендектомії виключає можливість розвитку ПСХ.¹⁰⁷ Вплив апендектомії, проведеної після виникнення ВК, на перебіг захворювання не вивчений.

За деякими даними, прийом НПЗП неселективної дії є значним фактором ризику, що призводить до загострення ВК. Досі невідомо, наскільки великим є цей ризик та чи стосується він усіх пацієнтів у рівній мірі.^{95-98,108-111} Натомість, за попередніми даними відкритих клінічних досліджень та подвійного сліпого контрольованого дослідження, нетривалий прийом селективних інгібіторів ЦОГ-2 не є небезпечним.^{111,112} Однак тривале застосування не рекомендоване через потенційні побічні реакції з боку інших систем органів.

У родичів пацієнта першого ступеню спорідненості ризик виникнення ВК менший у 10-15 разів.¹¹³ Під час проведення популяційного когортного дослідження у Данії було визначено, що вірогідність розвитку ВК у родичів хворого першого ступеню спорідненості у 10 разів менша.¹¹⁴ Інакше кажучи, впродовж життя вірогідність розвитку ВК у родичів першої лінії приблизно дорівнює 2%, тобто вірогідність того, що хвороба не виникне, становить 98%. Це добра новина для хворих на ВК батьків, які стурбовані можливістю розвитку хвороби у своїх дітей. Порівняно із спорадичними випадками, під час аналізу сімейних випадків спостерігається незначне переважання ВК у жінок та дебют захворювання у пацієнтів молодшого віку.^{113,115}

3.3. Збір анамнезу, огляд та встановлення діагнозу

3.3.1 Анамнез

Положення ЕССО ЗС

Під час збору анамнезу потрібно детально розпитати пацієнта щодо початку симптомів, особливо про неодноразові випадки ректальної кровотечі або кривавої діареї, імперативні та болісні позиви до дефекації, біль у черевній порожнині, нетримання, діарею у нічний час та ознаки позакишкових проявів. Також треба з'ясувати відомості про нещодавні мандрівки, непереносимість харчових продуктів, контакт із хворими на кишкові інфекції, застосування медикаментів (включаючи антибіотики та НПЗП), паління, нетрадиційну сексуальну поведінку, наявність ЗЗК та колоректального раку у родинному анамнезі, проведення апендектомії у минулому [EL5, RG D].

Припущення щодо діагнозу «виразковий коліт» ставлять, виходячи з сукупності клінічних симптомів (Розділ 3.2.1). Слід виключити інфекційний або медикаментозний коліт. Слід розглянути родинний анамнез на наявність ЗЗК або КРР, а також запитати пацієнта про наявність симптомів з боку органів зору та слуху, шкірних проявів та дискомфорту у суглобах.¹¹⁶⁻¹²¹

3.3.2. Огляд

Положення ЕССО 3D

Під час об'єктивного обстеження пацієнтів із ВК слід визначити загальне самопочуття пацієнта, пульс, температуру тіла, артеріальний тиск, вагу тіла та зріст, провести пальпацію черевної порожнини з метою наявлення здуття живота та болісних ділянок, обстежити область заднього проходу, провести пальцеве ректальне дослідження, оглянути ротову порожнину та оцінити наявність шкірних проявів та симптомів з боку суглобів та органів зору. У пацієнтів із легким та навіть помірним перебігом захворювання результати об'єктивного обстеження можуть бути без особливостей [EL5, RG D].

Результати об'єктивного обстеження залежать від поширеності та тяжкості перебігу ВК. Результати об'єктивного обстеження пацієнтів із захворюванням легкої або помірної активності зазвичай без особливостей, за винятком виявлення крові під час ректального обстеження. У пацієнтів із гострим нападом ВК виявляють підвищену температуру тіла, тахікардію, втрату ваги, болісність товстої кишки при обстеженні, здуття живота або знижений рівень кишечного шуму.¹²²

3.3.3. Діагноз

Положення ЕССО 3Е

Наразі не існує «золотого стандарту» для постановки діагнозу «виразковий коліт». Діагноз встановлюють, керуючись комбінацією даних анамнезу, клінічної оцінки та типових результатів ендоскопічного та гістологічного досліджень. Треба виключити інфекційні причини захворювання. За наявності сумнівів щодо діагнозу необхідно провести ендоскопічні та гістологічні дослідження через деякий час для підтвердження або спростування діагнозу [EL5, RG D].

Природному перебігу ВК притаманні періоди рецидиву та ремісії, приблизно у 5% випадків спостерігається тривалий перебіг захворювання без періодів ремісії. Одиначні випадки загострення із подальшою тривалою ремісією також становлять приблизно 5%.³⁵ Під час популяційного початкового дослідження когорти (IBSEN), у приблизно 60% пацієнтів спостерігалось зменшення вираженості симптомів із плином часу.¹²³

Частота виникнення рецидивів (картина захворювання) зазвичай визначається протягом перших трьох років: при двох або більше рецидивах на рік говорять про часте виникнення рецидивів; при одному або менше - про нечасте виникнення рецидивів³² (Розділ 1.2 та 2.2.1).

Це допомагає швидко встановити діагноз, поширеність та тяжкість захворювання, оскільки ці показники впливають на вибір методів лікування та, можливо, на подальше прогресування захворювання.⁸⁹ Через відсутність конкретного патогенетичного маркера діагноз встановлюють на підставі даних анамнезу, ендоскопічного дослідження, даних гістологічного вивчення декількох біопсійних зразків слизової оболонки кишечника та негативних результатів досліджень калу на наявність збудників інфекцій. Невиправдано вважати, що постановка діагнозу залежить лише від даних гістопатологічного дослідження (Розділ 4), втім, нормальні біопсійні зразки слизової оболонки дійсно виключають ВК як причину симптомів. У 10% пацієнтів первинний діагноз буде виправлено і встановлено ХК або ЗХК, що

були виключені впродовж перших п'яти років після маніфестації симптомів. Надзвичайно важливим є ендоскопічне та гістологічне підтвердження діагнозу.¹²⁴ У малої кількості пацієнтів неможливо встановити причину коліту; правила коректного використання термінів «недиференційоване ЗЗК» та «коліт невизначеної етіології» див. у Розділ 1.1.16,18

3.4. Лабораторні та інструментальні дослідження для встановлення діагнозу

3.4.1. Початкові дослідження

Положення ЕССО 3F

Початкові лабораторні дослідження включають: загальний клінічний аналіз крові, визначення рівня сироваткової сечовини, креатиніну, електролітів, печінкових ферментів, рівня заліза та СРБ [EL5, RG D]. Фекальний калпротектин є точним маркером запалення прямої кишки. Рівень СРБ та ШОЕ використовують для спостереження за відповіддю на лікування у випадках тяжкого коліту [EL2b, RGB]. Рекомендовано проводити мікробіологічні дослідження (включаючи дослідження токсинів, пов'язаних із наявністю *Clostridium difficile*) для перевірки інфекційних причин діареї [EL2b, RG B]. Пацієнтам, які нещодавно повернулися із-за кордону, можуть знадобитися додаткові дослідження випорожнень [EL5, RG D]. Потрібно оцінити туберкульозний статус пацієнта та наявність у нього обов'язкових щеплень від інфекційних та вірусних захворювань [EL5, RG D].

На момент постановки діагнозу у пацієнта мають бути результати таких досліджень: загального клінічного аналізу крові, маркерів запалення (СРБ або ШОЕ), рівні електролітів та печінкові проби, а також мікробіологічне дослідження зразку випорожнень.¹²² Фекальний калпротектин є точним маркером запалення прямої кишки. У випадку дистального ВК легкого чи помірного перебігу лабораторні маркери хронічного запалення можуть бути у нормі. Загальний клінічний аналіз крові може виявити тромбоцитоз як наслідок хронічного запального процесу, анемію, що свідчить про тяжкий або хронічний перебіг, та лейкоцитоз, що може вказувати на ускладнення інфекційного характеру.

У випадку ВК, окрім проктиту, рівень СРБ корелює із клінічно вираженою активністю перебігу захворювання.^{39,42,125–127} У пацієнтів із клінічно вираженим тяжким перебігом ВК підвищений рівень СРБ зазвичай супроводжується підвищеним ШОЕ, анемією та гіпоальбумінемією. Ці показники використовують як прогностичні біомаркери необхідності проведення колектомії у випадку гострого тяжкого коліту^{40,128,129} (Розділ 5.2.5). Рівень СРБ >10 мг/л після поширеного коліту тривалістю 1 рік вказує на підвищену вірогідність хірургічного втручання.¹²⁶ Втім, ані ЦРБ, ані ШОЕ не є настільки специфічними, щоб відрізнити ВК від інфекційного захворювання або інших причин.

Для встановлення попереднього діагнозу ВК потрібно виключити інфекційні причини симптоматики коліту. Потрібно зробити посіви зразків фекалій на загальнопоширені патогени, а також на токсини А та В *C. difficile*, *Campylobacter* spp., та *Escherichia coli* 0157:H7. Відповідно до анамнезу, можливе проведення додаткових досліджень, наприклад, дослідження зразків ще теплих фекалій на наявність амеб чи інших паразитів.

3.4.2. Мікробіологічні дослідження

Положення ЕССО 3G

У пацієнтів із тяжким або рецидивуючим перебігом хвороби рефрактерного характеру рекомендовано проводити мікробіологічні дослідження, у тому числі на *C. difficile* та цитомегаловірусну інфекцію [EL4, RG C].

Проведення скринінгових досліджень на наявність патогенних мікроорганізмів, таких як *C. difficile*, під час кожного раптового загострення хвороби не рекомендоване, оскільки результат далеко не завжди є позитивним.¹³⁰⁻¹³² Втім, скринінг на наявність *C. difficile* доцільний у госпіталізованих пацієнтів з ВК¹³³ та у пацієнтів, які вживали антибіотики, оскільки у таких випадках наявність інфекції може бути пов'язана із підвищеним рівнем смертності та більш інтенсивним використанням медико-санітарних ресурсів. Натомість мікробіологічні дослідження зразків фекалій слід проводити у випадку рефрактерного перебігу або тяжкого рецидиву хвороби.^{134,135} У пацієнтів із псевдомембранозним колітом дані гнучкої сигмоїдоскопії мають більше значення, ніж аналіз фекалій на цитотоксини *C. difficile*; проведення гнучкої сигмоїдоскопії також доречно у випадку діареї при негативних результатах мікробіологічних досліджень.¹³⁶

У пацієнтів з ВК, в особливості (але не винятково) у пацієнтів з ослабленим імунітетом та тяжким перебігом захворювання, можлива реактивація цитомегаловірусної інфекції (ЦМВ).¹³⁷⁻¹³⁹ Клінічна значущість такої реактивації ще не вивчена, однак ЦМВ може спричинити тяжкий рецидив або рецидив рефрактерного характеру. Оптимального методу виявлення клінічно значущої інфекції ЦМВ у пацієнтів з колітом ще не запроваджено. Найчастіше з цією метою використовують аналіз ПЦР на ДНК ЦМВ. Виявлення поодиноких внутрішньоядерних включень, подібних до вірусних часточок ЦМВ, за результатами гістопатологічного дослідження не завжди вказують на наявність клінічно значущої інфекції ЦМВ, але численні внутрішньоядерні включення зазвичай свідчать про інфекцію.^{140,141} У випадках рефрактерного коліту або тяжкого перебігу захворювання слід враховувати вірогідність супутньої інфекції ЦМВ та отримати консультацію інфекціоніста щодо клінічної значущості та відповідного лікування. Більш детально це питання розглянуто в Узгоджувальному документі ЕССО з діагностики та лікування опортуністичних інфекцій при ЗЗК.¹³

3.4.3. Біомаркери

Перинуклеарні антинейрофільні цитоплазматичні антитіла (pANCA) та Анти-*Saccharomyces cerevisiae* антитіла (ASCA) є найбільш вивченими серологічними маркерами. pANCA виявляються більше ніж у 65% відсотків хворих на ВК та у менше ніж 10% пацієнтів із ХК. Слід зазначити, що частота визначення pANCA у пацієнтів з ВК може залежати від кваліфікації лабораторії та від географічної широти.^{142,143} Через обмежену на сьогоднішній день чутливість цих маркерів їхнє застосування у повсякденній клінічній практиці для підтвердження діагнозу ВК та вибору методів лікування є клінічно необґрунтованим.

У якості фекальних маркерів кишкового запалення під час перебігу ЗЗК було досліджено значення білків, отриманих із нейтрофільних гранулоцитів, зокрема калпротектину, еластази, лізоциму та лактоферину.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ Фекальний калпротектин

наразі є найбільш чутливим неінвазивним біомаркером, який свідчить про наявність кишкового запалення у випадку ЗЗК.¹⁴⁸ Результати нещодавніх досліджень підкреслюють значення аналізу на калпротектин для подальшої діагностики, оцінки тяжкості перебігу захворювання (у співвідношенні з ендоскопічними індексами) та ефективності лікування, а також для виявлення рецидиву.^{48,49,51,149,150} Втім калпротектин, як і інші фекальні маркери, не є достатньо специфічним маркером для диференціювання запалення різної етіології. Через це застосування калпротектину в якості засобу діагностики ВК обмежене, хоча він може мати велике прогностичне значення негативного результату у випадках, коли у пацієнта, скоріше за все, немає іншої патології.

3.4.4. Рекомендовані інструментальні дослідження для встановлення діагнозу

Положення ЕССО ЗН

Для підтвердження виразкового коліту та поширеності захворювання рекомендовано проведення колоноскопії, бажано разом з ілеоскопією, та отримання біопсійних зразків із різних ділянок, в тому числі з ділянок прямої кишки [EL5, RGD]. Пацієнтам із гострим нападом захворювання потрібно в першу чергу провести рентгенологічне обстеження органів черевної порожнини, а також провести сигмоїдоскопію, як першочергове дослідження, для підтвердження активного перебігу захворювання [EL5, RGD].

У пацієнтів із підозрою на ВК перевага надається колоноскопії з інтубацією термінального відділу клубової кишки та біопсії зразків слизової оболонки. Перед проведенням інструментальних досліджень треба зважити на стан пацієнта: у випадку гострого тяжкого коліту краще уникати проведення колоноскопії та відповідної підготовки кишечника через високу ймовірність перфорації та довготривалість самої процедури. У більшості випадків діагноз та поширеність ураження встановлюється за результатами колоноскопії, яка є більш економічно ефективною, аніж сигмоїдоскопія.^{64,151} Наявність глибоких виразок, виявлена під час проведення колоноскопії, дає більш негативний прогноз та свідчить про більш високу ймовірність хірургічного втручання.¹⁵²

Звичайне рентгенологічне обстеження черевної порожнини не використовується в якості діагностичного дослідження при ВК, але є цінним при первісній оцінці стану пацієнта із підозрою на тяжкий ВК (Розділ 3.5.3). Із наявністю виразок у значній мірі збігається регіонарне розширення товстої кишки більше, ніж на 5 см із нерівними контурами, окресленими накопиченням газів.¹⁵³ Здуття живота, що не проходить, при гострому ВК співвідноситься із низькою ефективністю лікування, більш високим ризиком розвитку токсичного мегаколону та необхідністю хірургічного втручання.¹⁵⁴ Пацієнтам із наявністю симптомів з боку верхніх відділів шлунко-кишкового тракту показано проведення езофагогастродуоденоскопії та біопсії слизової оболонки. Безпроводна відеокапсульна ендоскопія (ВЕ) є новітнім способом проведення досліджень кишечника, однак необхідність її використання під час діагностики ВК має бути підтверджена проспективними клінічними дослідженнями. ВЕ має потенційне значення для класифікації пацієнтів із колітом невизначеної форми. Хоча нормальний результат ВЕ не виключає наявності ХК, прогностична цінність негативного результату дуже висока.¹⁵⁵ Завдяки використанню ВЕ, Лопес та співавтори (Lopes et al.) змогли уточнити діагноз у 7 з 14 пацієнтів (хвороба Крона;

попередній діагноз - недиференційоване ЗЗК), хоча це не призвело до зміни у стратегії ведення пацієнтів.¹⁵⁶

3.5. Оцінка поширеності, тяжкості та активності перебігу захворювання

3.5.1 Ознаки осередкового запалення у пацієнтів з виразковим колітом

3.5.1.1. Обмежене ураження прямої кишки та осередки запалення у сліпій кишці.
У дітей з ВК до початку лікування спостерігається обмежене ураження прямої кишки на макроскопічному та мікроскопічному рівні.^{157,160} У дорослих пацієнтів нормальний стан прямої кишки або запалення у вигляді окремих плям зазвичай спостерігається після місцевого або системного лікування ВК.^{161,162} У пацієнтів із лівобічним колітом спостерігаються осередки запалення сліпої кишки у вигляді окремих плям. При макроскопічно помітному та гістологічно підтвердженому ураженні прямої кишки або за наявності осередків запалення у сліпій кишці під час вперше виявленого ВК, крім проведення колоноскопії, показано дослідження тонкої кишки. Природний перебіг захворювання у пацієнтів із правобічним осередковим ураженням товстої кишки майже не відрізняється від перебігу захворювання при лівобічному ВК.^{141,142} При дискретному запальному процесі у хворих на коліт показано діагностичне обстеження пацієнта з метою виключення ХК, а також проведення колоноскопії із дослідженням клубової кишки.

3.5.1.2. Сегментарні ураження апендиксу. Сегментарні ураження апендиксу спостерігаються у 75% хворих на ВК.^{111,113} Апендикулярне запалення пов'язують із більш сприйнятливим для лікування перебігом хвороби, але також і з підвищеним ризиком розвитку запалення ілеоанального резервуара після його формування, але ці відомості не були належним чином підтверджені.^{163,166}

3.5.1.3. Ретроградний ілеїт

Ретроградний ілеїт – це суцільне поширення макроскопічного або гістологічно доведеного запалення зі сліпої кишки до дистальних відділів клубової кишки (також див. Розділ 4.2.3). Ретроградний ілеїт спостерігається у 20% хворих із тотальним ураженням товстої кишки. У окремих випадках може спостерігатися ерозія клубової кишки без ураження сліпої кишки, що ставить під сумнів теорію патогенезу ретроградного ілеїту, згідно якої причиною цього стану є рефлюкс вмісту сліпої кишки у просвіт клубової.^{167,169} У пацієнтів із ретроградним ілеїтом спостерігається більш рефрактерний характер перебігу ВК¹⁶⁸. У випадку макроскопічного ретроградного ілеїту рекомендується проведення додаткових інструментальних обстежень з метою диференціювати ВК від ХК.

3.5.1.4. Тонка кишка

Не рекомендовані до застосування у щоденній практиці дослідження тонкої кишки із використанням високої клізми, пасажу барієвої суспензії, КТ та МРТ із застосуванням високої клізми, або відеокапсульної ендоскопії (див. узгоджувальний документ ЕССО з питань діагностики хвороби Крона³³), та ендоскопія тонкої кишки у випадку ЗЗК¹². При труднощах у встановленні діагнозу (обмежене ураження прямої кишки, атипіві

симптоми, макроскопічний ретроградний ілеїт) є підстави для проведення колоноілеоскопії та додаткових обстежень з метою виключення ХК.

3.5.2. Індекси активності перебігу виразкового коліту

Положення ECCO 31

Жоден з існуючих способів вимірювання клінічної та ендоскопічної активності перебігу виразкового коліту не був належним чином атестований. У повсякденній практиці ці показники майже не використовуються. Із метою підвищення якості догляду за хворими на ВК та стандартизації інформаційно-технологічної системи ведення таких пацієнтів, було б бажаним запровадження простої клінічної та/або ендоскопічної шкали оцінки. Невідкладної госпіталізації потребують усі пацієнти із тяжким колітом, визначеним за критеріями Трулава та Віттса, з метою вчасного прийняття рішення щодо лікування, оскільки зволікання може призвести до періопераційних ускладнень та підвищення вірогідності летальних наслідків [EL4, RGD].

На сьогодні індекси активності перебігу ВК застосовуються переважним чином під час проведення клінічних досліджень. Втім у зв'язку із необхідністю стандартизації документів щодо ведення хворих на ЗК на загальноєвропейському рівні, є підстави для запровадження простої та ефективної клінічної та/або ендоскопічної системи оцінювання у електронних файлах пацієнтів. Оригінальна класифікація тяжкого ВК була запропонована Трулавом та Віттсом у 1995 році²⁰ та витримала перевірку часом, оскільки швидко запам'ятовується та проста у застосуванні. Вона й досі вважається «золотим стандартом» при необхідності швидкого розпізнавання захворювання та необхідності невідкладної госпіталізації та інтенсивного лікування амбулаторних пацієнтів.^{153,170}

3.5.3. Дослідження при госпіталізації з приводу тяжкого перебігу гострого ВК

У пацієнта мають бути результати таких досліджень: загального клінічного аналізу крові, маркерів запалення (СРБ або ШОЕ), рівня електролітів, функціональних проб печінки, а також наявний зразок калу для посіву та аналізу на токсини *S. difficile*.¹⁷⁰

Слід зробити простий рентген-знімок черевної порожнини для виключення розширення товстої кишки ($\geq 5,0$ см), а також для оцінки поширеності ураження та пошуку прогностичних ознак щодо ефективності лікування. Поширеність ураження у проксимальному напрямку співвідноситься із дистальним розміщенням фекальних залишків; з 51 випадку тяжкого коліту при використанні цих вказівок, ступінь поширеності ураження було переоцінено у 18% випадків, та недооцінено у 8%.¹²⁸ Наявність на рентгенограмі «слизових острівців» (круглих, невеликого розміру затемнених ділянок залишків слизової оболонки серед виразкових уражень) або більше двох петель тонкого кишечника із скупченням газів свідчить про погану відповідь на лікування.^{171,172}

Для підтвердження діагнозу тяжкого ВК та виключення інфекційного процесу, особливо пов'язаного із ЦМВ інфекцією, слід провести гнучку сігмоїдоскопію.^{137,138,173} У випадку обґрунтованої підозри на ЦМВ як причину погіршення стану (наприклад, при прийомі імуномодулюючих препаратів пацієнтом та високій температурі тіла) слід провести невідкладне гістопатологічне дослідження, результат якого має бути

готовий за 4 години. Застосування фосфатної клізми з метою підготовки до гнучкої сигмоїдоскопії вважається безпечним, однак у пацієнтів з розширеною товстою кишкою її слід уникати. Проведення тотальної колоноскопії у пацієнтів із гострим тяжким колітом не рекомендоване, оскільки підготовка із застосуванням проносних засобів може спричинити розширення товстої кишки; окрім того, під час проведення колоноскопії у пацієнтів з активним перебігом захворювання існує великий ризик перфорації товстої кишки. До ендоскопічних критеріїв тяжкого коліту відносяться: слизова оболонка що кровоточить із глибокими виразками, відділення слизової оболонки на краях виразок та криницеподібні виразки,^{152,174} наявність та ступінь цих уражень можна оцінити при проведенні гнучкої сигмоїдоскопії.

3.5.4. Повторна оцінка ступеня поширеності та тяжкості ВК

Положення ECCO 3J

Результати ендоскопії у хворих на ВК в стадії ремісії мають значення для прогнозу щодо наслідків хвороби [EL2, RGB]. Повторне ендоскопічне дослідження показане при рецидиві хвороби, або при КС залежності чи рефрактерному ВК, або з метою прийняття рішення щодо проведення колектомії [EL5, RGD].

Незважаючи на важливість локалізації ураження для прогнозу перебігу захворювання, оцінки ризику виникнення злоякісних новоутворень та вибору лікування, доречність проведення періодичної переоцінки після проведення ендоскопії із оцінкою за індексною шкалою не вивчалася. Під час популяційного дослідження когорти, яке проводилось у Норвегії, було встановлено, що загоєння слизової оболонки після річного лікування зменшувало вірогідність колектомії у майбутньому (1,6% пацієнтів із загоєнням слизової оболонки порівняно із 7% без загоєння).⁷⁵ У 40% пацієнтів у ендоскопічно підтвердженій стадії ремісії (визначалася як відсутність значного запалення за результатами ендоскопічного дослідження та вивчення біопсійного матеріалу з прямої кишки) симптоми були відсутні протягом річного періоду спостереження, порівняно із 18% пацієнтів із збереженням симптоматики¹⁷⁶. Під час проспективного багатоцентрового дослідження 78 пацієнтам із ВК активного легкого та середнього перебігу був призначений месалазин внутрішньо та для ректального застосування; у пацієнтів в стадії клінічної ремісії із меншим значенням ендоскопічного індексу (слизова оболонка нормального вигляду, із незначним почервонінням та/або кровоточивістю) спостерігалася менша частота рецидиву протягом 1 року ніж у пацієнтів в стадії ремісії але без зменшення ендоскопічного індексу.⁷⁷

Колоноскопія більш чутлива для вивчення ступеню поширеності ураження, ніж рентгенографія з барієвим контрастом, але ризик виникнення злоякісних новоутворень традиційно оцінюється із застосуванням контрастних методів, а колоноскопія визначає інші межі поширення гістопатологічних змін.^{78,178-180} Дані хромоендоскопії краще співвідносяться із визначенням поширеності ураження за даними гістопатологічного дослідження, але через довготривалість процедури та складності виконання хромоендоскопія не рекомендована для застосування у щоденній практиці.¹⁸¹ Клінічна ремісія, викликана прийомом ліків, не завжди пов'язана із ендоскопічно або гістологічно підтвердженою ремісією, втім слід визначити прогностичне значення повторного ендоскопічного дослідження хворих у стадії ремісії.⁷⁸ Це питання потребує систематичного вивчення.

3.6. Ендоскопія, ультразвукові дослідження та віртуальна колонографія.

3.6.1..Ендоскопічні особливості ВК

Положення ECCO 3К

Жодна з ендоскопічних особливостей не є специфічною для ВК. До найбільш корисних ендоскопічних характеристик ВК у клінічній практиці відносять безперервні ділянки ураження товстої кишки зливного характеру із чітким розмежуванням запальних та нормальних ділянок, а також ураження прямої кишки. [EL2b, RGB] Ендоскопічний індекс тяжкості ВК найточніше визначається за наявністю кровоточивості слизової оболонки та глибоких виразок, а також спонтанної кровотечі [EL2b, RGB].

Для ендоскопічних змін характерний початок біля країв ануса та проксимальне поширення ураження у безперервній, зливній, концентричній формі. Запальні та здорові ділянки слизової оболонки чітко розмежовані, іноді на відстані декількох міліметрів одна від одної, що найчастіше спостерігається при ураженнях дистальних сегментів кишечника.

Загальновідомо, що результати ендоскопічного дослідження можуть бути широко інтерпретовані.¹⁸² Згідно наявних відомостей, такі ознаки, як неоднорідність ураження, особливості судинного малюнку, наявність виразок, кровотеча та кровоточивість допомагають встановити загальну оцінку ендоскопічного індексу тяжкості захворювання,¹⁸³ втім до структури ендоскопічного індексу важкості ВК (англ. UCEIS) входять лише три критерії: особливості судинного малюнку, кровотеча та наявність виразок. Кожному з цих критеріїв відповідають 3-4 рівні вираженості, що дозволяє відобразити повний спектр ступенів ендоскопічної тяжкості та 88% розбіжностей у інтерпретації результатів з боку спеціалістів. (Таблиця 3.2).¹⁸⁴ Це перший офіційно затверджений ендоскопічний індекс тяжкості ВК.

До ендоскопічних ознак запалення легкого перебігу відносяться еритема, застій судин слизової оболонки та нечіткий судинний малюнок. Для коліту помірного активного перебігу характерна повна втрата судинного малюнка, кров на поверхні слизової оболонки або ерозії, часто великозернисті, та кровоточивість слизової оболонки (виділення крові після дотику). Для коліту тяжкого перебігу характерні спонтанна кровотеча та наявність виразок (Таблиця 3.1).^{78,180,182,184,185} Нещодавно було переглянуто процес вибору значення ендоскопічного індексу.^{23,182,186} На відміну від картини при ХК, виразки при ВК тяжкого перебігу завжди занурені у запалених ділянках слизової оболонки. Наявність глибоких виразок є несприятливою прогностичною ознакою.¹⁸⁰ У випадках довготривалого ВК, атрофія слизової оболонки може призвести до втрати гаустр, звуження просвіту кишки та виникнення запальних («псевдо») поліпів. Детально вивчалася і значення терміну «загоєння слизової оболонки» при ВК.¹⁸⁷

Загальна оцінка складається із суми балів по кожному з трьох критеріїв застосованих щодо найбільш ураженої ділянки товстої кишки, видимої при сігмоїдоскопії. Хоча у оригінальній версії UCEIS¹⁸² нормальний стан згідно кожної категорії зараховувався як 1 бал, було вирішено дещо змінити систему розподілу балів: норма зараховувалася із 0 балів, отже проста сума балів за критеріями UCEIS становить від 0 до 8.¹⁸⁴

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.

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 колоноскопичного 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 колоноскопичному 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 колоноскопичного 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 в недавньому мета-аналізі.⁴²² Якщо ураження не резектабельне або виявлена з дисплазією 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 внутрішньослизові 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 чи класифікується як: < 5 мм; 5 -20 мм; >20 мм	Дифузне стирання слизової оболонки з її залишками виробляє поліпідний вигляд
Глибина виразки (без	Мала (локалізується в	

підвидів)	підслизовій) - без підритих країв. Глибока (виходить за межі власної пластинки слизової оболонки) - край підвищений > 1 мм	
Стеноз	Звуження просвіту	Одиночний, множинні, прохідні (при використанні дорослого колоноскопу), не прохідні, прохідні після дилатації, Звиразковані, не звиразковані
Післязапальний поліп (попередньо визначався як псевдополіп)	Поліповидне ураження, як правило, невеликого розміру, ізольовані або множинні, розповсюджені по всій товстої кишки. Іноді циліндричні або гігантські (> 2 см) у розмірі.	Ізольовані, дифузні, оклюзійні (гігантські)
Вигляд «бруківки»	Малюнок слизової оболонки з припіднятими вузлуватими утвореннями, що нагадують мощення "Римської" дороги	З або без виразкування

Диференційна діагностика: ЗЗТК та не-ЗЗТК

Пацієнти з іншими колітами можуть мати такий же ендоскопічний вигляд як і при ЗЗТК. Зазвичай ЗЗТК необхідно диференціювати з інфекційним колітом; колітом, який викликаний прийомом медикаментів; ішемічним колітом; та радіаційним колітом. Нажаль, незважаючи на ретельний збір анамнезу і різні ендоскопічні та гістологічні методи дослідження, в деяких випадках важко провести диференційну діагностику між ЗЗТК та інфекційними захворюваннями кишечника. В проспективному дослідженні, де обстежувалися пацієнти з кривавою діареєю, в однієї третини були виявлені захворювання, викликані інфекційними агентами.⁷⁷ Деякі інфекційні захворювання, такі як *Salmonella* spp., *Shigella* spp. or *Campylobacter* spp. мають таку ж ендоскопічну картину як при неспецифічному виразковому коліті (НВК), тоді як інші, такі як ентероколіти при захворюванні *Yersinia* spp. чи цитомегаловірусом (ЦМВ) нагадують хворобу Крона (ХК). Інфекції, що накладаються на НВК, такі як *Clostridium difficile* чи CMV може ще більше ускладнити диференційну діагностику. Незважаючи на те, що нема патогномонічних особливостей, деякі підказки 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 псевдо пухлин.⁸²⁻⁸⁷ Крім того, рідко повідомлялися колоноскопичні знахідки при НВК, ускладненому ЦМВ інфекцію з геморагічними проявами запалених слизових оболонок.⁸⁸ Однак, в таких випадках важливим є гістологічне підтвердження типового включення 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 уражається ілеоцекальна область з різним ступенем зацікавлення 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, повздовжні 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, ніж 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 вражає лише 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 описується 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 ХК, дуже важливим є правильне встановлення діагнозу.^{106,107} Ендоскопічні характеристики СКАД є запальний процес, частіше розташований в слизовій дивертикула без залучення в процес дивертикулярного отвору. Також є незмінними слизова прямої кишки і 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 кута, 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 вона може бути небезпечною в гострому періоді, і діагноз може бути встановлений на основі сигмоскопії та СКТ черевної порожнини.

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

Таблиця. Характеристики шкал, що найчастіше використовуються для НБК 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	НБК	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	Немає 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 усіх досліджених сегментах)	0-10 (відповідно візуальній аналоговій шкалі трансформації, який представляє весь клубово-товстокишковий сегмент)
		Звиразкований стеноз (будь-де)	Немає (0 балів) Є (3 бали)
		Стеноз без звиразкування (будь-де)	Немає (0 балів) Є (3 бали)
SES-CD	Кишкові прояви ХК	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).

<p>А. Оцінка запалення</p> <p>0 = Немає</p> <p>1 = Від незначного до помірного набряку/еритема/ерозування</p> <p>2 = Значний набряк/еритема/ерозія</p> <p>3 = Кровотеча, ексудат, афта, ерозія, невелика виразка (до 0,5 см)</p> <p>4 = Середня виразка (0,5–2 см), псевдополіп</p> <p>5 = Велика виразка (більше 2 см)</p> <p>В. Оцінка розповсюдженості захворювання</p> <p>0 = Немає</p> <p>1 = Фокальне (один сегмент)</p> <p>2 = Вогнищеве (2–3 сегменти)</p> <p>3 = Дифузне (більше 3 сегментів)</p> <p>С. Оцінка стриктур</p> <p>0 = Немає</p> <p>1 = Одинична-прохідна</p> <p>2 = Множинні-прохідні</p> <p>3 = Обструкція (немає прохідності)</p>
<p>SECDAl = 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

Вид «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

3.6.2. Ультразвукові дослідження черевної порожнини та сцинтиграфія при ВК

Положення ЕССО 3L

Доречне проведення УЗ дослідження органів черевної порожнини при вивченні активності перебігу захворювання та поширеності ураження, а також для оцінки ефективності лікування [EL3, RGC].

УЗД органів черевної порожнини можна проводити з метою виявлення запальних процесів тонкої або товстої кишок, чутливість методу становить 80-90%. Серед переваг УЗД - низька вартість, легкість проведення та відсутність необхідності підготовки, неінвазивність; втім точність дослідження у значній мірі залежить від знань та умінь спеціаліста, окрім того, УЗД має невисоку специфічність при диференціюванні ВК від інших причин запалення товстого кишечника.^{24,188-191} Незважаючи на це, доречне проведення УЗД органів черевної порожнини для оцінки ефективності лікування; також наявні відомості про те, що УЗД допомагає передбачити перебіг захворювання.⁹² УЗД із інстиляцією товстого кишечника фізіологічним розчином має високу чутливість до розпізнавання активного коліту, однак обтяжлива процедура проведення дослідження не дозволяє використовувати його у повсякденній практиці¹⁹². Доплеросонографія верхньої та нижньої брижійних артерій використовується в якості допоміжного дослідження для оцінки перебігу захворювання та оцінки ризику рецидиву та повинна проводитися досвідченим спеціалістом.^{194,195} Для вивчення вагомості результатів такого дослідження потрібне проведення проспективних багатоцентрових досліджень.

Безпечним неінвазивним методом є лейкоцитарна сцинтиграфія, що дозволяє оцінити присутність, поширеність та активність перебігу запалення. Однак цей метод дослідження не є специфічним,^{196,197} і тому проведення лейкоцитарної сцинтиграфії не може бути рекомендоване в якості стандартного засобу для діагностики ВК. У пацієнтів, які приймають КС препарати, лейкоцитарна сцинтиграфія дає ненадійні результати. Наразі для виявлення запального процесу досліджуються новітні засоби досліджень, не пов'язані із радіоактивним випромінюванням.

3.6.3. Віртуальна колонографія при ВК

Положення ЕССО 3М

Віртуальна колонографія є методом дослідження, що швидко розвивається. Наразі доступні дані не підтверджують діагностичної цінності методу для визначення поширеності захворювання у пацієнтів з підтвердженим ВК та підозрою на нього. EL4, RGC.

Деякі клінічні дослідження за участю обмеженої кількості пацієнтів вивчали перспективи застосування МР-колонографії або КТ-колонографії при ВК. Отримані дані мають суперечливий характер, до того ж незначні зміни слизової оболонки, такі як ерозії або пласкі поліпи візуалізуються недостатньо.^{198,199} Через ці обмеження на сьогодні віртуальна колонографія не вважається за альтернативу звичайній колоноскопії у хворих на ВК.

3.7. Стеноз товстої кишки при ВК**Положення ЕССО 3М**

Кожен випадок стенозу товстої кишки при ВК має викликати підозру на колоректальну карциному. Необхідний забір біопсійного матеріалу з різних ділянок товстої кишки та консультація хірурга. За неможливістю проведення ендоскопічної інтубації товстої кишки можна провести інші візуалізаційні дослідження: іригоскопію із подвійним контрастом, КТ- та/або МР-колонографію [EL5, RGD].

При довготривалому ВК стриктура товстої кишки свідчить про підвищений ризик розвитку колоректальної карциноми та вимагає ретельного гістологічного вивчення матеріалу.³⁷ Якщо колоноскопію не можна провести у повному обсязі через стриктуру товстої кишки, для вивчення стриктури та ближніх ділянок товстої кишки можна застосувати іригоскопію із подвійним або навіть одинарним контрастом.²⁰⁰ Втім за результатами КТ-колонографії можна оцінити стан слизової оболонки поряд із стриктурою, а також наявність позакишкової патології, тому у наведеному випадку проведення КТ-колонографії є дослідженням вибору.²⁰¹

Таблиця 3.2. Ендоскопічний індекс тяжкості перебігу ВК (UCEIS)¹⁸⁴

Бали (зазначте найбільш наявні патологічні зміни)	Градації за шкалою Лайкерта	Визначення
Судинний малюнок	Нормальний (0)	Судинний малюнок нормальний, із чітким деревоподібним розгалуженням капілярів, або з нечітко візуалізованими краями капілярів чи втратою чіткості країв у межах певних ділянок
	Несистематичне стирання судинного малюнка (1)	Нечітко видно судинний малюнок

Бали (зазначте найбільш наявні патологічні зміни)	Градації за шкалою Лайкерта	Визначення
	Стирання судинного малюнка (2)	Повністю зникає судинний малюнок
Кровотеча	Відсутня (0)	Відсутність видимої кровотечі
	Слизової оболонки (1)	У полі зору перед ендоскопом на поверхні слизової оболонки візуалізуються краплі або прожилки зміненої крові, які легко змиваються
	Слабка, у просвіті кишки (2)	Наявність незначної кількості вільної рідкої крові у просвіті кишки
	Помірна або інтенсивна, у просвіті кишки (3)	Наявність незміненої крові у полі зору ендоскопа або видиме виділення крові зі слизової оболонки після її змивання, або видиме виділення крові з геморагічної слизової оболонки.
Наявність ерозій та виразок	Відсутні (0)	Нормальний стан слизової оболонки, без видимих ерозій чи виразок
	Ерозії (1)	Малі (≤ 5 мм) дефекти слизової оболонки, білого або жовтого кольору із плоскими краями
	Неглибокі виразки (2)	Дефекти слизової оболонки більшого розміру (> 5 мм) у вигляді виразок покритих тонким шаром фібрину (порівняно з ерозіями), але поверхневої локалізації
	Глибокі виразки (3)	Більш глибокі дефекти слизової оболонки, із дещо піднятими краями.

4. Гістопатологічне дослідження

4.1. Загальні відомості

Гістопатологічні дослідження проводять із метою встановлення діагнозу, оцінки активності перебігу захворювання та виявлення внутрішньо-епітеліальних новоутворень (дисплазії) у хворих на ВК. Останнє буде розглянуто далі у тексті документу.

4.1.1. Клінічні міркування

На точність гістопатологічного висновку ВК впливають декілька факторів, так само як і при ХК. Колоноскопія є діагностичним дослідженням вибору та дозволяє

взяти декілька зразків тканини із різних ділянок товстої кишки під час проведення процедури. Взяття біопсійного матеріалу набуває все більшого поширення, часто на ранніх стадіях розвитку захворювання. До того ж біопсію можна проводити навіть дітям молодшого віку із кривавою діареєю. На додаток, запровадження нових видів лікування, що стимулюють загоєння слизової оболонки дозволило гістопатологам вивчити їх вплив на мікроскопічні властивості тканини. Це призвело до змін у підході до гістологічного діагнозу протягом останнього десятиліття.

4.1.2. Огляд існуючої літератури

Користуючись базою даних Medline та PubMed, автори вивчили статті щодо оригінальних досліджень відтворюваності, чутливості, специфічності та прогностичної цінності окремих ознак, вагомих для встановлення гістопатологічного діагнозу ВК. До уваги бралися лише ті ознаки, які мали помірну відтворюваність з огляду каппа-статистики, або дані, доведені під час проведення декількох клінічних досліджень. Окрім того, автори переглянули статті щодо визначення діагностичних мікроскопічних критеріїв. Література може бути поділена на дві групи, згідно кількості вивчених біопсійних зразків (один або кілька) та тривалості захворювання. Під час десяти КД вивчалися декілька біопсійних зразків (включно з двома, у яких порівнювалась діагностична цінність вивчення одного або декількох видів зразків).^{159,202–210} Так само можна поділити публікації щодо тривалості захворювання. До першої групи відносяться КД із значним періодом клінічного спостереження, під час яких проводилася біопсія у хворих на ВК з уже визначеним діагнозом. Тривалість захворювання коливається між 6 ± 3 тижнями та 12 роками. До другої групи відносяться ретроспективні дослідження без точних відомостей про тривалість хвороби. Матеріали другої групи можна об'єднати із першою, оскільки встановлення діагнозу також відбулося після певного періоду спостереження. До третьої групи джерел відносяться дослідження зразків біопсії, отриманих майже одразу після маніфестації захворювання і до початку лікування.^{157,159,208,209,211} У випадках захворювання із раннім початком тривалість захворювання була від 4 до 14 днів ($3,69\pm 0,52$ днів після появи ректальної кровотечі, або 10 днів після первинних ознак).^{203,211,212} У дослідженнях цього типу діагноз згодом було підтверджено під час спостереження за пацієнтами, тож ці дослідження є проспективними. У дослідженнях третьої групи переважно вивчалися пацієнти молодшого віку.

Слід чітко розрізняти мету гістопатологічного дослідження: використовується воно на підтвердження діагнозу ВК чи на підтвердження наявності активного перебігу захворювання, хоча досвідченим клініцистам це може здаватися самоочевидним. Чітке окреслення мети гістопатологічного дослідження особливо важливе при проведенні КД активного перебігу ВК (Розділ 4.4).

4.2. Мікроскопічні ознаки - визначення термінів

Досліджувалася велика кількість мікроскопічних ознак, що можуть бути класифіковані наступним чином:

- зміни архітекtonіки слизової оболонки;
- патології епітеліальних клітин;
- ознаки запалення.

До архітектурних особливостей належать розгалужування крипт слизової оболонки кишківника, деформація крипт, атрофія крипт та нерівність їх поверхні. До

патології клітин епітелію відносяться нестача слизового секрету та метаплазія клітин Панета. Серед ознак запалення – клітинна інфільтрація власної пластинки, базальний плазмоцитоз, базальні лімфоїдні скупчення, інфільтрація власної пластинки (*lamina propria*) еозинофілами.

4.2.1. Патологія архітекtonіки крипт

Розгалуження крипт слизової оболонки кишечника: дві або більше розгалужені (роздвоєні) крипти кишечника добре визначної орієнтації, незалежно від розгалуження у вертикальній або горизонтальній площині.^{208,211,213–215} Ця особливість менш специфічна за умови наявності розгалуження лише однієї крипти.²¹⁴ Можлива причина патогенезу - регенерація після попереднього ураження або руйнування (криптоліз).

Деформація крипт слизової оболонки: зміна розмірів крипт (тобто перемінного діаметру), відстані між криптами, орієнтації (втрата рівнобіжності), форми (включаючи розгалуження у вигляді грона).^{159,203-205,208,209,211,215} Згідно деяких досліджень, такий стан супроводжується відокремленням підлеглої м'язової пластинки слизової оболонки.^{204,211.}

Не слід оцінювати розгалужування або деформації крипт слизової оболонки кишечника із використанням біопсійних зразків, взятих з перехідної зони анального каналу або з зони циліндричної манжетки (зони залишків циліндричного епітелію після встановлення ілеоанального резервуару); ці дві зони інколи невірно називають «біопсійний матеріал з низьких відділів прямої кишки».

Атрофія крипт слизової оболонки та їх ущільнення: виснаження крипт (витончення крипт, що розпізнається за збільшенням відстані між криптами на діаметр більше ніж однієї крипти) із одночасним збільшенням відстані між м'язовою пластинкою слизової оболонки та основою крипт.^{211,215,216} Деякі дослідники підкреслюють важливість не комбінації, а лише якогось одного з цих параметрів (тобто або потоншення крипт²⁰³ або збільшення відстані між м'язовою пластинкою слизової оболонки та основою крипт²⁰⁸). Збільшення відстані між криптами та між м'язовою пластинкою та основою крипт може бути варіантом норми у сліпій кишці та дистальних відділах прямої кишки.²¹⁵ Однак не слід оцінювати відстань між м'язовою пластинкою та основою крипт поряд із лімфоїдними фолікулами. Патогенез може пояснюватися загибеллю крипт від захворювання; ця гіпотеза також вивчалася на експериментальних тваринних моделях. Загибель всіх крипт унеможлиблює їхню регенерацію, і крипти зникають вже через 48 годин. Втім якщо залишається одна або декілька колонієутворюючих клітин, протягом 72-96 годин відбувається швидка проліферація крипт. Відповідно, відбувається загоєння слизової оболонки внаслідок клональної експансії; від кількості крипт, які виживають після цитотоксичного ураження і потім відновлюються, залежить тяжкість симптоматики. У цих мишачих моделях на процеси відновлення крипт мають вплив деякі фактори росту.²¹⁷ Не зважаючи на це, точні розміри біопсійних зразків для проведення адекватної оцінки, ще не визначені, так само як і рівні, на яких потрібно зробити біопсію для наступного ретельного вивчення і оцінки атрофії.

Нерівність поверхні (синоніми - ворсинчаста поверхня, ворсинчаста слизова оболонка)^{203,214} представляє з себе розширені вічка крипт. Це схоже на пальцеподібні нарости на слизовій оболонці.²¹¹ Такий вигляд слизова оболонка набуває через роз'єднання крипт;²¹⁶ було запропоновано відрізнити «нерівність поверхні» від «ворсинчастої поверхні», зважаючи на співвідношення крипт та ворсинок.²⁰⁴

4.2.2. Патологічні особливості клітин епітелію

Метаплазія клітин Панета: У нормі клітини Панета майже ніколи не спостерігаються у відділах товстої кишки дистальних до селезінкового кута ободової кишки, і виявляються лише в 0-1,9% випадків, не пов'язаних із ЗЗК.²¹⁸ Наявність клітин Панета у дистальних відділах товстої кишки можна визначити як метаплазія клітин Панета. Патогенез пов'язаний із відновленням та заживленням епітелію.²¹⁸ Нестача слизового секрету - зменшення кількості бокалоподібних клітин або виснаження запасів слизового секрету у клітинах.²¹⁵

4.2.3. Ознаки запалення

Базальний плазмоцитоз - це присутність плазматичних клітин навколо базальних відділів крипт (нижня 1/5 частина lamina propria) або під ними, паралельно або із проникненням у м'язову пластинку слизової оболонки. Базальний плазмоцитоз також визначають як накопичення плазматичних клітин під криптами,²⁰³ тобто плазмоцитоз основи слизової оболонки,¹⁵⁹ або накопичення плазматичних клітин між базальними відділами крипт та м'язовою пластинкою слизової оболонки.²⁰⁸ Ця патологія може мати осередковий або дифузний характер, окрім того наявність плазматичних клітин під криптами спостерігається не завжди^{203,211}.

Насиченість клітинами власної пластинки слизової оболонки (lamina propria) - оцінюється згідно щільності пластинки, складу та розподілу клітин. Підвищений рівень загальної кількості плазматичних клітин, лімфоцитів, гістіоцитів та еозинофілів свідчить про будь-які типи колоректального запалення²¹⁵ та не має значної цінності в диференційному діагнозі. При ВК клітинний інфільтрат проникає крізь слизову оболонку та має дифузний характер розподілу.

Підвищена щільність визначається як наявність «патологічного» інфільтрату²¹⁴, «значного» інфільтрату (визначається за ступенем розширення проміжків між криптами через накопичування запального інфільтрату²¹⁶), а також як проста «підвищена насиченість клітинами».²⁰³ Визначити рівень такого збільшення важко. Насиченість клітинами lamina propria також може не спостерігатися при хворобі у стадії ремісії внаслідок лікування, або під час природного перебігу захворювання.^{181,219} Окрім того, насиченість клітинами lamina propria може тривало спостерігатися при інфекційному коліті²²⁰ та є нормальною ознакою біопсійних зразків сліпої кишки.

З метою розв'язання цих дилем вивчався склад накопичувальних клітин у lamina propria. Деякі автори проводять розмежування між підвищенням рівня нейтрофілів та підвищенням рівня як нейтрофілів, так і еозинофілів. Нейтрофіли можуть знаходитись у lamina propria або між епітеліальними клітинами, їх легко виявити; наявність нейтрофілів є притаманною ознакою запального процесу.²¹⁶ Наявність більше трьох нейтрофілів у lamina propria поза капілярами може вважатися за патологію,²⁰⁴ втім точна кількість погоджена не була. Нейтрофіли спостерігаються при криптиті із міграцією нейтрофілів через епітелій ліберкюнових залоз, що призводить до їх руйнації та абсцесів, та може бути причиною ураження або руйнації поверхні клітин. Втім діагностичне значення присутності нейтрофілів у lamina propria при ВК обмежене, оскільки вони також присутні при інфекційному та інших формах коліту.^{216,203} Натомість значно більш варіабельною є кількість еозинофілів в lamina propria. Під час досліджень ВК спостерігалось підвищення числа еозинофілів, втім діагностична цінність цього фактору не може бути встановлена, оскільки ці дані

отримані під час досліджень ВК довготривалого перебігу.^{205,213}

Існує наступна класифікація розподілу запального інфільтрату у lamina propria: осередковий (нормальна насиченість клітинами із осередками підвищеної насиченості); неоднорідний (патологічний стан насиченості клітинами із ділянками різної щільності); дифузний (патологічний стан насиченості клітинами із загальним підвищенням щільності lamina propria). Перевага надається використанню вищезазначених термінів. У деяких дослідженнях²¹⁵ на позначення змін осередкового так і неоднорідного розподілу використано термін «уривчастий», що спричиняє плутанину у термінах.²⁰⁵ Дифузне підвищення щільності при поширеному розподілі може бути або поверхневим (обмеженим поверхвою та середньою третиною lamina propria), або проникати через слизову оболонку (із максимальною концентрацією у нижній третині). Оцінити вид розподілу можна із використанням одного або декілька зразків, взятих під час біопсії з однієї ділянки. З метою уникнення діагностичних помилок при уточненні діагнозу «виразковий коліт» не слід використовувати критерії запалення дифузного розподілу із проникненням через слизову оболонку при вивченні біопсійних зразків, взятих у дітей на ранній стадії захворювання,¹⁵⁹ або після лікування та у стадії ремісії чи при (само)усуненні симптомів захворювання. У таких випадках зразки біопсійного матеріалу можуть бути нормальними або із змінами осередкового характеру.^{161,207,221}

Базально розміщені скупчення лімфоїдних клітин - вузлові накопичення лімфоцитів між основою крипт та м'язовою пластинкою слизової оболонки²¹⁴ без зародкових центрів, характерних для лімфатичного вузла.^{204,214,215,222} Патологію вважається наявність принаймні двох таких скупчень.^{204,215,216}

Зміни у стромальному шарі - дифузне потовщення м'язової пластинки або формування подвійної м'язової пластинки (виняткова, але показова особливість), які спостерігаються при довготривалому ВК активного перебігу та у стадії ремісії.²²³ Ретроградний ілеїт - запалення клубової кишки при ВК; незважаючи на назву, зв'язок патогенезу із рефлюксом або закиданням вмісту сліпої кишки у клубову кишку не доведений. Ретроградний ілеїт спостерігається при суцільному запаленні товстої кишки (див. 3.5.1), а запальні ураження сліпої кишки мають аналогічний або більш активний характер. При ураженні клубової кишки при ретроградному ілеїті спостерігається активний запальний процес у ворсинках та lamina propria, який супроводжується укорочуванням ворсинок та втратою ними загостреної форми. Осередкові, ізольовані ерозії клубової кишки, метаплазія слизових залоз або наявність вогнищевих набряків із слабким активним запальним процесом можуть бути ознаками хвороби Крона.^{167,169}

Положення ЕССО 4А

З метою встановлення точного діагнозу ВК, при проведенні біопсії потрібно взяти кілька зразків матеріалу з п'яти ділянок на протязі товстої (включно із прямою) та сліпої кишок. Йдеться про отримання щонайменше двох зразків з кожної точки [EL1b, RGB].

Положення ЕССО 4В

При проведенні біопсії мають зазначатися клінічні відомості про пацієнта, зокрема вік, тривалість захворювання, тривалість та тип лікування [EL1b, R GB]. Біопсійний матеріал, отриманий із різних ділянок, має бути належним чином позначений із зазначенням ділянки [EL1c RGA]. Для цього використовують різні

види контейнерів, багатолункові планшети, або прозору плівку для відповідного маркування [EL5, RG D]. Всі зразки тканин перед перенесенням мають бути зафіксовані шляхом занурення у буферний розчин формаліну або аналогічний розчин. Рекомендується вивчення декількох секцій кожного зразка [EL5, RGD].

4.3. Мікроскопічні особливості - оцінка діагнозу

4.3.1. Захворювання у ранній стадії

Неспецифічне збільшення запального інфільтрату lamina propria у поєднанні з нормальною архітектурою крипт свідчить радше про наявність загостреного інфекційного коліту,^{203,216} а не ВК. Втім такий висновок не підтверджується при дослідженні випадків на ранньому етапі захворювання (протягом 10 днів після маніфестації симптомів).^{212,224}

Положення ECCO 4C

Наявність базального плазмоцитозу на початку захворювання має велику прогностичну цінність у діагностиці ЗЗК [EL 3, RG C] Повторне проведення біопсії через деякий час може бути корисним при диференційній діагностиці та уточненні остаточного діагнозу, особливо у дорослих пацієнтів [EL 5, RG D]

Базальний плазмоцитоз спостерігається у зразках біопсійного матеріалу отриманих після маніфестації захворювання у 38-100% дорослих пацієнтів,^{203,211} та має значення при диференціації ВК та коліту інфекційної етіології.²¹¹ Базальний плазмоцитоз є важливою ознакою при гістологічному дослідженні зразків, отриманих у дітей молодшого віку; значною мірою наявний у зразках прямої кишки, меншою - у зразках, взятих з проксимальних ділянок. Цей вид патологічних змін з'являється одним з перших, а іноді - найпершим,^{159,203,208,209,211} та має велике прогностичне значення.

Патології з боку залоз можуть бути визначені за умови 83-90% узгодженості декількох гістопатологічних висновків.^{204,222,225} За результатами переважної більшості досліджень, на існування ВК вказують широка наявність асиметричної архітектури крипт та зменшення кількості або атрофія крипт.^{213,215} Втім у біопсійних зразках, взятих під час початкової стадії коліту, ці ознаки можуть бути відсутні.²¹¹ Зміни архітектури крипт спостерігалися у зразках біопсійного матеріалу, отриманого між 16 та 30 днями після маніфестації захворювання,²¹¹ але не в зразках, які були отримані раніше. Під час іншого дослідження²⁰³ було з'ясовано, що порушення архітектури крипт спостерігалися у всіх зразках, отриманих у перші дні після маніфестації симптомів, але при цьому маніфестація визначалася за наявністю кровотечі, а не за іншими ознаками. Після регресії симптомів деформація крипт та атрофія слизової оболонки можуть зберігатися, або можливе повернення до нормального стану.^{161,221}

Положення ECCO 4D

У дітей або пацієнтів із нетиповим початком симптомів коліту завжди слід запідозрити ВК при диференційній діагностиці навіть при нетиповій патологічній картині [EL1b RG B]

У зразках, отриманих під час раннього початку захворювання, у випадку загостреного тяжкого коліту та у пацієнтів із атипичною імунологічною відповіддю

(наприклад, у дітей молодшого віку або у хворих з первинним склерозуючим холангітом), надійні діагностичні ознаки можуть бути відсутні. На сьогодні застосування у щоденній практиці додаткових типів гістопатологічних досліджень, наприклад, імуногістохімічних, не рекомендується.

4.3.2. Розгорнута клінічна картина захворювання

Положення ECCO 4E

Діагноз «виразковий коліт» встановлюється при одночасній наявності таких ознак: базальний плазмоцитоз (наявність плазматичних клітин по діаметру крипт - у глибокому шарі lamina propria - або під ними); дифузна інфільтрація lamina propria із проникненням через слизову оболонку, та значні ділянки порушеної архітекτονіки крипт або слизової оболонки [EL 1a, RG A].

Точна кількість ознак необхідних для встановлення діагнозу ще не визначена. Точний діагноз ВК встановлюється приблизно у 75% випадків, коли наявні два або три з наступних ознак: значна деформація форми крипт, значне зниження щільності крипт, нерівність поверхні та дифузне запалення слизової оболонки, при відсутності істинних гранульом.^{204,209}

Положення ECCO 4F

Значно поширені ділянки із порушенням форми крипт та слизової оболонки, атрофії слизової оболонки, нерівності та «ворсистості» слизової оболонки спостерігаються під час подальшого (4 тижні або більше) розвитку захворювання. Наявність цих ознак може свідчити про діагноз «виразковий коліт» при розгорнутій картині захворювання [EL 2, RG B].

При підтверженому ВК слизова оболонка має ворсинчастий вигляд у 17-63% випадків (порівняно із 0-24% при хворобі Крона та 0-7% при інфекційному коліті).²¹⁵ Ці патологічні зміни спостерігаються приблизно у одній третині всіх біопсійних зразків, отриманих у дітей хворих на ВК,²⁰⁸ а також у 23% зразків, отриманих у пацієнтів на 16-30 день після маніфестації симптомів (але не у зразках, які були отримані раніше цього терміну).

Положення ECCO 4G

Ознаки базального плазмоцитозу мають велике діагностичне значення при оцінці розгорнутої клінічної картини виразкового коліту [EL 2, RG B]. Виражена присутність нейтрофілів у lamina propria із проникненням у слизову оболонку є точною діагностичною ознакою при усталеній клінічній картині активного перебігу захворювання [EL 2, RG B]. У пацієнтів, які не отримували лікування, розподіл запалення по довжині товстої кишки із зниженням інтенсивності запалення в напрямку від дистальних до проксимальних відділів свідчить на користь діагнозу «виразковий коліт» [EL5 RG D].

Результати вивчення біопсійного матеріалу, отриманого від хворих із усталеною клінічною картиною, підтверджують діагностичне значення базального плазмоцитозу, який спостерігається у майже 63% усіх зразків.²⁰⁴ Базальний

плазмоцитоз рідко спостерігається при коліті незапальної етіології,²⁰⁶ але часто зустрічається при хворобі Крона. Під час лікування ознаки базального плазмоцитозу можуть зменшуватись або зникати зовсім.

Виражена дифузна інфільтрація lamina propria із проникненням через слизову оболонку є однією із ознак ВК,²¹⁵ але при ВК також може спостерігатися несистематичний характер запалення слизової оболонки,²¹³ або при вивченні декількох зразків матеріалу ознаки ВК можуть спостерігатися лише в одному зразку, а інші - мати нормальний вигляд.^{208,221,226} Виражена дифузна інфільтрація lamina propria із проникненням через слизову оболонку може бути відсутня у зразках, отриманих у дітей молодшого віку (<12 років). Під час природного перебігу захворювання або після лікування інтенсивність інфільтрації може зменшуватись та обмежуватись окремими осередками. Отже вищезазначена ознака має значення лише для встановлення діагнозу при усталеній клінічній картині захворювання, хоча її відсутність не виключає діагнозу «виразковий коліт».

Положення ЕССО 4Н

Генералізована або поширена наявність нейтрофілів у епітелії крипт кишечника(криптит або абсцеси крипт) свідчить про ВК. Втім ці типи патологічних змін також можуть спостерігатися при інфекційних захворюваннях та інших різновидах коліту [EL 2b, RG B]. Під час ремісії або неактивного перебігу хвороби нейтрофіли у lamina propria та в епітелії відсутні. [EL 2b, RG B].

Поширена інфільтрація нейтрофілами у епітелію крипт кишечника свідчить про ВК. Проте криптит та абсцеси крипт також можуть спостерігатися при інфекційних захворюваннях та інших різновидах коліту, хоч і з меншою вираженістю²⁶. Під час ремісії або неактивного перебігу хвороби нейтрофіли у власній пластинці та в епітелії відсутні. Базальне (між основою крипт та м'язовим шаром слизової оболонки) скупчення лімфоцитів радше свідчить про наявність ВК, але також може спостерігатися при хворобі Крона,^{214,216} ця ознака не є суттєвою для встановлення діагнозу на ранніх стадіях захворювання.

Положення ЕССО 4І

Метаплазія клітин Панета у ділянках ободової кишки, віддалених від селезінкового кута, не має специфічного характеру, але вказує на виразковий коліт у випадку розгорнутої стадії захворювання [EL 3, RG C]. Виражена нестача слизового секрету є допоміжною ознакою для встановлення діагнозу «виразковий коліт» при активному перебігу захворювання [EL 3, RG C].

Метаплазія клітин Панета свідчить на користь діагнозу «виразковий коліт»,²⁰⁵ має високу прогностичну цінність, але низький рівень чутливості.²¹⁴ Метаплазія клітин Панета не спостерігається при вивченні біопсійного матеріалу, отриманого на ранніх стадіях захворювання^{211,216} та швидше за все пов'язана із усталеною клінічною картиною.²¹⁸ Нестача слизового секрету також свідчить на користь діагнозу «виразковий коліт». Нестача слизового секрету залежить від активності перебігу захворювання, отже є допоміжною, а не основною діагностичною ознакою.¹⁵⁹ Збереження нормальної секреції слизу при активному перебігу захворювання може свідчити про наявність хвороби Крона, а не ВК.²⁰⁶

4.4. Мікроскопічні ознаки активності перебігу захворювання

Положення ЕССО 4J

У гістологічному висновку слід чітко зазначати ступінь активності перебігу захворювання [EL5 RG D].

Під час лікування зникає запалення слизової оболонки,¹⁶¹ тож під час вивчення отриманих при біопсії зразків матеріалу визначають стадію захворювання - спокійного чи активного перебігу, а також ступінь активності перебігу. З метою оцінки активності перебігу захворювання було запроваджено декілька бальних систем оцінки, особливо для використання під час терапевтичних досліджень. Гістопатологічний висновок потенційно дозволяє прогнозувати виникнення рецидиву та оцінювати контрольованість запального процесу, що має значення при терапевтичному лікуванні та для зниження ризику появи новоутворень. Маркерами активності перебігу захворювання та для прогнозування рецидиву було запропоновано вважати ураження слизової оболонки із скупченням нейтрофілів, та наявність базального плазмозитозу^{36,227-229}.

Значення гістопатологічного дослідження як самостійного діагностичного інструменту при підтвердженні ступеню активності перебігу захворювання часто не враховується під час КД виразкового коліту легкої чи помірної активності перебігу. Відсутність ознак мікроскопічного запалення у біопсійних зразках слизової оболонки дійсно свідчить про відсутність активного перебігу ВК та є важливим критерієм підтвердження активного перебігу захворювання при наборі учасників КД, незважаючи на те, що дану оцінку можна отримати шляхом проведення ендоскопії. Проблема проведення гістологічних досліджень при КД досить поширена. Так в рамках одного з досліджень третьої фази із вивчення нового засобу для лікування ВК легкого та помірного активного перебігу у 77 з 511 пацієнтів (15%) під час відбору для участі у дослідженні насправді був ВК у неактивній стадії, незважаючи на клінічні та ендоскопічні особливості притаманні активному перебігу захворювання. Помилку було помічено, і пацієнтів виключили із дослідження.²³⁰ У результаті перед дослідниками постають складні питання. Час проведення гістопатологічного дослідження обмежений, особливо за умови центрального читання результатів, і це дійсно перешкоджає використанню цього типу дослідження в якості критерію включення, хіба що з метою ретроспективного виключення хворих із неактивним перебігом захворювання.

Втім Європейська агенція по контролю за лікарськими засобами (англ. ЕМА) у відповідних вказівках щодо проведення КД ефективності нових лікарських засобів для лікування ВК зазначає, що відсутність гістологічного висновку про наявність активного запального процесу дійсно виключає наявність захворювання активного перебігу (СНМР/ЕWG/ 18463/2006, від 28 січня 2008).

Положення ЕССО 4K

Термін «коліт невизначеної етіології» (або невизначений коліт - НК) слід вживати лише по відношенню до зразків біопсійного матеріалу У випадку, коли захворювання не вдалося класифікувати після клінічного огляду та вивчення результатів радіологічних, ендоскопічних та гістопатологічних досліджень, слід надавати перевагу вживанню терміне «некласифіковане запальне захворювання кишківника» [EL5 RG D].

4.5. Висновки

Оцінювання мікроскопічних ознак, вагомих для встановлення діагнозу ВК, залежить від тривалості та активності перебігу хвороби, що підтверджено експериментальними дослідженнями. У випадках захворювання із раннім початком можуть спостерігатися лише деякі або жодної з ознак. При усталеній клінічній картині діагноз встановлюють на підставі поєднання таких факторів: базальний плазмоцитоз, патології форми крипт (зміни архітекτονіки), наявність дифузного запального інфільтрату слизової оболонки та нерівність поверхні епітелію. На мікроскопічні особливості також впливає лікування та природний перебіг захворювання від активної стадії до стадії ремісії. У стадії ремісії можуть спостерігатися деякі з цих ознак, характерна відсутність нейтрофілів, а отримані в результаті біопсії зразки матеріалу можуть бути без особливостей.

Важливо зважати на обставини, за яких встановлюється діагноз «виразковий коліт»:

- забір біопсійного матеріалу у початковій стадії захворювання (протягом 2 тижнів з моменту прояву симптомів, включно випадки у дітей молодшого віку та у пацієнтів, які раніше не отримували лікування);
- забір біопсійного матеріалу у пацієнтів з усталеною клінічною картиною до лікування (наявність симптомів більше ніж 4-6 тижнів);
- забір біопсійного матеріалу у пацієнтів з усталеною клінічною картиною після лікування (бажане вивчення попередньо отриманих біопсійних зразків).

У кожному випадку (як у дорослих пацієнтів, так і у дітей) можливе збільшення діагностичної потужності при вивченні зразків, багаторазово отриманих з різних відділів товстої кишки, включаючи клубову та пряму кишки. На всіх зразках має бути чітке відповідне маркування.^{209,210,231,232}

Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. ECCO, 2012.

5. Лікування виразкового коліту стадії активної перебігу

5.1. Загальні відомості

При виборі відповідної стратегії лікування ВК активного перебігу слід зважати на активність перебігу захворювання, поширеність (проктит, лівобічний чи поширений коліт¹) та на характер перебігу захворювання. Характер перебігу захворювання визначається частотою виникнення рецидивів, динамікою захворювання, ефективністю попереднього лікування, наявністю та особливості побічних ефектів прийому ЛС та наявністю позакишкових проявів. Важливими факторами також є вік при дебюті захворювання та його тривалість.

5.1.1. Активність перебігу захворювання

Найуживаніші системи оцінювання активності перебігу захворювання всебічно розглядалися у розділі 1.2.2. Втім слід зазначити деякі практичні питання, важливі у щоденній практиці. Наприклад, дуже важливо диференціювати випадок із тяжким перебігом ВК, який потребує госпіталізації, від хворих із легким або помірним

перебігом, яких можна лікувати амбулаторно. Найлегша атестована та найуживаніша бальна система для виявлення ВК тяжкого перебігу - шкала Трулава та Віттса³: тяжкий перебіг ВК діагностується у пацієнтів із частими (≥ 6 разів на день) кривавими випорожненнями та тахікардією (>90 ударів за хвилину), або температурою тіла більше $37,8$ °C, або із низьким рівнем гемоглобіну ($<10,5$ г/дл), або із підвищеною ШОЕ (>30 мм/годину) (Таблиця 1.3). Отже для визначення ВК тяжкого перебігу потрібен лише один додатковий критерій, окрім частих (≥ 6 /день) кривавих випорожнень.^{4,5}

Перед початком лікування слід завжди підтверджувати наявність коліту активного перебігу шляхом проведення сигмоїдоскопії. За результатами проведення гнучкої сигмоїдоскопії та вивчення біопсійних зразків можна виключити деякі несподівані причини симптомів, які нагадують ВК активного перебігу: наприклад, коліт, спричинений цитомегаловірусом, випадання прямої кишки, хвороба Крона, злоякісне утворення або навіть синдром подразненого кишківника та гемороїдальна кровотеча. Симптоми інших захворювань, які імітують ВК, можуть також спостерігатися і при широкому спектрі уражень, характерних для ВК.^{6,7} Окрім того, слід провести посів зразків калу на токсини життєдіяльності *Clostridium difficile* для виключення кишечної інфекції у пацієнтів із активним перебігом захворювання. Потрібно також провести мікроскопічні дослідження калу пацієнтів, які нещодавно повернулися із-за кордону, на наявність паразитичних інфекцій, наприклад, амебіазу.

5.1.2. Методи

Слід заохочувати пацієнтів до активного обговорення з метою вибору методу лікування, яке має відповідати індивідуальним потребам хворого.⁸ За результатами систематичного огляду результатів клінічних досліджень, 15% (95% ДІ 10-21%) пацієнтів досягли ремісії після прийому плацебо,⁹ хоча за умови більш суворого контролю кінцевих точок рівень відповіді на плацебо нижче. Втім, спостереження без лікування не є прийнятним варіантом, оскільки ректальна кровотеча та позиви до дефекації спричиняють значний дискомфорт. Це обґрунтовує застосування ЛЗ місцевого призначення, навіть без призначення систематичного лікування. Попри загальну згоду про те, що терапевтичні рішення з приводу ВК активного перебігу мають базуватися на поширеності, активності перебігу та характері перебігу захворювання, відповідний поділ пацієнтів за цими критеріями при включенні до КД призводить до занижкої кількості учасників КД, що не дозволяє робити статистично вірні висновки. До того ж, важливо пам'ятати про відмінності у кривих вивільнення різних ЛЗ із аналогічною активною речовиною, а також про характер впливу (місцевий чи системний) на організм. Зрештою вибір лікувальної стратегії має бути компромісом між ефективністю ЛЗ та його побічними наслідками; результатами попереднього лікування (особливо при виборі лікування рецидиву, стероїдозалежного або рефрактерного захворювання, або захворювання, стійкого до лікування імуномодулюючими препаратами); та наявністю позакишкових проявів, що потребують системного лікування.

5.2. Методи лікування в залежності від локалізації та активності перебігу захворювання

5.2.1. Проктит

Положення ЕССО 5А

Перевага надається застосуванню одного 1 г супозиторія месалазіну в день при початковому лікуванні проктиту легкої або помірної активності [EL1b, RGA]. Замість супозиторіїв можна застосовувати клізми із пінною суспензією месалазіну [EL1b RG B]. Доставка активних речовин у пряму кишку є більш ефективною при застосуванні супозиторіїв, до того ж лікування із застосуванням супозиторіїв легше переноситься хворими [EL3, RG C]. Комбінація препаратів месалазіну для місцевого застосування із пероральним прийомом месалазіну або місцевим застосуванням стероїдних препаратів дає кращий ефект, аніж прийом кожного із зазначених препаратів окремо. Така схема розрахована на більш інтенсивне лікування [EL1b, RG B]. Пероральний прийом месалазіну у монотерапії є менш ефективним [EL1b, RG B]. Рефрактерний проктит може потребувати лікування із застосуванням імуносупресорних препаратів та/або біологічних препаратів [EL4, RG C].

При коліті активного перебігу із ураженням переважно прямої кишки препаратом першої лінії є месалазін для місцевого застосування (5ASA). Систематичний огляд результатів клінічних досліджень методів лікування проктиту та лівостороннього коліту, наявних у Кокранівській базі, підтверджує більшу порівняно із плацебо ефективність цього виду лікування яке призводить до поліпшення симптомів, а також кращих результатів ендоскопічного та гістопатологічного дослідження, і дозволяє досягти ремісії.¹⁰ Узагальнене співвідношення шансів для симптоматичної ремісії дорівнювало 8,3 (8 досліджень, 95% КІ 4,28 до 16,12; $p < 0,00001$), для ендоскопічно підтвердженої ремісії - 5,3 (7 досліджень, 95% RS 3,15 до 8,92; $p < 0,00001$), та для гістопатологічно підтвердженої ремісії - 6,3 (5 досліджень, 95% ДІ 2,74 до 14,40; $p < 0,0001$). У хворих на проктит застосування клізм є більш доречним, оскільки вони діють безпосередньо на місце локалізації запалення (після 4 годин у прямій кишці виявляються лише 40% залишків пінної суспензії та 10% залишків рідкої суспензії).¹¹ При перевищенні денної дози месалазіну для місцевого застосування (1 г) дозозалежного ефекту не спостерігається. Ефективне як одноразове застосування супозиторію, так і розділена на декілька прийомів загальна денна доза.^{12,13}

Місцеве застосування месалазіну більш ефективно, аніж стероїдних препаратів, як при оцінці симптоматичної ремісії (відношення шансів 2,42, 95% КІ 1,72–3,41), так і при ендоскопічно підтвердженій (відношення шансів 1,89, 95% КІ 1,29–2,76) та гістологічно підтвердженій ремісії (відношення шансів 2,03, 95% КІ 1,28–3,20).¹⁴ Результати цього мета-аналізу були підтверджені при систематичному огляді Кокранівської бази.⁸ Отже стероїдні препарати місцевого застосування призначені для терапії другої лінії у хворих з непереносимістю месалазіну.¹⁵

Застосування месалазіну для місцевого лікування є більш ефективним при проктиті, ніж пероральна монотерапія месалазіном¹⁶ Втім під час пероральної монотерапії месалазіном, доза у 3,6 г препарату із рН-залежною кривою вивільнення мала більший ефект, ніж менші дози препарату, або прийом плацебо.¹⁷ У пацієнтів з локалізацією ураження менше 50 см від анального кільця, поєднання перорального прийому та місцевого застосування месалазіну здається більш ефективним, ніж монотерапія кожним з цих препаратів.¹⁸ КД щодо вивчення комбінованого режиму терапії при проктиті не проводилося. Також ефективно поєднання месалазіну для місцевого застосування та стероїдних препаратів для місцевого застосування:

комбіновані клізми із вмістом бекламетазону діпропіоната (3 мг) та месалазину (2 г) дають більш клінічно, ендоскопічно та гістологічно виражений ефект, ніж при місцевій монотерапії.¹⁹ При відсутності ефекту терапії із застосуванням месалазину для перорального прийому або місцевого застосування та кортикостероїдних препаратів місцевого застосування, до схеми лікування слід включити пероральний прийом преднізолону. Лікування рефрактерного проктиту розглядається у Розділі 1.2.2.

5.2.2. Лівобічний коліт

Положення ЕССО 5В

На початку лівобічного виразкового коліту активного легкого або помірного перебігу призначають клізми із вмістом месалазину (5-аміносаліцилова кислота) 1г/день [EL1b, RG B] у комбінації з месалазином для перорального прийому (>2 г/день) [EL1a, RG A]. Місцева монотерапія лише кортикостероїдними препаратами або месалазином [EL1b, RG B], так само як і монотерапія із застосуванням месалазину для перорального прийому [EL1a, RG A] є менш ефективною, аніж комбінована терапія препаратами месалазину для перорального прийому та для місцевого застосування. Серед препаратів місцевого застосування більш ефективним є месалазин, аніж кортикостероїдні препарати [EL1a, RG A]. Ефективним є як одноразовий прийом месалазину, так і розділена на декілька прийомів загальна денна доза [EL1b, RG A]. Якщо при лікуванні месалазином відсутня позитивна динаміка, слід призначити прийом кортикостероїдних препаратів системної дії [EL1b, RG C]. Лівобічний коліт тяжкого перебігу, зазвичай, є показанням для госпіталізації та проведення системної інтенсивної терапії [EL1b, RG B].

Незважаючи на те, що у терапевтичних дослідженнях коліту легкого або помірного перебігу брали участь пацієнти з ураженням різних ділянок кишечника (окрім проктиту), існують переконливі докази щодо ефективності як перорального, так і місцевого застосування месалазину при лівобічному коліті у порівнянні із плацебо.^{10,20} Комбінація препаратів месалазину для перорального прийому та місцевого застосування є лікуванням першої лінії при лівобічному коліті помірно активного перебігу.¹⁵ Подібна стратегія лікування була об'єктом вивчення клінічного дослідження за участю 60 пацієнтів із дистальним колітом; результати дослідження показали більш швидку дію та більшу ефективність комбінованої терапії у порівнянні із монотерапією препаратами для перорального прийому або місцевого застосування.¹⁸ На користь застосування комбінованої пероральної та місцевої терапії месалазином при лівобічному коліті також свідчать результати, отримані під час дослідження ефективності комбінованої терапії при поширеному коліті.²¹ До того ж існують докази більш високого накопичення 5-аміносаліцилової кислоти у слизовій оболонці прямої кишки внаслідок місцевої терапії, порівняно із пероральною,²² що пов'язано з кращими клінічними наслідками.^{22,23}

Ефективність клізм із пінною суспензією месалазину не нижча за ефективністю клізм із рідкою суспензією,²⁴ тож обидва види клізм можуть у рівній мірі застосовуватись для прискорення ремісії при лівобічному коліті. Ефективність клізм малого об'єму також не нижча за ефективність клізм великого об'єму при лівобічному коліті, до того ж клізми малого об'єму можуть краще переноситися пацієнтами.²⁵ Хоча

результати декількох мета-аналізів підтвердили більшу ефективність 5-аміносаліцилової кислоти при місцевому (ректальному) застосуванні у порівнянні з кортикостероїдними препаратами,^{10,14} нещодавно проведений мета-аналіз трьох клінічних досліджень свідчить щодо однакової ефективності беклометазону дипропіонату та 5-аміносаліцилової кислоти при ректальному застосуванні.²⁶

Більша ефективність перорального прийому месалазину у порівнянні з пероральним прийомом сульфосалазину (співвідношення шансів 0,83, 95% довірчий інтервал 0,60 - 1,13 на позначення клінічного вираженого покращення або ремісії) не доведена, втім месалазин краще переноситься хворими.²⁷ Під час попереднього систематичного огляду 9 плацебо-контрольованих досліджень ефективності перорального прийому препаратів аміносаліцилової кислоти при виразковому коліті активного перебігу було встановлено, що сукупна частота ремісії становить лише 20%.²⁸ Втім відтоді було опубліковано результати та факторний аналіз³¹ ще декількох додаткових плацебо-контрольованих досліджень багатоматричної форми месалазину для лікування виразкового коліту легкого та помірного перебігу.^{29,30} Серед 626 учасників цих досліджень після 8 тижнів лікування спостерігався 40% рівень ремісії, причому у 32% учасників спостерігалася загоєння слизової оболонки. Важливо зазначити, що саме під час цих досліджень вперше було доведено, що дозування один раз на день має ту ж саму ефективність для прискорення ремісії при виразковому коліті легкого або помірного перебігу, що й еквівалентна загальна доза, розділена на два прийоми.³⁰ Це було також доведено під час проведення подвійного сліпого рандомізованого дослідження із подвійним плацебо контролем з метою вивчення ефективності одноразового прийому 3 г месалазину (у гранулах) в день порівняно із розділенням цієї дози на три прийоми в день (по 1 граму).³² Насправді, на 8 тижні дослідження у групі із 197 учасників, хворих на лівобічний коліт, клінічна ремісія спостерігалася у більшій кількості пацієнтів, ніж в групі розділеної загальної дози (86% порівняно із 73%; $p=0,0298$). Отже пацієнтам із лівобічним колітом показаний однократний денний прийом месалазину. Потенційний додатковий ефект від поєднання однократного перорального прийому месалазину та клізми із месалазином під час клінічних досліджень не вивчався.

Мета-аналіз прийому месалазину для лікування виразкового коліту активного перебігу підтверджує припущення^{27,33} про наявність залежності між дозою месалазину та ефективністю: для прискорення ремісії доза ≥ 2 грам/день є більш ефективною, ніж < 2 грам/день (відносний ризик = 0,91; 95% довірчий інтервал 0,85 – 0,98).²⁰ Додатковий клінічний ефект від прийому доз вище 2 грамів/день вивчався під час дослідження ASCEND II за участю 268 пацієнтів із захворюванням помірно активного перебігу, у половини з яких ураження обмежувалося дистальними відділами товстої кишки.³³ У групі, учасники якої приймали препарат у дозі 4,8 г, відповідь на лікування була вищою (71,8%), ніж у групі прийому препарату в дозі 2,4 г (59,2%) ($p=0,036$), хоча частота ремісії була на рівні 20,2% та 17,7% відповідно (клінічно незначна).³³ На 6 тижні дослідження загоєння слизової оболонки також частіше спостерігалася у групі підвищеної (4,8 г/день) дози.³⁴ Результати дослідження ASCEND III довели не меншу ефективність та безпечність прийому 4,8 грам месалазину на день у вигляді пігулки у 800 мг порівняно із 2,4 грам месалазину на день у вигляді пігулки у 400 мг; клінічну відповідь оцінювали на 6 тижні дослідження. Також результати дослідження вказують на переваги лікувальної схеми із використанням високих доз для досягнення ремісії (43% у порівнянні з 35%; $p = 0,04$).³⁵ Втім існування додаткового ефекту від прийому вищої (4,8 г/день) дози

месалазину порівняно із дозою 2,4 г/день на 8 тижні не було підтверджене під час дослідження багатоматричної форми месалазину.³⁰ Тож рекомендований прийом месалазину у дозі щонайменше 2 г/день.

Рішення про початок терапії кортикостероїдними препаратами для перорального прийому у пацієнтів із легким та помірним перебігом лівобічного коліту залежить від терапевтичного ефекту, переносимості месалазину, побажань пацієнта та досвіду лікаря.

Потрібно надати консультацію пацієнту з приводу оптимального балансу між прискореною відповіддю на лікування та побічними ефектами від прийому кортикостероїдних препаратів. Для розрахування часу настання терапевтичного ефекту від перорального прийому месалазину можна користуватися результатами опорних клінічних досліджень (за участю пацієнтів як з поширеним, так і з лівобічним колітом). За результатами дослідження ASCEND II, середній час до припинення ректальної кровотечі дорівнював 9 дням в групі прийому 4,8 грамів месалазину на день, та 16 дням в групі прийому 2,4 г/день.³³ Аналогічно, у групі прийому 4,8 грамів багатоматричної форми месалазину на день проміжок часу до першого дня без ректальної кровотечі дорівнював 7 днів, хоча до настання повноцінної стійкої ремісії потребувалося лікування упродовж 37-45 днів.^{29,30} Комбінована терапія месалазином для перорального прийому і місцевого застосування прискорює припинення ректальної кровотечі порівняно із пероральною монотерапією.²¹ Отже у разі погіршення симптомів, тривалості ректальної кровотечі упродовж більше ніж 10-14 днів або відсутності загального полегшення симптомів після 40 днів адекватної терапії слід розпочати додаткове лікування, яке зазвичай передбачає застосування кортикостероїдних препаратів для прийому усередину. Втім наявні відомості, отримані під час відкритих досліджень, про те, що у значній частині пацієнтів, в яких на 8 тижні пероральної терапії месалазином терапевтичний ефект не спостерігався, досягнення клінічної ремісії можливе із застосуванням багатоматричної форми месалазину в дозі 4,8 г упродовж наступних 8 тижнів, незалежно від початкового режиму дозування.³⁶

5.2.3. Поширений виразковий коліт

Положення ЕССО 5С

Початкова терапія лівобічного виразкового коліту легкого або помірного перебігу передбачає пероральний прийом месалазину у дозі >2 г/день [EL1a, RG A] одночасно із препаратом месалазину для місцевого застосування з метою прискорення настання ремісії та за умови нормальної переносимості [EL1b, RG A]. Ефективним є як одноразовий прийом 5-аміносаліцилової кислоти, так і розділена на декілька прийомів загальна денна доза [EL1b, RG A]. Якщо при лікуванні месалазином відсутня позитивна динаміка, слід призначити прийом кортикостероїдних препаратів системної дії [EL1b, RG C]. Поширений коліт тяжкого перебігу зазвичай є показанням для госпіталізації та проведення системної інтенсивної терапії [EL1b, RG B].

Оскільки у більшості клінічних досліджень виразкового коліту легкого та помірного перебігу серед пацієнтів були хворі як із тотальним ураженням товстої кишки, так і хворі на лівобічний коліт, доказова база щодо цього розглядається у Розділі 1.2.2. Для досягнення ремісії у пацієнтів із поширеним виразковим колітом

легкого та помірного перебігу пероральна терапія месалазином очевидно більш ефективна, ніж плацебо.^{20,27,37} Ефект від комбінованої пероральної та місцевої (ректальної) терапії месалазином був доведений під час дослідження за участю 116 пацієнтів, рандомізованих у групи перорального прийому месалазину у дозі 4 г/день із застосуванням клізми з месалазиною суспензією (1 г/день) та перорального прийому месалазину у тій самій дозі із застосуванням плацебо клізми.²¹ В основній групі на 8 тиждень дослідження клінічна ремісія спостерігалася у 64% учасників порівняно із 43% у контрольній групі ($p=0,03$).²¹ У пацієнтів із поширеним колітом ефективним є як одноразовий прийом месалазину, так і розділена на декілька прийомів загальна денна доза.^{30,32} Відсутність відповіді на лікування у випадку захворювання легкого чи помірного активного перебігу свідчить про необхідність початку пероральної терапії преднізолоном. Аналогічно вважається за необхідне розпочати лікування із використанням кортикостероїдів у випадку рецидиву у пацієнта, який приймає месалазин в дозі >2 г/день або імуномодуючі препарати в якості підтримувальної терапії.

Про перевагу пероральної терапії кортикостероїдами свідчать результати двох досліджень за участю пацієнтів із поширеним виразковим колітом. Досягнення ремісії після двотижневого прийому преднізолону усередину (початкова доза 40 мг на день із одночасним застосуванням кортикостероїдних препаратів у вигляді клізм) спостерігалася у 76 з 118 пацієнтів із захворюванням легкого або помірного перебігу, порівняно із 52 пацієнтами, які приймали сульфосалазин у дозі 8 г/день із одночасним застосуванням кортикостероїдних препаратів у вигляді клізм.³⁸ Аналогічних висновків дійшов Ленард-Джонс (англ. Lennard-Jones)³⁹ який продемонстрував більшу ефективність комбінованої пероральної та місцевої терапії кортикостероїдними препаратами у порівнянні із застосуванням якогось одного виду лікарського засобу. При помірному перебігу захворювання буде коректним призначити преднізолон у дозі 40 мг/день протягом першого тижня, зменшуючи дозу до 5 мг/день протягом наступних 7 тижнів. Попри існування великої кількості різних режимів лікування, в межах одного закладу слід дотримуватись стандартизованого підходу з метою розпізнавання стероїдної залежності на ранній стадії та прийняття рішення про початок прийому імуномодуючих препаратів. Вважається, що короткий курс лікування (<3 тижнів) призводить до раннього рецидиву, а прийом преднізолону у дозі ≤ 15 мг/день при активному перебігу захворювання є неефективним.⁴⁰

Ефективність будесоніду вивчалася під час систематичного огляду Кокранівської бази даних із використанням результатів 3 досліджень, під час яких було доведено, що пероральний прийом будесоніду достовірно менш ефективний для досягнення клінічної ремісії порівняно із месалазином (відносний ризик 0,72, 95% довірчий інтервал 0,59 до 3,39).⁴¹ Отже застосування будесоніду у поточній рецептурі не рекомендоване у клінічній практиці. Набувають поширення препарати кортикостероїдів для перорального прийому із механізмом вивільнення у товстій кишці та низькою системною біодоступністю, такі як беклометазону діпропіонат або будесонід. Дані дослідження за участю 177 пацієнтів із лівобічним або поширеним колітом активного перебігу свідчать про подібність ефекту від прийому беклометазону діпропіонату 5 мг/день до прийому 2,4 г препарату месалазину, при чому системних побічних ефектів не спостерігалася.⁴² Нещодавно завершилися дослідження III фази по вивченню новітнього препарату будесоніду багатоматричної форми, попередні дані свідчать про значно більшу ефективність препарату для

досягнення ремісії при виразковому коліті у порівнянні з плацебо.⁴³

5.2.4. Виразковий коліт тяжкого перебігу будь-якої поширеності

Гострий виразковий коліт тяжкого перебігу може становити небезпеку для життя. За результатами ретроспективного вивчення відомостей про розповсюдженість захворювання, тяжкий перебіг спостерігався у 47 з 250 випадках дебюту захворювання (18,8%), а тяжкий (згідно критеріїв Висновку 1D цього документу) напад спостерігався у 109 з 619 пацієнтів (17,6%) хоча б один раз під час усього перебігу захворювання.³³ Розуміння наслідків сьогоденних медикаментозних схем лікування та хірургічних втручань можливе лише із вивченням історичного контексту. У 1933 році протягом 12 місяців з моменту звернення до лікаря з приводу виразкового коліту гострого перебігу померло 16 з 21 пацієнтів (75%),⁴⁵ а у 1950 році рівень смертності протягом одного року після встановлення діагнозу серед 129 хворих дорівнював 22%.⁴⁶ У 1950-х роках під час опорного клінічного дослідження ефективності терапії із застосуванням кортикостероїдних препаратів при виразковому коліті тяжкого перебігу було з'ясовано, що рівень смертності у групі прийому кортикостероїдів дорівнювала 7%, а в групі плацебо - 24%,³³ а результатами медичного аудиту ведення хворих із запальними захворюваннями кишківника, яке відбулося у Великобританії у 2008 році, рівень смертності серед пацієнтів, госпіталізованих із діагнозом гострий коліт тяжкого перебігу дорівнював 2,9%, хоча у спеціалізованих медичних закладах цей показник міг бути значно нижче - менше 1%.⁴⁷ За останні 30 років вагомих змін у показниках частоти відповіді на лікування із застосуванням адекватних доз кортикостероїдних препаратів для в/в введення не відбулося.⁴ Отже зменшення рівня смертності у серії випадків, які сталися нещодавно, свідчить про успіхи симптоматичної терапії у хворих на виразковий коліт тяжкого перебігу, а також про належне та вчасне хірургічне втручання. Тому учасники Консенсусу вважають, що пацієнтів із симптомами, характерними для виразкового коліту тяжкого перебігу, слід госпіталізувати для проведення інтенсивної терапії за участю багатопрофільної команди спеціалістів, до якої обов'язково входять гастроентеролог та хірург-проктолог.

Положення ЕССО 5D

Кривава діарея при частоті випорожнень 6 або більше разів на день та наявність будь-яких ознак системної інтоксикації (тахікардія > 90 ударів за хвилину, температура тіла >37,8 °С, гемоглобін <10,5 г/дл або ШОЕ >30 мм/год) є ознаками коліту тяжкого перебігу. Пацієнтів із подібними симптомами слід госпіталізувати для проведення інтенсивної терапії [EL5, RG D].

5.2.4.1. Методи терапії

У випадку коліту тяжкого перебігу слід провести необхідні дослідження для підтвердження діагнозу та виключення кишкової інфекції⁴⁸. Внутрішньовенне введення кортикостероїдних препаратів залишається традиційним методом терапії⁴⁹. Вкрай важливо не відкладати пошук альтернативних методів лікування при стероїд-рефрактерному характері захворювання (циклоспорин, такролімус, інфліксимаб), відповідне рішення слід прийняти не пізніше ніж на 3 день від початку терапії кортикостероїдними препаратами. Серед пацієнтів, які не отримують ефективного медикаментозного лікування (у тому числі за відсутністю терапевтичного ефекту від

прийому кортикостероїдних препаратів), спостерігається високий рівень летальних випадків, пов'язаний із несвоечасністю хірургічного втручання.^{50,51} Тому постають дві головні клінічні дилеми: як швидко виявити потенційну необхідність проведення колектомії та коли розпочинати медикаментозну «терапію порятунку». Обидві дилеми не виключають одна одну, отже остаточне рішення залежить від зваженої клінічної оцінки випадку.

5.2.4.2. Традиційні методи терапії

Кортикостероїдні препарати, наприклад, метилпреднизолон у дозі 60 мг/добу або гідрокортизон по 100 мг 4 рази на день, переважно призначаються у вигляді в/в вливань. Дози вище зазначених зазвичай не чинять більш вираженого ефекту, але менші дози є менш ефективними.^{4,52} Внутрішньовенна болюсна ін'єкція та довготривале вливання мають аналогічний ефект.⁵³ Лікування слід проводити протягом відповідного проміжку часу; продовження терапії після 7 або 10 днів не чинить допоміжного ефекту.⁴ Результати систематичного огляду³² досліджень кортикостероїдної терапії при гострому коліті тяжкого перебігу, які проводилися у період з 1974 по 2006 рік із залучення 1991 пацієнта, свідчать про 67% загальної відповіді на лікування кортикостероїдними препаратами (при в/в введенні гідрокортизону, метилпреднизолону або бетаметазону) (95% ДІ 65-69%).⁴ Врешті колектомія була проведена у 565 з 1991 пацієнтів (29%, 95% ДІ 28-31%). Смертність становила 1% (22 з 1991, 95% ДІ 0,7–1,6%); у період з 1974 по 2006 жоден із зазначених показників не змінився ($R^2=0,07$, $p=0,8$). Через значну неоднорідність отриманих даних, визначити повну або часткову відповідь на лікування кортикостероїдними препаратами неможливо.

Під час одного з рандомізованих досліджень малого масштабу було доведено, що монотерапія циклоспорином (4 мг/кг ваги тіла/добу в/в) при гострому коліті тяжкого перебігу мала той самий ефект, що і в/в вливання метилпреднизолону (40 мг/добу). Клінічна відповідь спостерігалася у 10 з 15 пацієнтів основної групи (в/в вливання циклоспорину), порівняно із 8 з 15 пацієнтів контрольної групи (в/в вливання метилпреднизолону).⁵⁴ Крім того, у іншому дослідженні порівняння ефективності циклоспорину у низьких та високих дозах,⁵⁵ половина учасників отримувала лікування лише циклоспорином, без супровідних в/в вливань кортикостероїдних препаратів. Отже монотерапія циклоспорином (зазвичай у дозі 2 мг/кг ваги тіла/добу) є одним із ефективних варіантів лікування коліту тяжкого перебігу у випадках, коли краще уникати прийому кортикостероїдів: при високій вірогідності розвитку психозу внаслідок вживання кортикостероїдів, у пацієнтів із супутнім остеопорозом або погано контрольованим діабетом.

До інших супутніх методів терапії при лікуванні кортикостероїдними препаратами для в/в введення належать:

- Компенсація втрат рідини та електролітів з метою перешкодження зневодненню або електролітного дисбалансу. Аналогічно є важливим прийом калію, щонайменше 60 ммоль/добу. Нестача калію або магнію може спровокувати токсичну дилатацію товстої кишки.⁵⁶
- Проведення обмеженої гнучкої сигмоїдоскопії з біопсією без попередньої підготовки з метою підтвердження діагнозу та виключення цитомегаловірусної інфекції,^{57,58} яка може спостерігатись при стероїд-рефрактерному перебігу захворювання⁵⁹ та вимагає відповідного лікування.⁶⁰
- Посів зразків фекалій на наявність токсинів, пов'язаних із життєдіяльністю

Clostridium difficile, які переважно спостерігаються у пацієнтів госпіталізованих із приводу коліту тяжкого перебігу та пов'язані із підвищеним ризиком виникнення ускладнень, летальних наслідків та витрат на охорону здоров'я.⁶¹⁻⁶⁴ При виявленні *Clostridium difficile* слід розпочати відповідну терапію із застосуванням антибіотиків. Слід детально зважити необхідність припинення прийому імуносупресивних засобів,⁶⁵ хоча є випадки, коли відміна цього виду препаратів неможлива.⁶⁰

- Підшкірне введення низкомолекулярного гепарину з профілактичною метою зниження ризику виникнення тромбоемболії, яка частіше спостерігається у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (порівняно із контрольною групою), особливо під час загострення захворювання, та не пов'язана із іншими факторами ризику тромбоемболії.^{66,67}
- Нутрітивна підтримка виснажених пацієнтів. Найбільш прийнятним методом є ентеральне харчування, пов'язане із значно меншою кількістю ускладнень, ніж парентеральне харчування при загостреному коліті (9% порівняно із 35%, відповідно).⁶⁸ Відсутність необхідності перетравлювати тверді харчові речовини при парентеральному харчуванні не змінює наслідки перебігу хвороби.⁶⁹
- Припинення прийому холінолітичних, антидіарейних засобів, нестероїдних протизапальних препаратів та опіоїдів, які можуть прискорити дилатацію товстої кишки.^{56,70,71}
- Місцева терапія (кортикостероїдними препаратами або месалазином) за умови задовільної переносимості та затримування, хоча систематичні дослідження ефективності місцевої терапії при гострому коліті тяжкого перебігу не проводилися.⁴⁹
- Застосування антибіотиків за умови існування значної вірогідності інфекції (наприклад під час гострого первинного швидкоплинного нападу, який стався після нещодавньої госпіталізації або відвідання місцевості ендемічного поширення амебіазу) або безпосередньо перед оперативним втручанням. Результати досліджень пероральної або в/в терапії із застосуванням метронідазолу, тобраміцину, циклофлосацину або ванкоміцину при гострому коліті не підтверджують існування суттєвої переваги від дії цих засобів при одночасному застосуванні із традиційними схемами лікування.⁷²⁻⁷⁴
- Переливання крові для підтримання показників гемоглобіну на рівні >8–10 г/дл.
- Надзвичайно важливим є спостереження пацієнта за участю багатопрофільної групи спеціалістів, гастроентерологів та хірургів-проктологів.

5.2.5. Виразковий коліт будь-якої поширеності, стійкий до лікування в/в стероїдними препаратами

Положення ECCO 5F

Об'єктивну відповідь на лікування кортикостероїдними препаратами внутрішньовенного застосування краще оцінювати на третій день лікування [EL2b, RGB]. Пацієнтів із гострим виразковим колітом тяжкого перебігу за умови відсутності відповіді на лікування кортикостероїдними препаратами в/в введення слід проконсультувати з приводу альтернативних методів лікування, в тому числі проведення колектомії. Може застосовуватись медикаментозна терапія другої лінії - циклоспорин [EL1b, RG B], або інфліксімаб [EL1b, RG B], або такролімус [EL4, RG C]. Якщо медикаментозна терапія порятунку не дає результатів упродовж 4-7

днів, рекомендоване проведення колектомії [EL4, RG C]. Слід зважити на проведення медикаментозної терапії третьої лінії у спеціалізованому медичному закладі [EL4, RG C].

Одним з найважчих рішень гастроентеролога залишається рішення щодо необхідності проведення колектомії при коліті тяжкого перебігу. За останній час була опублікована значна кількість результатів проведення клінічних досліджень методів терапії порятунку у пацієнтів з тяжким перебігом коліту та стійкістю до кортикостероїдних препаратів в/в застосування. Втім лікар не повинен догоджати пацієнту і відкладати необхідне оперативне втручання, призначаючи натомість невідповідне або занадто довготривале медикаментозне лікування, оскільки це призведе до виникнення серйозних ускладнень та навіть летальних наслідків після операції.^{50,51} Отже важливо детально зважити та обговорити із пацієнтом наступні питання:

- 1) Чи можна завчасно передбачити, в яких пацієнтів спостерігатиметься стійкість до дії кортикостероїдних препаратів для в/в введення, щоб вчасно розпочати невідкладну терапію порятунку?
- 2) Наскільки ефективним є кожен окремий вид терапії порятунку (інгібітори кальциневрину, або інфліксімаб)? Чи існують підгрупи пацієнтів, стосовно яких один метод є більш ефективний за інші?
- 3) Коли слід проводити оцінку відповіді на терапію порятунку, та чи потрібне повторне її проведення в разі невдачі першої терапії?

Для прийняття вірного рішення потрібні прості та об'єктивні заходи. Фактори, які визначають необхідність проведення колектомії у випадку гострого коліту тяжкого перебігу можуть бути поділені на три групи: клінічні, біохімічні та радіологічні маркери. У деяких шкалах оцінки поєднуються клінічні та біохімічні маркери.⁵ (огляд див.⁷⁵). Існує можливість передбачити наслідки захворювання у пацієнта з моменту встановлення діагнозу за результатами аналізу на генетичні поліморфізми,^{76,77} але їх не можна брати до уваги, коли проведення колектомії є неминучим. Окрім прийняття рішення про початок терапії порятунку, відсутність відповіді на лікування кортикостероїдними препаратами у поєднанні з одним із цих маркерів диктує необхідність консультації хірурга та стоматерапевта.

- Клінічні маркери залежать від таких ознак, як частота випорожнень або підвищена температура тіла. Частота випорожнень >12 разів на день на другий день після в/в введення кортикостероїдних препаратів свідчила про 55% частоту проведення колектомії,⁷⁸ а частота випорожнень >8 разів на день, або 3-8 випорожнень у поєднанні з рівнем С-реактивного білка >45 мг/л на третій день свідчила про 85% вірогідність колектомії: Оксфордський індекс.⁵ Аналогічно, частота випорожнень, помножена на 0.14 від рівня С-реактивного білку⁸ на 3 день у 75% свідчили про необхідність колектомії- Шведський індекс (the Sweden Index).⁷⁹
- До біохімічних маркерів належать висока ШОЕ, низький рівень альбуміну та рН. Під час проведення проспективного дослідження за участю 67 пацієнтів, ШОЕ >75 або температура тіла вища за 38°C при прийомі у стаціонар була пов'язана із збільшенням ризику проведення колектомії у 5-9 разів.⁸⁰ У цьому дослідженні зниження частоти випорожнень на менше ніж 40% після 5 днів лікування свідчило про відсутність відповіді на лікування кортикостероїдними препаратами. Втім

пацієнти (та їх лікарі) віддають перевагу абсолютній оцінці вірогідностей проведення колектомії, а не відносним показникам.

- До радіологічних/ендоскопічних критеріїв відносять наявність дилатації товстої кишки більше за 5,5 см (пов'язана із 75% вірогідністю необхідності колектомії), або «острівці» слизової оболонки, візуалізовані на звичайній абдоминальній рентгенограмі (що свідчить про 75% вірогідність проведення колектомії).⁷⁸ За результатами ретроспективного дослідження, непрохідність кишечника (наявність 3 або більше петель тонкої кишки, розширених газом) у 73% пацієнтів була пов'язана із наступним проведенням колектомії.⁸¹ Після легкої інсуфляції повітрям глибокі виразки товстої кишки спостерігалися у 42 з 49 пацієнтів; наявність глибоких виразок свідчила про необхідність проведення колектомії,⁸² але подібний метод не є широко застосованим у клінічній практиці. Потребу у проведенні колектомії також можна визначити за результатами ендоскопічного дослідження, проведеного одразу після госпіталізації (хоча пацієнтам із колітом тяжкого перебігу не слід проводити колоноскопію всіх відділів товстої кишки через підвищений ризик перфорації). Так, колектомію було проведено 43 з 46 пацієнтам (95%) із тяжким виразковим ураженням товстої кишки, порівняно із 10 з 39 (26%) пацієнтів без виразкового процесу подібної тяжкості.⁸³ Під час ретроспективного дослідження 167 пацієнтів, 40% з яких перенесли колектомію, було розроблено шкалу оцінки, за якою у майже 85% випадків можна було оцінити необхідність проведення колектомії, зважаючи на такі фактори: середня кількість випорожнень протягом 3 днів, наявність дилатації товстої кишки та гіпоальбумінемія (< 30 г/л).⁸⁴

5.2.5.1. Циклоспорин.

Ефективність циклоспорину була підтверджена під час проведення двох плацебо контрольованих досліджень лікування виразкового коліту тяжкого перебігу^{54,85}. У дослідженні, проведеному під керівництвом пана Ліхтігера (англ. Lichtiger), приймали участь лише ті пацієнти, у яких терапія кортикостероїдними препаратами в/в введення не дала результатів.⁸⁵ У дев'яти з цих 11 пацієнтів спостерігалася поліпшення симптомів після систематичного в/в введення циклоспорину у дозі 4 мг/кг ваги тіла/добу, у той час як у групі плацебо усі 9 пацієнтів не відчували поліпшення (відносний ризик 0,18, 95% ДІ 0,05-0,64). У подальшому дослідженні, 73 пацієнта було рандомізовано у групи в/в вливання циклоспорину у дозі 2 мг/кг ваги тіла або 4 мг/кг ваги тіла.⁵⁵ Частота відповіді на 8 день в обох групах була майже аналогічною (83% та 82% відповідно), причому в групі, учасники якої отримували препарат у дозі 2 мг/кг ваги тіла, колектомію було проведено 9% пацієнтам, а в іншій групі - 13% пацієнтів. Незважаючи на те, що на початку дослідження не в усіх пацієнтів спостерігалася резистентність до кортикостероїдних препаратів для в/в введення, доза 2 мг/кг ваги тіла/добу стала вважатися стандартною дозою у сьогоденній клінічній практиці. Зведені результати контрольованих та неконтрольованих клінічних досліджень свідчать про те, що у 76%-85% пацієнтів в/в вливання циклоспорину дають позитивний клінічний ефект, що дозволяє уникнути колектомії у короткостроковій перспективі.^{54,55,85-87} За цими результатами, середній термін відповіді на терапію становить 4 дні, що дозволяє вчасно провести колектомію тим хворим, у яких покращання не відбулося.⁵⁵ Однак, вузький терапевтичний індекс циклоспорину та профіль побічної дії (включаючи смертність на рівні 3-4%) обмежує широке використання препарату; таким чином, під

час проведення медичного аудиту ведення хворих із запальними захворюваннями кишечника, яке відбулося у Великобританії у 2008 було відмічено застосування циклоспорину лише у 24% пацієнтів, госпіталізованих з приводу стероїд-рефрактерного виразкового коліту тяжкого перебігу. Огляд Кокранівської бази статей⁸⁸ показав: кількість учасників контрольованих досліджень була настільки малою, що докази на користь більшої ефективності циклоспорину у порівнянні із стандартною схемою лікування виразкового коліту тяжкого перебігу мали обмежений характер.

Обмежене використання циклоспорину в цій групі пацієнтів може також пояснюватись недостатньою ефективністю препарату для попередження колектомії у довготривалій перспективі. У двох серіях випадків із застосуванням циклоспорину, 58% з 76 пацієнтів⁸⁹ та 88% з 142 пацієнтів⁸⁷ було проведено колектомію через 7 років після лікування. Одноцентровий огляд довгострокових наслідків у 71 пацієнта після лікування циклоспорином для в/в введення з приводу коліту тяжкого перебігу показав, що успішний перехід до перорального прийому тіопуринів мав велике значення для відвернення колектомії у майбутньому (СШ 0,01, 95% ДІ 0,001–0,09, $p < 0,0001$).⁹⁰ До факторів, які пов'язані із меншим ризиком необхідності проведення колектомії у цій групі пацієнтів у майбутньому, належать успішний перехід до терапії тіопуринами та відсутність прийому тіопуринів у минулому.^{87,91,92} Отже, у пацієнтів із виразковим колітом, стійким до лікування тіопуринами, медикаментозна терапія порятунку із застосуванням циклоспорину може дати менш ефективні результати.

5.2.5.2. Такролімус.

Такролімус - інгібітор кальциневрину, за механізмом дії подібний до циклоспорину (Розділ 5.4.7). Під час проведення рандомізованого контрольованого дослідження схем дозування такролімусу була доведена достовірно вища ефективність препарату у пацієнтів із виразковим колітом у порівнянні із плацебо,⁹³ причому 27 із 60 учасників основної групи вступили до дослідження із діагнозом «коліт тяжкого перебігу». Втім в жодній групі настання повної ремісії не спостерігалось. Часткова відповідь спостерігалася у 67% (4 з 6) пацієнтів із скоректованим мінімальним рівнем концентрації такролімусу в крові 10–15 нг/мл, у 50% (5 з 10) пацієнтів із скоректованим мінімальним рівнем концентрації такролімусу у крові 5-10 нг/мл, та у 2% (2 з 11) пацієнтів в групі плацебо (p клінічно незначне). Через недостатню потужність дослідження не було можливості визначити відмінності терапії у пацієнтів із колітом тяжкого перебігу. Однак у серії випадків із одночасним пероральним прийомом такролімуса (0,1-0,2 мг/кг) та в/в вливанням (0,01-0,02 мг/кг) було відмічено наявність результатів, багато в чому подібних до тих, що спостерігалися під час застосування циклоспорину.^{94–96} Кількість пацієнтів, що в довгостроковій перспективі не потребувала проведення колектомії після проведення терапії такролімусом дорівнювала 57% за 44 місяці, хоча група, де були отримані такі результати, була вельми неоднорідною.⁹⁷

5.2.5.3. Інфліксімаб

Інфліксімаб у разовій дозі (5 мг/кг ваги тіла) також є варіантом ефективної медикаментозної терапії порятунку у пацієнтів із виразковим колітом тяжкого перебігу, рефрактерним до кортикостероїдних препаратів для в/в введення. Було проведене опорне рандомізоване контрольоване дослідження за участю невеликої кількості пацієнтів (усього 45), які перед рандомізацією на групи прийому

інфліксімаба (24 особи) та плацебо (21 особа) отримували лікування бетаметазоном для в/в введення.⁹⁸ Після 3 місяців дослідження частота проведення колектомії була достовірно нижча в основній групі, ніж в групі плацебо (7 із 24 у порівнянні з 14 із 21: $p=0,017$; СШ 4,9, 95% ДІ 1,4–17).

Рандомізація на групи відбувалася за двома різними шкалами оцінки. Пацієнти із менш активним перебігом захворювання, рандомізовані на 5-7 день в/в введення кортикостероїдних препаратів, краще відповідали на лікування, ніж пацієнти із більш тяжким перебігом захворювання, рандомізовані на 3 день. Попереднє пілотне дослідження та ретроспективний огляд використання інфліксімабу для лікування гострого коліту тяжкого перебігу із стійкістю до кортикостероїдів давали непостійні результати.^{99,100} Під час довготривалого спостереження учасників плацебо-контрольованого дослідження у групі прийому інфліксімаба частота колектомії становила 50% (12 з 24), а у групі плацебо - 76% (16 з 21) ($p=0,012$), хоча прийом тіопуринів не контролювався та мав свої відмінності в обох групах.¹⁰¹ Результати аналізу серій випадків свідчать про 20%, 33%, 57% та 75% частоту проведення колектомії після лікування інфліксімабом для в/в введення при стероїд-рефрактерному виразковому коліті.^{100,102-104}

Прогностичні фактори ефективності інфліксімаба у пацієнтів із стероїд-рефрактерним колітом тяжкого перебігу майже не вивчалися під час досліджень. За результатами дослідження за участю пацієнтів із колітом помірного та тяжкого перебігу, більш швидка відповідь на лікування спостерігалася серед пацієнтів із високою активністю захворювання на початку, а також серед пацієнтів із негативною реакцією на антинейтрофільні цитомлазматичні антитіла (АНЦА) або із ідентичними алелями гену IL23R (гомозигот), який пов'язують із підвищеним ризиком виникнення запальних захворювань кишечника.¹⁰⁵ Результати ретроспективного дослідження за участю 83 пацієнтів, проведене в Італії, дозволяють припустити, що ризик проведення колектомії упродовж 2 місяців вищий у пацієнтів, які отримали лише одне вливання інфліксімабу, на відміну від пацієнтів, які отримали два або більше вливань (9 з 26 порівняно із 3 із 57; $p=0,001$, СШ=9,53).¹⁰⁶

5.2.5.4. Вибір між препаратами інгібіторів кальциневрину та інфліксімабом.

Результати ретроспективного огляду двох когорт пацієнтів, які отримали медикаментозну терапію порятунку з приводу стероїд-рефрактерного виразкового коліту тяжкого перебігу (49 пацієнтів приймали інфліксімаб, та 43 - циклоспорин) свідчать про існуючий у групі циклоспорину більш низький рівень вірогідності проведення колектомії у короткостроковій перспективі.¹⁰⁷ Після поправки на потенційні завадні фактори, регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса дав наступні скоректовані значення відношення ризиків проведення колектомії серед пацієнтів, які отримували інфліксімаб: 11,2 (95% ДІ 2,4–53,1, $p=0,002$) на момент «3 місяці» та 3,0 (95% ДІ 1,1–8,2, $p=0,030$) на момент «12 місяців» у порівнянні із групою пацієнтів, які отримували циклоспорин.

Натомість, під час проведення відкритого дослідження CYSIF 11 пацієнтів із колітом тяжкого перебігу (>10 за шкалою Ліхтігера, не зважаючи на 5-денне лікування із в/в вливанням кортикостероїдних препаратів), які раніше не отримували препарати тіопуринів, були рандомізовані у групи: в/в вливання циклоспорину 2мг/кг ваги тіла/добу протягом 8 днів (рівень концентрації 150-250 нг/мл) та подальшого перорального прийому циклоспорину у дозі 4мг/кг ваги тіла/добу, або до групи введення інфліксімабу у дозі 5 мг/кг на тижні 0, 2 та 6.¹⁰⁸ Всі учасники отримували

азатіопрін для перорального прийому починаючи з 7 дня дослідження, та з 8-го дня поступово знижували дозу стероїдів. Завданням дослідження було продемонструвати менший рівень терапевтичної невдачі при застосуванні циклоспорину у порівнянні із інфліксимабом у період між 7 та 98 днями дослідження (відсутність відповіді на лікування на 7 день, рецидив між 7 та 98 днями, відсутність періоду ремісії на 98 день без прийому кортикостероїдів, проведення колектомії або припинення лікування до 98 дня). У обох групах ефективність лікування на 7 день дослідження сягала 85%. Терапевтична невдача на 98 день (первісний критерій ефективності) спостерігалася у 60% пацієнтів у групі прийому циклоспорину, у порівнянні із 54% пацієнтів у групі прийому інфліксимабу (різниця при різних видах терапії 6,4%, 95% ДІ - від 12 до 24,8%; $p=0,49$). Частота проведення колектомії на 98 день у групах прийому циклоспорину та інфліксимабу дорівнювала 18% та 21% відповідно ($p=0,66$).¹⁰⁸ У групі прийому інфліксимаба кількість серйозних побічних ефектів була вище (17 з 56, порівняно із 9 з 55 у групі прийому циклоспорину), включно із 9 випадками серйозних інфекційних захворювань, зареєстрованими до 98 дня дослідження, однак один пацієнт в групі прийому циклоспорину загинув внаслідок інфаркту міокарда. Йде набір (2012 рік) учасників до масштабного клінічного дослідження ефективності в умовах реальної клінічної практики (CONSTRUCT, місце проведення - Великобританія) із використанням таких кінцевих показників дослідження, як якість життя та економічна оцінка здоров'я. Отже на сьогодні відсутні результати рандомізованих досліджень порівняння обох препаратів, які б свідчили про перевагу одного препарату над іншим.

Тому за відсутністю у пацієнта абсолютних чи відносних протипоказань до того чи іншого препарату, перед прийняттям рішення про вид терапії порятунку слід зважити на індивідуальні особливості пацієнта. Слід уникати в/в введення циклоспорину пацієнтам із низьким рівнем холестерину або магнію через підвищений ризик розвитку побічних ефектів з боку нервової системи у цій категорії пацієнтів. Якщо у хворого на гострий коліт тяжкого перебігу не спостерігається покращання симптомів після адекватного лікування імуномодулюючими препаратами, слід розглянути інші способи досягнення та підтримки довготривалої ремісії. Оскільки пацієнти з таким станом не брали участь у дослідженнях АСТ 1 та 2, довготривалий сприятливий ефект інфліксимабу для досягнення ремісії у цій категорії пацієнтів під час проведення контрольованих досліджень не вивчався.¹⁰⁹ У цій ситуації слід поінформувати пацієнта про можливий ризик або, навпаки, сприятливий ефект перенесення колектомії на пізніший термін або навіть уникнення операції.

Гастроентерологи краще обізнані про профіль побічної дії інфліксимабу, ніж про особливості побічних ефектів циклоспорину або такролімусу. Втім короткий період напіврозпаду циклоспорину є потенційною перевагою цього препарату перед інфліксимабом. В разі невдачі терапії порятунку та необхідності проведення колектомії, циклоспорин покине кровоток набагато швидше за інфліксимаб. Такий високий показник кліренсу має свої переваги, оскільки розвиток септичних станів є головною причиною післяопераційних ускладнень або летальних наслідків.¹⁰⁰ Втім, тривалий прийом кортикостероїдних препаратів залишається головним фактором ризику виникнення післяопераційних ускладнень внаслідок проведення колектомії.¹¹⁰ За результатами вивчення однієї серії обмеженої кількості випадків, циклоспорин не підвищує ризик виникнення ускладнень після колектомії.¹¹¹ Натомість триває дискусія, чи призводить інфліксимаб до більшої кількості ускладнень під час та після оперативного втручання,¹¹²⁻¹¹⁵ при цьому відсутні відомості щодо використання

препарату при невідкладному проведенні колектомії у пацієнтів із гострим виразковим колітом тяжкого перебігу (див. Розділ 7.6.3, висновок 7V).

5.2.5.5. Медикаментозна терапія третьої лінії.

Зазвичай перед направленням до хірурга-проктолога пацієнту пропонують провести один курс терапії порятунку із застосуванням інгібіторів кальциневрину або інфліксімабу. Однак є відомості про ефективність послідовного лікування інгібіторами кальциневрину та інфліксімабом після в/в введення кортикостероїдних препаратів. Первинний звіт про прийом циклоспорину після курсу лікування інфліксімабом (або навпаки) при рефрактерному виразковому коліті тяжкого перебігу свідчить про існування неприйнятно високого рівня ускладнень та летальних наслідків.¹¹⁶ Втім під час проведення більш пізнього когортного дослідження у Франції вивчалися наслідки медикаментозної терапії третьої лінії в групі 86 пацієнтів, більшість з яких отримувала послідовне лікування циклоспорином, а потім - інфліксімабом.¹¹⁷ Вживаність до проведення колектомії (\pm стандартна помилка) дорівнювала $61,3 \pm 5,3\%$ на момент 3 місяці, та $41,3 \pm 5,6\%$ на момент 12 місяців, хоча клінічної ремісії досягли лише 30% пацієнтів, а частота проведення колектомії протягом 3 років дорівнювала 63%. Досягнення ремісії спостерігалось у 25-50% пацієнтів, які отримували інфліксімаб з приводу гострого виразкового коліту, стійкого до лікування такролімусом, хоча не всі ці пацієнти знаходилися у стаціонарі.^{118,119} Отже медикаментозна терапія третьої лінії може призначатися лише у окремих випадках після детального обговорення між пацієнтом, гастроентрологом та хірургом-проктологом, та проводиться у медичних закладах вузької спеціалізації.

5.2.6. Токсична дилатація та ускладнення виразкового коліту тяжкого перебігу

5.2.6.1. Токсичний мегаколон

Токсична дилатація (мегаколон) - це тотальна або часткова необструктивна дилатація товстої кишки більше ніж на 5,5 см, що супроводжується ознаками системної інтоксикації.⁵⁶ Токсичний мегаколон спостерігається приблизно у 5% пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострого коліту тяжкого перебігу.⁵⁶ Серед факторів ризику - гіпокалемія, гіпомagneмія, підготовка кишечника до операції та застосування антидіарейних препаратів.⁵⁶ Частота виникнення токсичного мегаколону внаслідок ускладнення виразкового коліту та рівень смертності зменшуються за умови ранньої діагностики коліту тяжкого перебігу, більш інтенсивного лікування та раннього оперативного втручання. Окрім в/в введення гідрокортизону, слід розглянути проведення емпіричної терапії із пероральним прийомом ванкоміцину до отримання негативних результатів аналізу фекалій на токсини, пов'язані із наявністю *Clostridium difficile*. Проведення назогастральної аспірації у цьому випадку не ефективне і не потрібне. Колінно-локтьове положення може полегшити стан пацієнта,¹²⁰ але взагалі не практикується. У день госпіталізації пацієнта із токсичним мегаколоном слід отримати консультацію досвідченого хірурга-проктолога. Важливо зазначити, що терапевтичне вікно для ефективного медичного втручання обмежене, і за відсутністю позитивних результатів слід провести колектомію на ранній стадії.

5.2.6.2. Перфорація, кровотеча та інші ускладнення.

Перфорація товстої кишки є найбільш тяжким ускладненням гострого коліту і найчастіше пов'язана із недоречним проведенням тотальної колоноскопії або

токсичною дилатацією товстої кишки через несвоєчасне проведення колектомії. Рівень смертності внаслідок перфорації товстої кишки сягає 50%.⁵⁶ До інших ускладнень відносяться тяжка кровотеча та тромбоемболія, включаючи тромбоз синусів твердої оболонки мозку.^{66,67}

5.2.6.3. Довготривалі наслідки виразкового коліту тяжкого перебігу.

Існують докази того, що досягнення повної клінічної ремісії при індексній госпіталізації сприяє поліпшенню довготривалих наслідків та більш пізньому проведенню колектомії.¹²¹ Як зазначено вище, серед пацієнтів, які отримують циклоспорин з приводу гострого коліту тяжкого перебігу, менша ймовірність проведення колектомії під час довгострокового спостереження спостерігається у тих хворих, які раніше не приймали імуномодуючі препарати та успішно почали підтримувальну терапію із застосуванням тіопуринів.^{87,90,91} Не дивно, що, незалежно від використання циклоспорину чи інфліксимабу у терапії порятунку, пацієнти із клінічними, біохімічними або ендоскопічними ознаками захворювання більш тяжкого перебігу під час огляду мали більш високий ризик проведення колектомії.¹²² Недостатньо даних щодо впливу медикаментозних та хірургічних заходів лікування гострого коліту та супровідних ускладнень на пацієнт-орієнтовані наслідки (перебування у стаціонарі, відсутність на робочому місці, колектомія та смертність).

5.2.7. Рефрактерний проктит та дистальний коліт

Рефрактерний проктит та дистальний коліт ставлять лікарів перед загальновідомими дилемами. (див. огляд у ¹²³). Серед цієї особливої популяції було проведено дуже небагато досліджень, контрольованих належним чином із дотриманням правил, та якщо пацієнти відчувають значний дискомфорт через стійкі прояви захворювання, потрібне укладання гармонійної терапевтичної схеми. Важливо розглянути та визначити етіологію рефрактерного перебігу захворювання. Однією з очевидних причин може бути стійкість до лікувальних препаратів. Втім існують і альтернативні пояснення:

- 1) нечітке дотримання призначеної схеми лікування;
- 2) невідповідна концентрація активного препарату при введенні у запалену слизову оболонку;
- 3) невиявлені ускладнення (такі як проксимальний запор або наявність інфекції);
- 4) некоректний діагноз (наприклад, супутній синдром подразненого кишечника, хвороба Крона, випадання прямої кишки або злякисні новоутворення).

Отже перед усе слід розглянути існуючі симптоми та схему лікування, а також розпитати пацієнта, чи додержується він/вона схеми лікування. Після чого слід переглянути діагноз, зважаючи на результати посіву фекалій, результати ендоскопічного та гістопатологічного досліджень. Потім слід переконатися у належному проведенні традиційних методів лікування (Розділи 5.2.1. та 5.2.2). Особливу увагу слід звернути на склад препаратів для місцевого застосування, та перевірити, чи вони призначалися у комбінації із аналогічним препаратом для перорального прийому. Рентгенограма черевної порожнини може виявити проксимальний закріп, оскільки патологічна перистальтика кишечника спричиняє застій у товстій кишці пацієнтів із дистальним колітом, що може погіршити доставку лікарських препаратів.¹²⁴ Якщо спостерігається наявність застійних калових мас, слід

розглянути призначення проносних засобів.

Рефрактерний проктит або дистальний коліт діагностується у пацієнтів із ендоскопічно підтвердженим колітом активного перебігу при неефективності перорального прийому кортикостероїдів у комбінації із пероральним прийомом або ректальним застосуванням 5-аміносаліцилової кислоти. Серед варіантів лікування - в/в вливання кортикостероїдних прерататів, які, за даними, прискорюють настання ремісії у значної частини пацієнтів.¹²⁵ Альтернативний варіант, за даними деяких відкритих досліджень та ретроспективних вивчень випадків хвороб, може включати проведення медикаментозної терапії порятунку із застосуванням циклоспорину або такролімуса (для перорального прийому або ректального застосування), або інфліксімаба.¹²⁶⁻¹²⁹

Якщо, не зважаючи на всі ці методи, стан пацієнта не покращується, очевидна необхідність хірургічного втручання; хоча якщо захворювання не носить загостреного характеру, таке рішення не слід приймати поспішно, оскільки можна випробувати один з місцевих або непідтверджених видів лікування. Результати плацебо контрольованих досліджень свідчать про сприятливу дію клізм із вмістом жирних кислот із коротким ланцюгом,^{130,131} хоча складності виробництва та доступності обмежують їхнє широке застосування. За результатами історичних відкритих досліджень за участю невеликої кількості пацієнтів, сприятливу дію чинять деякі наступні альтернативні препарати місцевого застосування: клізми із лідокаїном, супозиторії із ацетарсоллом (миш'яком), клізми із Фактором Росту Епідермального шару, та трансдермальні нікотинові пластирі.¹³²⁻¹³⁵ Вибір залежить від наявності цих препаратів та особистих уподобань пацієнта, оскільки багато з цих препаратів виробляються тільки у аптеці за індивідуальним замовленням.¹³⁶ Існують докази, отримані в результаті проведення когортних досліджень, що апендиктомія може покращити наслідки у пацієнтів із рефрактерним проктитом.¹³⁷ Потрібна всебічна клінічна експертиза та відверта оцінка щодо впливу симптомів на якість життя або працездатності. Майже у 10% пацієнтів, яким було проведено колектомію, спостерігався рефрактерний виразковий коліт лише дистальних відділів кишечника. Наслідки колектомії та формування ілеоанального резервуару при дистальному коліті зазвичай сприятливі. З 263 пацієнтів, яким було проведено реконструктивну проктоколектомію у одному з французьких центрів (1986-96), 27 пацієнтам діагностували дистальний коліт.¹³⁸ Після оперативного втручання у пацієнтів спостерігалось значне зниження частоти позивів до дефекації у денний та нічний час, а у 2 пацієнтів було виявлено дисплазію тяжкого ступеня, нерозпізнану раніше. Всі пацієнти, крім одного, були задоволені результатами, а 25 з 27 пацієнтів пожалкували, що не погодилися на проведення колектомії на більш ранній стадії.

5.3. Методи лікування згідно із динамікою або особливостями захворювання

Терапевтичне рішення залежить від стану пацієнтів при первинному огляді та стану при наступному рецидиві, а також від характеру рецидивів та ефективності попереднього лікування. У деяких випадках активний рефрактерний перебіг захворювання спостерігається попри призначене лікування, у інших рецидив виникає при поступовому зменшенні дози лікувальних засобів, таких як кортикостероїдів (стероїдозалежний характер захворювання). На вибір терапевтичного рішення також впливають клінічні фактори, які передбачають негативні наслідки лікування, включаючи проведення колектомії. Фактори, пов'язані із підвищеним ризиком

проведення колектомії у амбулаторних пацієнтів із виразковим колітом активного перебігу, є такими: стероїдозалежний характер захворювання, рівень С-реактивного білку у сироватці ≥ 20 мг/л, вираженість клінічних проявів, а також виразковий коліт помірної чи середньої тяжкості при тривалості захворювання протягом 3 або більше років.¹³⁹ Відсутність загоєння слизової оболонки протягом 1 року після лікування також відноситься до факторів ризику проведення колектомії у майбутньому.¹⁴⁰

5.3.1. Лікування рецидивів у порівнянні із новими випадками захворювання

Стартове лікування при рецидиві може бути аналогічним тому, яке видалося ефективним під час попереднього нападу захворювання, втім також слід вибрати оптимальне підтримувальне лікування. Потрібно також взяти до уваги такі фактори: стан пацієнта (наявність небажаних ефектів, швидкість відповіді, комфорт пацієнта, та ін.), тривалість рецидивів та проміжків між ними, супутня терапія (чи рецидив стався під час лікування імуномодуляторами) та дотримання пацієнтом схеми підтримуючого лікування.

5.3.2. Ранній рецидив

Пацієнтам із раннім (упродовж менше ніж 3 місяців) рецидивом слід проводити подальшу терапію з метою індукції ремісії, а також почати прийом азатіоприну або меркаптопурину з метою зниження ризику виникнення наступного рецидиву. Не існує однозначного погляду на те, чи з метою індукції ремісії слід застосовувати ті ж самі препарати, що і раніше, чи потрібний прийом ліків більш сильної дії. Не потрібно проводити повторну оцінку локалізації захворювання, окрім випадків, коли від такої переоцінки залежатиме проведення медикаментозної терапії або оперативного втручання. Слід уникати тривалої медикаментозної терапії, за якої не вдається досягти ремісії без прийому кортикостероїдних препаратів.

5.3.3. Стероїдозалежний виразковий коліт активного перебігу

Положення ECCO 5F

Прийом азатіоприну/меркаптопурину показаний хворим із стероїдозалежним характером захворювання [EL1b, RG B].

Азатіоприн має значно більш ефективну дію, ніж месалазин, та дозволяє досягти клінічної та ендоскопічної ремісії при лікуванні виразкового коліту із залежністю від кортикостероїдних препаратів. Сімдесят два пацієнти були рандомізовані у групи прийому азатіоприну у дозі 2мг/кг ваги тіла/добу або перорального прийому месалазину у дозі 3,2 мг/кг ваги тіла/добу, на додаток до преднізолону у дозі 40 мг/день.¹⁴¹ Дослідження показало, що 53% пацієнтів, які отримували азатіоприн, досягли клінічної та ендоскопічної ремісії без підтримки кортикостероїдними препаратами після 6 місяців прийому азатіоприну, у порівнянні із 21% пацієнтів в групі прийому месалазину (співвідношення шансів 4,78, 95% довірчий інтервал 1,57–14,5). Крім того, під час проведення відкритого обсерваційного дослідження когорти за участю 42 пацієнтів із залежністю від кортикостероїдних препаратів спостерігалася ремісія після прийому азатіоприну на 12, 24 та 36 місяцях дослідження у 55%, 52% та 45% пацієнтів, відповідно.¹⁴² Отже препарати тіопуринів належать до препаратів вибору у випадках повторного нападу

захворювання після припинення прийому кортикостероїдів. Відповідна терапія з метою індукції ремісії показана пацієнтам із активним перебігом захворювання попри прийом кортикостероїдних препаратів (Розділ 5.3.4.), причому також слід розглянути необхідність проведення терапії із застосуванням інгібіторів фактору некрозу пухлини (адаліумаб чи інфліксимаб).

5.3.4. Виразковий коліт, стійкий до лікування пероральними кортикостероїдними препаратами

Положення ECCO 5H

Амбулаторним пацієнтам із виразковим колітом помірної активності, стійким до лікування пероральними кортикостероїдними препаратами слід призначити лікування інгібіторами фактору некрозу пухлини [EL1b, RG B] або такролімусом [EL2b, RG C]; також слід детально розглянути можливість оперативного втручання або в/в введення кортикостероїдних препаратів в умовах стаціонару [EL5 RG D].

У випадку стероїд-рефрактерного виразкового коліту активного перебігу слід взяти до уваги інші причини стійкості симптомів, такі як супутня цитомегаловірусна інфекція, *Clostridium difficile* або злякисні новоутворення. В разі підтвердження стероїдорезистентного характеру захворювання слід розпочати терапію з метою індукції ремісії без прийому кортикостероїдів. Доказана ефективність прийому інгібіторів фактору некрозу пухлини у цій групі пацієнтів. На момент вступу у дослідження АСТ 1 та 2, 408 із 728 учасників (56%) отримували кортикостероїдні препарати для перорального прийому,¹⁰⁹ хоча дозування препаратів могло бути нижче за необхідне. На момент дослідження «30 тиждень» достовірно визначена більшість цих пацієнтів, які отримували інфліксимаб досягли стадії ремісії без прийому кортикостероїдних препаратів (28 з 130, тобто 21%), порівняно із групою прийому плацебо (10 з 139, тобто 7%) ($p=0,01$); протягом першого року (лише дослідження АСТ 1) показники були 26% та 9% відповідно ($p=0,006$).

Нещодавно опубліковані результати дослідження UC-SUCCESS свідчать про те, що настання ремісії без прийому кортикостероїдних препаратів на 16 тижні лікування достовірно більш вірогідне у пацієнтів із виразковим колітом помірної активності, які раніше не отримували лікування імуномодулюючими препаратами, за умови проведення терапії із використанням азатіоприну та інфліксимабу (індукційна та підтримувальна терапія) на відміну від монотерапії із використанням одного або іншого препарату.¹⁴³ За результатами цього подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, стадії ремісії без прийому кортикостероїдів досягли на 16 тижні дослідження 24% з 70 пацієнтів, які отримували монотерапію азатіоприном, 22% з 77 пацієнтів, які отримували монотерапію інфліксимабом, та 40% з 78 пацієнтів, які отримували терапію із використанням інфліксимабу і азатіоприну у комбінації (для комбінаторної терапії у порівнянні з монотерапією азатіоприном $p=0,032$; для комбінаторної терапії у порівнянні з монотерапією інфліксимабом $p=0,017$).

Також було доведено існування сприятливого ефекту від прийому адаліумабу у порівнянні із плацебо під час вивчення 390 амбулаторних пацієнтів із виразковим колітом помірної активності, які досягли стадії ремісії внаслідок прийому препарату.¹⁴⁴ Пацієнти, рандомізовані у групи прийому препарату у дозі 160 мг, 80 мг та 40 мг один раз на два тижні, мали значно більшу достовірно визначену вірогідність досягнення ремісії на 8 тижні ніж пацієнти з групи плацебо (18,5%

порівняно із 9,2%; $p=0,031$). У пацієнтів, які приймали кортикостероїди на початку дослідження, частота ремісії на 8 тижні в групі прийому адаліумабу в дозі 160 мг/80 мг/40 мг один раз на два тижні дорівнювала 16,9% (12 з 71 пацієнтів), а в групі плацебо - 9% (8 з 89 пацієнтів). Під час іншого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження адаліумабу за участю пацієнтів із досвідом прийому інфліксімабу, у підгрупі пацієнтів, які на початковому рівні приймали кортикостероїди спостерігалася достовірно більша ймовірність досягнення ремісії без прийому кортикостероїдних препаратів на 52 тижні дослідження після лікування адаліумабом по схемі 160 мг/80 мг/ 40 мг один раз на два тижні, у порівнянні із плацебо (13,3% порівняно із 5,7%, $p=0,035$).¹⁴⁴ Наразі (2012) адаліумаб пройшов сертифікацію в Європі для використання при лікуванні гострого виразкового коліту помірного або тяжкого перебігу.

Під час плацебо-контрольованого дослідження в режимі монотерапії такролімусом вивчалась ефективність використання різних доз препарату у порівнянні з плацебо; з 65 учасників дослідження активне захворювання помірного або тяжкого перебігу незважаючи на супровідний прийом кортикостероїдів спостерігалось у 60 осіб, причому у 15 з них мали резистентність до преднізолону (для прийому усередину), який призначався у дозі щонайменше 30 мг протягом 30 тижнів.⁹³ Всі пацієнти знаходилися у стаціонарі під час дослідження, хоча їхній стан не відповідав критеріям визначення виразкового коліту тяжкого перебігу із резистентністю до кортикостероїдів, зазначеним у Розділі 1.2.5. Втім в жодній групі пацієнти із стероїдозалежним виразковим колітом на початковому рівні не досягали повної ремісії на 2 тиждень дослідження. Втім часткова відповідь спостерігалась у 68% (13 з 9) пацієнтів із мінімальним рівнем концентрації такролімуса у крові скоректованим до 10–15 нг/мл, у 38% (8 з 21) пацієнтів із мінімальним рівнем концентрації такронімуса у крові скоректованим до 5-10 нг/мл, та у 2% (2 з 11) пацієнтів в групі плацебо ($p < 0,01$ для найвищого значення мінімального рівня концентрації препарату в крові у порівнянні із плацебо). По закінченні наступних 8 тижнів відкритого дослідження, спостерігалось достовірне зниження середньої добової дози преднізолону, хоча точна кількість пацієнтів в обох групах, які припинили прийом кортикостероїдів, не зазначалась. В результати систематичного огляду Кокранівської бази даних аналогічних досліджень знайдено не було, тому слід із обережністю тлумачити отримані дані через деякі невідповідності дизайну дослідження та невелику кількість пацієнтів.¹⁴⁵

Слід зазначити, що більшість пацієнтів не досягла стадії ремісії (яка б тривала без прийому кортикостероїдних препаратів) у будь-який момент у часі при жодному з вищезазначених способів лікування. Отже, аби виправдати сподівання пацієнтів (та лікарів) на поліпшення стану, не слід виключати ймовірність госпіталізації та проведення внутрішньовенних вливань кортикостероїдних препаратів, а також проведення сегментарної колектомії. Треба взяти до уваги стать, вік, фертильність та поширеність ураження. Послідовність видів терапії залежить від переносимості та індивідуальних особливостей пацієнта.

5.3.5. Виразковий коліт, стійкий до лікування імуномодулюючими препаратами

Положення ЕССО 51

Пацієнтам із виразковим колітом помірної активності, стійким до лікування тіопуринами, слід призначити лікування інгібіторами фактору некрозу пухлини

[EL1b, RG B] або такролімусом [EL2b, RG C]; також слід детально розглянути варіанти оперативного втручання (колектомії) [EL5 RG D]. Слід уникати тривалої медикаментозної терапії, за якої не вдається досягти вираженого клінічного ефекту [EL5, RG D].

У випадку резистентності до імуномодуляторів слід повторно провести ендоскопічне та гістопатологічне дослідження на підтвердження діагнозу та з метою виключення ускладнень. Також треба надати пацієнту консультацію з приводу того, яким чином пропонується індукувати та підтримувати ремісію із уникненням стероїдної залежності. За відсутності протипоказань слід розглянути доречність використання інгібіторів фактору некрозу пухлини (Розділ 5.4.3). Докази, отримані після вивчення серії випадків, свідчать на користь використання такролімуса у подібних випадках,^{146,147} але жодне з контрольованих клінічних досліджень не вивчало застосування препарату у цій групі пацієнтів. Слід обговорити із пацієнтом відносні ризики та переваги імуносупресивної терапії та оперативного втручання (колектомії), оскільки у деяких випадках останнє може виявитися кращим варіантом.

Серед 728 учасників досліджень АСТ 1 та АСТ 2 було 334 пацієнта (46%) хворих на виразковий коліт активного перебігу із резистентністю до імуномодуляторних препаратів.¹⁰⁹ Клінічної ремісії при лікуванні інфліксимабом у дозі 5 мг/кг або 10 мг/кг на 8 тижні вдалося досягти у достовірно більшому відсотку пацієнтів, порівняно із тими, які отримували плацебо; втім частота об'єктивної відповіді у підгрупі пацієнтів із захворюванням, рефрактерним до прийому імуномодуляторів, не повідомлялася. В ході систематичного огляду Кокранівської бази даних було вивчено результати сімох досліджень ефективності інфліксимабу серед пацієнтів із виразковим колітом помірного або тяжкого перебігу із резистентністю до кортикостероїдних та/або імуномодуляторних препаратів; з'ясувалося, що інфліксимаб більш ефективно, ніж плацебо, викликає клінічну ремісію на 8 тижні (ВР 3,22, 95% ДІ 2,18–4,76).¹⁴⁸ Але наявність сприятливої дії та переваг інфліксимабу у підгрупі пацієнтів із колітом, рефрактерним до імуномодуляторних препаратів, за результатами огляду докладно не описувалася.

Під час дослідження (яке обговорювалося у Розділі 1.3.4.), яке мало на меті довести, що адаліумаб ефективніше за плацебо сприяє настанню ремісії у хворих на виразковий коліт, 155 з 390 пацієнтів (39,7%) на початковому рівні отримували супутнє лікування імуносупресивними препаратами.^{144,149} Прийом адаліумабу за схемою 160 мг/80 мг/40 мг один раз на два тижні сприяв досягненню клінічної ремісії на 8 тижні у 8 з 53 пацієнтів (15,1%), порівняно із прийомом плацебо - 2 з 52 пацієнтів (3,8%). За результатами проспективного одноцентрового дослідження когорти з 53 пацієнтів, які отримували інфліксимаб або адаліумаб з приводу виразкового коліту помірної активності, короткострокова клінічна відповідь спостерігалася у 88,7% пацієнтів без достовірної різниці об'єктивної відповіді між обома групами прийому препаратів.¹⁵⁰ Відсутність відповіді на терапію імуномодулюючими препаратами або непереносимість терапії спостерігалася у всіх учасників дослідження, хоча на початковому рівні лише 5 з 25 пацієнтів в групі прийому адаліумаба та 15 з 28 пацієнтів в групі прийому інфліксимабу отримували супутнє лікування.

5.4. Деякі аспекти медикаментозної терапії

Лікування має сприяти досягненню клінічної ремісії, яка б тривала без прийому

кортикостероїдних препаратів, але важливо пам'ятати про способи підтримування ремісії (Розділ 6). Лікувальна стратегія у першу чергу залежить від активності перебігу та локалізації виразкового коліту (Розділ 1.2); у цьому розділі йдеться про деякі аспекти медикаментозної терапії, не розглянуті раніше.

5.4.1. Препарати аміносаліцилової кислоти для лікування виразкового коліту активного перебігу.

5.4.1.1. Ефективність аміносаліцилатів

Існують багато поглядів щодо впливу різних систем доставки лікарських засобів на ефективність дії препарату, втім даних, отриманих в результаті проведення порівняльних досліджень, недостатньо для обґрунтування тієї чи іншої гіпотези. Системи доставки можна поділити на такі групи: азосполуки, система доставки контрольованого вивільнення, із вивільненням в залежності від рівня рН (розраховані на рН6 або рН7), та поєднані (контрольованого вивільнення в залежності від рівня рН). Результати систематичних оглядів та мета-аналізів вказують на ефективність препаратів аміносаліцилової кислоти для перорального прийому у лікуванні виразкового коліту активного перебігу.^{20,27,28,37} Один з нещодавніх оглядів виявив, що відносний ризик відсутності ремісії при лікуванні месалазином у порівнянні із плацебо дорівнює 0.79 (95% ДІ 0,73–0,85; кількість необхідних терапевтичних процедур=6).²⁰ Немає відомостей про різницю у ефективності будь-яких препаратів 5-аміносаліцилової кислоти при лікуванні виразкового коліту активного перебігу. Як вже зазначалося у Розділі 1.2.2, для досягнення ремісії дозування месалазину ≥ 2 г/добу є більш ефективним за дозування < 2 г/добу (ВР=0,91, 95% ДІ 0,85–0,98).²⁰ Декілька досліджень показали, що для досягнення ремісії ефективним є як одноразовий прийом препарату, так і розділена на декілька прийомів загальна денна доза.^{30,32,151,152}

За результатами двох окремо проведених мета-аналізів, месалазин та сульфосалазин із аналогічною ефективністю сприяють виникненню відповіді на лікування або ремісії, втім месалазин краще переноситься хворими.^{27,153} Ефективність новітніх препаратів аміносаліцилової кислоти вивчалася під час обмеженої кількості порівняльних клінічних досліджень. Результати встановлених первинної та вторинної кінцевих точок у двох (з трьох) проведених досліджень порівняння дії балсалазиду та месалазину не свідчать про наявність статистично значимої різниці,¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ хоча нещодавній мета-аналіз вказує на існування невеликої, але статистично значної переваги балсалазиду.¹⁵⁷ Під час іншого дослідження порівнювались Іпокол, препарат месалазину рН7-залежного вивільнення, та Асакол; після 8 тижнів лікування при дозуванні 2,4 г/добу¹⁵⁸ достовірної різниці у часі настання ремісії виявлено не було, хоча потужність була замалою для дослідження такого дизайну. Важливо пам'ятати про те, що під час багатьох плацебо-контрольованих досліджень ефективності різних препаратів месалазину, використовувалися різні критерії ремісії. Адже за такої умови неможливо визначити відносну ефективність через некоректне порівняння показників частоти досягнення ремісії у одному дослідженні із іншим. Дійсно, при повторному аналізі клінічних результатів, отриманих в ході досліджень ASCEND I/II, із застосуванням критеріїв ремісії, які відрізнялись від тих, що використовувалися під час інших досліджень дії препаратів 5-аміносаліцилової кислоти, різниця між показниками частоти досягнення ремісії складала від 22% до 50%.¹⁵⁹ Очевидно, що за більш суворих критеріїв ремісії

пацієнт довше перебуватиме у стадії ремісії під час спостережного періоду. Рекомендовано призначати месалазин у вигляді патентованих лікарських засобів,¹⁶⁰ але вибір препаратів 5-аміносаліцилової кислоти для лікування виразкового коліту не може бути зроблений лише з позицій ефективності. Не менш важливими факторами такого вибору є спосіб застосування лікарського засобу, частота прийому, ціна та наявність на ринку.

Коментар робочої групи: станом на 01.12.2015 лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою Балсалазид та торговою назвою Іпокол в Україні не зареєстровані. Асакол - торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою Месалазин.

5.4.1.2. Побічні ефекти аміносаліцилатів

Месалазин чинить місцевий вплив на клітини епітелію товстої кишки, де й відбувається процес його метаболізму. Отже препарат не спричиняє системної дії. Це означає, що ефективність препарату не можна розрахувати за допомогою фармакокінетичних порівнянь, хоча ступінь абсорбції може значно вплинути на розвиток побічних ефектів. Непереносимість месалазину спостерігається приблизно у 15%. Найчастіше виникають діарея (3%), головний біль (2%), нудота (2%), висип на тілі (1%) та тромбоцитопенія (<1%), але результати систематичного огляду підтверджують, що нові препарати 5-аміносаліцилової кислоти є безпечними у використанні, із побічними ефектами подібними до плацебо-препарату, який використовується у контрольній групі для порівняння із месалазином.¹⁶¹ Наступне клінічне дослідження довело, що Еудрагіт-Л та таблетки месалазину, вкриті плівкою з етилцелюлози, спричиняють однакові негативні ефекти.¹⁶² Гостра непереносимість виникає у 3% випадків та може нагадувати напад коліту. Дуже рідко виникає ниркова недостатність (включаючи інтерстиціальний нефрит та нефротичний синдром) та спостерігається у пацієнтів патологічною реакцією на лікарський засіб. За результатами популяційного дослідження (СШ 1,60, ДП1,14-2,26 у порівнянні із нормальним значенням), виникнення такого ускладнення радше є дуже рідкісним позакишковим проявом самого захворювання і не пов'язане із дозуванням або певним препаратом месалазину.¹⁶³

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

5.4.1.3. Контроль ниркової функції

Під час терапії препаратами 5-аміносаліцилової кислоти необхідно контролювати функціональний стан нирок у пацієнтів із порушенням функції нирок, а також за наявністю серйозних супутніх захворювань та у випадку одночасного вживання потенційно нефротоксичних лікарських засобів. Деякі лікарі вважають, що під час терапії препаратами групи аміносаліцилатів рівень креатинину та загальний аналіз крові слід перевіряти кожні 3-6 місяців, хоча докази на користь того чи іншого режиму відсутні.

5.4.2. Кортикостероїдні препарати для лікування виразкового коліту активного

перебігу

5.4.2.1. Ефективність кортикостероїдних препаратів

Відомо лише про два плацебо-контрольовані дослідження використання традиційних кортикостероїдних препаратів при лікуванні виразкового коліту активного перебігу у амбулаторних пацієнтів,^{39,164} причому число хворих, яких необхідно лікувати, дорівнює 2 (95% довірчий інтервал 1,4–5,0).²⁸ Результати мета-аналізу підтверджують ефективність прийому традиційних глюкокортикостероїдних препаратів для досягнення ремісії при виразковому коліті у порівнянні із плацебо (відносний ризик відсутності ремісії = 0,65; 95% довірчий інтервал 0,45–0,93).²⁰ Переваги внутрішньовенного введення кортикостероїдних препаратів для лікування виразкового коліту тяжкого перебігу у госпіталізованих пацієнтів наведені у Розділі 1.2.4. Небажані ефекти та спостереження за життєво важливими функціями пацієнта аналогічні тим, які описані в Узгоджених клінічних вказівках щодо лікування хвороби Крона.^{165,166}

5.4.3. Анти-ФНП (фактор некрозу пухлин) при виразковому коліті активного перебігу

5.4.3.1. Ефективність інфліксимабу

В ході систематичного огляду Кокранівської бази даних було вивчено результати сімох рандомізованих контрольованих досліджень ефективності інфліксимабу серед пацієнтів із виразковим колітом помірного або тяжкого перебігу із резистентністю до кортикостероїдних та/або імуномодулюючих препаратів. З'ясувалося, що інфліксимаб ефективно сприяє настанню клінічної ремісії та клінічної відповіді, сприяє загоєнню слизової оболонки та зменшує ризик проведення колектомії у короткочасній перспективі.¹⁴⁸ Внутрішньовенне введення інфліксимабу (інфузії на 0, 2 та 6 тижні) більш ефективно, ніж плацебо, викликають клінічну ремісію на 8 тижні дослідження (відносний ризик 3,22, 95% довірчий інтервал 2,18–4,76). Разова інфузія інфліксимабу також більш ефективно, ніж плацебо, зменшує ризик проведення колектомії упродовж 90 днів після введення препарату (відносний ризик 0,44, 95% довірчий інтервал 0,22–0,87).⁷⁶ Опорні плацебо-контрольовані дослідження АСТ 1 та АСТ 2 довели ефективність інфліксимабу (у порівнянні з плацебо) при лікуванні амбулаторних пацієнтів із виразковим колітом активного перебігу, стійкого до одного чи декількох режимів традиційної терапії.¹⁰⁹ Дослідження АСТ 1 нараховувало 364 учасника та вивчало дію інфліксимабу у дозі 5мг/кг ваги тіла, 10мг/кг на 0, 2 та 6 тижні дослідження після чого кожної 8 тижня протягом року у порівнянні з аналогічним режимом прийому плацебо. Первинний критерій ефективності дослідження - наявність клінічної відповіді на 8 тижні дослідження ($\geq 30\%$ та зниження оцінки на 3 бали за шкалою активності перебігу захворювання Мейо, із припиненням або остаточними проявами ректальної кровотечі). Цього вдалося досягнути у 37,2% в групі плацебо, у 69,4% у групі прийому інфліксимабу у дозі 5мг/кг ваги тіла, та у 61,5% у групі прийому інфліксимабу у дозі 10 мг/кг ваги тіла, $p < 0,001$). Серед попередньо визначених вторинних критеріїв ефективності дослідження - ремісія (14,9%, 38,8% та 32,0% відповідно) та загоєння слизової оболонки (33,9%, 62,0%, та 59,0%). Майже аналогічним було дослідження АСТ 2, проведене за участю 364 пацієнтів, з яких у 26% також спостерігалася стійкість до препаратів 5-аміносаліцилової кислоти.

Частота відповіді (та ремісії) на 8 тижні були 29,3% (5,7%) у групі плацебо, 64,5% (33,9%) у групі прийому інфліксимабу у дозі 5 мг/кг, та 69,2% (27,5%) в групі прийому інфліксимабу у дозі 10 мг/кг ($p < 0,001$), у порівнянні з плацебо. Подальший аналіз результатів обох досліджень показав, що кумулятивна частота проведення колектомії до 54 тижня дослідження становила 10% у групі прийому інфліксимабу та 17% у групі плацебо ($p = 0,02$; абсолютне зниження ризику 7%).¹³⁹

5.4.3.2. Ефективність адаліумабу

Нещодавно були проведені два плацебо-контрольованих дослідження з метою вивчення ефективності адаліумабу у пацієнтів із виразковим колітом активного перебігу середнього ступеню всупереч традиційним схемам лікування (одне з досліджень - за участю пацієнтів із досвідом лікування інгібіторами фактору некрозу пухлини).^{144,167} Під час рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження порівнювалася ефективність прийому адаліумабу 160мг/80мг/40мг один раз на два тижні, прийому адаліумабу 80мг/40мг один раз на два тижні та відповідного режиму прийому плацебо; у дослідженні брали участь 390 пацієнтів із виразковим колітом активного перебігу, які раніше не отримували лікування інгібіторами фактору некрозу пухлини.¹⁴⁴ Первинної кінцевої точки дослідження - клінічна ремісія на 8 тижні дослідження - вдалося досягнути у 18,5% пацієнтів в групі прийому адаліумабу у дозі 160 мг/80 мг ($p = 0,031$ у порівнянні з плацебо), у 10% пацієнтів в групі прийому адаліумабу у дозі 80мг/40мг ($p = 0,833$ у порівнянні з плацебо), і у 9,2% пацієнтів в групі плацебо. Під час другого дослідження за участю 494 пацієнтів із стійким до лікування виразковим колітом активного перебігу (40% учасників дослідження у минулому приймали інгібітори фактору некрозу пухлини), учасників було рандомізовано в групу прийому 160мг/80мг/40мг адаліумабу один раз на два тижні або в групу плацебо.¹⁶⁷ Поєднаними первинними критеріями ефективності дослідження були співвідношення пацієнтів із (1) клінічною ремісією на 8 тижні дослідження; (2) клінічна ремісія на 52 тижні. Клінічна ремісія на 8 та 52 тижні дослідження спостерігалася у значно більшій кількості пацієнтів, які отримували адаліумаб, ніж у групі плацебо - 16,5% та 9,3% ($p = 0,02$), і 17,3% та 8,5% ($p = 0,01$), відповідно. Частота досягнення ремісії в групі прийому адаліумабу як на 8, так і на 52 тижні дослідження була вище серед пацієнтів, які раніше не отримували лікування інгібіторами фактору некрозу пухлини, ніж у пацієнтів із досвідом прийому цих препаратів (21,3% порівняно з 9,2% та 22% порівняно з 10,2% відповідно). Нарешті, в ході декількох серій випадків спостерігався позитивний ефект адаліумабу у пацієнтів із виразковим колітом активного перебігу, які раніше приймали інфліксимаб: 27% пацієнтів у короткий термін досягли клінічної ремісії.¹⁶⁸⁻¹⁷¹

Нещодавно було доведено, що голіумаб, інгібітор фактору некрозу пухлини, також сприяє настанню клінічної ремісії та загоєнню слизової оболонки. За результатами рандомізованого контрольованого дослідження ефективності голіумабу, прийом препарату на 0 та 2 тижні (400/200 мг, 200/100 мг, або плацебо, $n = 771$) достовірно сприяв досягненню клінічної ремісії (17,8% та 18,7% порівняно з 6,3% у групі плацебо, відповідно; $p < 0,0001$) та загоєнню слизової оболонки на 6 тижні (400 мг/200 мг: 45%; $p = 0,0001$; 200 мг/100 мг: 43%; $p = 0,0005$ у порівнянні із плацебо - 29%); отримані результати свідчать про здатність деяких інгібіторів фактору некрозу пухлин сприяти загоєнню слизової оболонки при виразковому коліті.¹⁷²

5.4.3.3. Резюме

Незважаючи на коректне проведення масштабних плацебо-контрольованих клінічних досліджень інфліксимабу та адаліумабу у хворих на виразковий коліт активного перебігу та отримані позитивні результати, залишається значна терапевтична ніша. Прийом інфліксимабу для індукції та підтримки ремісії сприяє досягненню ремісії, що тривала без необхідності прийому кортикостероїдних препаратів, у 21% пацієнтів на 7 місяці, а у 26% - на 12 місяці (див. Розділ 5.3.3).¹⁰⁹ Режим прийому адаліумабу один раз на два тижні у дозі 160 мг/80 мг/40 мг сприяв настанню ремісії, яка тривала без прийому кортикостероїдних препаратів, у 13,3% пацієнтів на 52 тижні дослідження.¹⁷³ Ці результати дуже важливі, оскільки Узгоджувальний документ наголошує необхідність досягнення ремісії, для підтримування якої не потрібно приймати кортикостероїдні препарати. Не виключається, що жорстко встановлені критерії ефективності та методи оцінки результатів клінічних досліджень маскують справжній клінічний вплив терапії. За результатами обсерваційного дослідження когорти в умовах реальної клінічної практики, частота клінічної відповіді сягнула за 80% як серед пацієнтів, які отримували адаліумаб, так і в групі прийому інфліксимабу, причому відмінностей у дії обох препаратів не спостерігалось.¹⁵⁰ Для отримання коректних результатів терапії важливий вибір пацієнтів та супутній прийом інших лікарських засобів. Згідно нещодавно опублікованих результатів дослідження UC-SUCCESS (Розділ 5.3.4), завчасний прийом інфліксимабу або азатіоприну у складі комбінованої терапії для лікування виразкового коліту активного перебігу у хворих, які раніше не приймали імуномодулюючих препаратів, може сприяти досягненню ремісії (яка триватиме без необхідності прийому кортикостероїдів) на 16 тижні приблизно у 40% пацієнтів.¹⁴³ Переваги супутньої терапії тіопуринами при прийомі інфліксимабу були підтверджені позитивними клінічними наслідками серед невеликої кількості пацієнтів (23 з 121) із виразковим колітом, які приймали участь у обширному дослідженні когорти.¹⁷⁴

Серед факторів, що негативно впливають на ефективність дії інфліксимабу - похилий вік при першому вливанні інфліксимабу, серопозитивна реакція на АНЦА (антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла)/серонегативна на ASCA (антитіла до сахароміцетів класу IGG),¹⁰⁴ неможливість визначення мінімального рівня інфліксимабу у крові¹⁷⁵ та генетичні особливості.¹⁷⁶ Необхідне проведення подальших досліджень для визначення відповідного контингенту пацієнтів, вивчення переваг супутньої терапії, а також будь-яких відмінностей у ефективності дії наявних наразі препаратів інгібіторів фактору некрозу пухлини.

5.4.3.4. Побічні ефекти інгібіторів фактору некрозу пухлини

Застосування інгібіторів фактору некрозу пухлини є відносно безпечним, але ці препарати слід призначати із обережністю та у відповідних цілях. Під час проведення обох досліджень АСТ¹⁰⁹ у учасників спостерігалися цілком очікувані небажані реакції, відомі з широкого досвіду лікування хвороби Крона.^{177,178} Також під час досліджень адаліумабу не спостерігалось будь-яких нових ознак небезпечної дії препарату.^{144,149,173} Втім, як і з іншими біологічними препаратами, існує ризик розвинення серйозної інфекції, демієлінізуючого захворювання та смертності внаслідок цих станів. З-поміж 484 учасників досліджень АСТ які приймали інфліксимаб з приводу виразкового коліту, пневмонія розвинулася у 8 осіб, туберкульоз - у 1 особи, гістоплазмоз (із летальним наслідком) - у 1 особи, також спостерігалися новоутворення - у 4 осіб (вірогідно які існували до початку

дослідження, але були виявлені у наглядовому періоді), та різні захворювання нервової системи (2 випадки ретробульбарного невриту, 1 випадок мультифокальної рухової невропатії); тобто частка пацієнтів, у яких розвинулися побічні ефекти від прийому препарату становила 3,5% (17 з 484). Натомість у групі плацебо лише у 1 особи було знайдено базальноклітинну карциному. Тривала медикаментозна терапія потенційно перед-ракового стану препаратами інгібіторів фактору некрозу пухлини має свої труднощі. Можна рекомендувати посилене спостереження з метою своєчасного виявлення дисплазії, хоча наразі ці рекомендації не мають достатнього обґрунтування.

5.4.4. Інші біологічні лікарські засоби

Незважаючи на велику кількість біологічних лікарських засобів, ефективність при лікуванні виразкового коліту, доведена під час клінічних досліджень належного дизайну, мають лише деякі з них.

Ведолізумаб (моноклональне антитіло до інтегрину $\alpha 4\beta 7$) - вивчався серед 181 пацієнтів із виразковим колітом помірної активності.¹⁷⁹ На 6 тижні дослідження рівень клінічної ремісії дорівнював 33% та 32% у групах прийому препарату у дозі 0,5 мг та 2 мг/кг ваги тіла відповідно, у порівнянні із 14% у групі плацебо ($p=0,03$). Під час дослідження III фази (300 мг в/в у 1 та 15 день; $n=225$ пор. з плацебо $n=149$), на 6 тижні спостерігалася клінічна ремісія у 16,9% пацієнтів із виразковим колітом в основній групі, та у 5,4% у групі плацебо, а загоєння слизової оболонки (ендоскопічна оцінка за шкалою Мейо <2) - у 41% та 25%, відповідно; це свідчить про те, що блокада хомінг ефекту та попередження міграції Т-лімфоцитів у кишківник може сприяти загоєнню слизової оболонки при виразковому коліті.¹⁸⁰ Привабливість нового препарату полягає у новітньому механізмі дії та можливості підтримування ремісії, до того ж препарат добре переноситься. Очевидно низька частота розвитку ремісії, характерна для цього та інших нещодавніх досліджень (напр., голіумабу), є результатом все більш жорсткого визначення критеріїв ефективності дослідження на досягнення ремісії.¹⁵⁹

Вісілізумаб, моноклональне антитіло до CD3 рецепторів Т-лімфоцитів, індукує апоптоз. Дослідження III фази за участю пацієнтів із стероїд-резистентним виразковим колітом не дало позитивних результатів щодо ефективності вісілізумабу у пацієнтів із виразковим колітом тяжкого перебігу, стійкого до лікування кортикостероїдними препаратами для в/в введення.¹⁸¹

Хоча вивчення *басиліксімабу*, антитіла до рецептору інтерлейкіну 2 (антиген CD25), під час відкритих досліджень його використання у пацієнтів із стероїд-резистентним виразковим колітом,¹⁸² дало певні позитивні результати, інший інгібітор CD25, даклізумаб, під час дослідження за участю 159 пацієнтів із виразковим колітом помірної активності виявився неефективним.¹⁸³

Абатасент (CTLA4-Ig: інгібітор ко-стимуляторних рецепторів) виявився неефективним у лікуванні виразкового коліту під час дослідження III фази.¹⁸⁴

Інтерферон-альфа активує протизапальні цитокіни (IL-1RA, серед інших) та пригнічує IL-13, що може мати позитивний ефект під час лікування виразкового коліту активного перебігу. Під час дослідження за участю 60 пацієнтів, рандомізованих у групи введення пегільованого інтерферону альфа або плацебо у дозі 1 мкг/кг ваги тіла, 0,5 мкг/кг ваги тіла протягом 12 тижнів, виразних відмінностей між групами не спостерігалось.¹⁸⁵ Нещодавно було опубліковано огляд методів лікування виразкового коліту із застосуванням біологічних препаратів, об'єднуючи

досвід європейських та американських клініцистів.¹⁸⁶

Тофацитиніб, інгібітор Янус-кінази 1,2 та 3, для перорального прийому, дія якого полягає у блокуванні сигнальних шляхів цитокинів із гамма-ланцюгами, включаючи інтерлейкіни 2, 4, 7, 9, 15 та 21, вивчався під час подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження II фази за участю 194 дорослих пацієнтів із виразковим колітом помірного та важкого активного перебігу.¹⁸⁷ Учасників було рандомізовано у групи перорального прийому тофацитинібу у дозі 0,5 мг, 3 мг, 10 мг або 15 мг, та в групу прийому плацебо; препарати приймалися двічі на день протягом 8 тижнів. Клінічна відповідь на 8 тижні спостерігалася у 32%, 48%, 61% та 78% пацієнтів в групах прийому тофацитинібу по 0,5 мг ($p=0,39$), 3 мг ($p=0,55$), 10 мг ($p=0,10$) та 15 мг ($p<0,001$), відповідно, у порівнянні із 42% у групі плацебо. Клінічна ремісія (≤ 2 за шкалою Мейо, всі елементи >1) на 8 тижні спостерігалася у 13%, 33%, 48% та 41% пацієнтів в групах прийому тофацитинібу по 0,5 мг ($p=0,76$), 3 мг ($p=0,01$), 10 мг ($p<0,001$) та 15 мг ($p<0,001$), відповідно, у порівнянні із 10% у групі плацебо. Спостерігалася дозозалежне підвищення холестерину ліпопротеїнів як високої, так і низької щільності. У трьох пацієнтів в групі прийому тофацитинібу абсолютна кількість нейтрофілів була меншою за 1500. Потрібні дані довготривалого спостереження щодо ефективності та безпечності прийому препарату, адже тривале застосування тофацитинібу може бути обмеженим через потенційне пригнічення імунітету та підвищення рівня ліпідів.

Коментар робочої групи: станом на 01.12.2015 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами Ведолізумаб, Висилізумаб, Басиліксімаб Даклізумаб Абатасепт в Україні не зареєстровані. Лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою Тофацитиніб застосовується в Україні відповідно до інструкції з його медичного застосування, затвердженої МОЗ України.

5.4.5. Тіопурини

5.4.5.1. Ефективність азатіоприну/меркаптопурину.

Результати мета-аналізу 30 неконтрольованих та 7 контрольованих досліджень підтверджують, що прийом препаратів тіопуринів більш ефективний, аніж плацебо, попереджують рецидиви при виразковому коліті, число лікованих пацієнтів на одного вилікованого ≈ 5 , абсолютне зниження ризику 23%.¹⁸⁸ Втім даних щодо використання тіопуринів при виразковому коліті активного перебігу небагато.¹⁸⁹ Результати коректно проведеного дослідження виразкового коліту активного перебігу, стійкого до лікування кортикостероїдними препаратами,¹⁴¹ аналізуються у Розділі 1.3.3. Пацієнтам із стероїдозалежним та стероїдорезистентним формами захворювання показана терапія із застосуванням імуномодуляторів. Успішне впровадження цього класу лікарських препаратів сприяє зменшенню необхідності проведення колектомії у пацієнтів із виразковим колітом важкого перебігу, які отримували циклоспорин з метою індукції ремісії.⁹⁰ Застосування тіопуринів у складі супутньої терапії пацієнтів, які приймають інфліксімаб для індукції або підтримання ремісії, розглядалося у Розділі 5.4.3.^{143,174} Роль тіопуринів у підтриманні ремісії розглядається у Розділі 6.2.2.

5.4.6. Метотрексат

5.4.6.1. Ефективність метотрексату

У проведених проспективних дослідженнях застосування метотрексату з метою лікування виразкового коліту брала участь обмежена кількість пацієнтів, які приймали препарат у різних дозах та у різний спосіб, отже результати цих досліджень мають суперечливий характер.¹⁹⁰⁻¹⁹²

Єдине рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, під час якого вивчалася дія перорального прийому метотрексату у дозі 12,5 мг на тиждень для лікування виразкового коліту, не виявило сприятливого ефекту препарату,¹⁹⁰ систематичний огляд Кокранівської бази даних також підтверджує, що наразі відсутня доказова база на підтвердження застосування метотрексату.¹⁹³ За результатами рандомізованого дослідження порівняння метотрексату для перорального прийому у дозі 15 мг/тиждень із меркаптопурином у дозі 1,5 мг/кг/добу та месалазином у дозі 3 г/добу серед 72 пацієнтів із стероїдо-залежністю (34 пацієнта із виразковим колітом, 30 - із хворобою Крона), частота розвитку ремісії на 30 тижні дослідження становила 79% у групі прийому меркаптопурину, 58% у групі прийому метотрексату, та 25% у групі прийому месалазину ($p < 0,05$ пор. з групою прийому меркаптопурину, клінічно незначне порушення з групою прийому метотрексату).¹⁹¹ Ретроспективний огляд також свідчить про ефективність серед пацієнтів із непереносимістю або стійкістю до тіопуринів.¹⁹⁴ Втім за відсутністю результатів рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень належного дизайну, таких як GETAID-ECCO Meteor, не можна із впевненістю говорити про застосування метотрексату як альтернативу тіопуринам при стероїдо-залежному виразковому коліті (також див. Розділ 6.3.5).

5.4.7. Інгібітори кальциневрину (циклоспорин та такролімус)

5.4.7.1. Ефективність циклоспорину

Роль циклоспорину та такролімусу у лікуванні виразкового коліту розглядається у Розділах 5.2.4, 5.2.5, 5.3.4 та 5.3.5.

5.4.7.2. Дозування та спостереження

Малі дози циклоспорину (2 мг/кг, в/в), застосовувані для індукції ремісії, значною мірою зменшують вірогідність розвитку токсичних ефектів на ранньому етапі прийому препарату. У найбільшому на сьогодні рандомізованому дослідженні циклоспорину брали участь 73 пацієнта, яких було рандомізовано до груп в/в введення циклоспорину у дозі 2 та 4 мг/кг.⁵⁵ Частота відповіді на 8 день в обох групах була майже аналогічною (86% та 84% відповідно), причому у групі, учасники якої отримували препарат у дозі 2 мг/кг, колектомію було проведено 9% пацієнтам, а у іншій групі - 13% пацієнтів. Потужність дослідження надто мала для визначення різниці між групами щодо проявів серйозних побічних ефектів, втім частота розвитку артеріальної гіпертензії була меншою у групі введення препарату в меншій дозі. Більшість побічних ефектів дії циклоспорину залежать від дози препарату. При введенні циклоспорину у дозі 2 мг/кг, середня концентрація препарату на 4 день прийому становила 24 664 нг/мл, порівняно із 34 5146 нг/мл при введенні 4 мг/кг. Відповідного цільового рівня концентрації препарату для індукції ремісії не встановлено, але у пацієнтів, які відповідають на лікування циклоспорином для

прийому усередину, мінімальний рівень концентрації препарату у цільній крові 150–250 нг/мл, визначений за допомогою радіоімунного аналізу із використанням моноклональних антитіл, загалом вважається задовільним. Існує думка про те, що дію препарату найефективніше оцінювати за піковим рівнем через 2 години після прийому у співвідношенні з фармакокінетичною площею під кривою,¹⁹⁵ а належний цільовий рівень концентрації препарату дорівнює 700 нг/мл; втім зв'язок таких даних із ефективною дією препарату при виразковому коліті не встановлений.

Такролімус має значно більш виражений ефект при застосуванні у дозі, за якої мінімальна залишкова концентрація у плазмі крові становить 10-15 нг/мл.⁹³ Початкова доза препарату (для прийому усередину) у цьому дослідженні за участю 60 пацієнтів із виразковим колітом, стійким до лікування кортикостероїдами, дорівнювала 0,05 мг/кг/добу, яку щодоби (за 24 години) підвищували з метою досягнення вищезазначеного показника залишкової концентрації. Серед пацієнтів, які досягли необхідної залишкової концентрації, 13 осіб (68%) відповіли на лікування на 2 тижні, порівняно із 8 особами (38%) із меншим рівнем залишкової концентрації, та із 2 особами (10%) в групі плацебо. Втім повної відповіді не спостерігалось у жодного з учасників дослідження. Відповідь на прийом коректно підібраних доз такролімусу може залежати від наявності специфічних одонуклеотидних поліморфізмів у гені АСВ1.¹⁹⁶

5.4.7.3. Побічна дія інгібіторів кальциневрину.

Найчастіше зустрічаються підвищений артеріальний тиск, парестезії, тремор кінцівок та головний біль. Приблизно у половини пацієнтів спостерігаються гіпомагніємія, порушення ниркових функцій або розлади шлунково-кишкового тракту⁹³. Слід уникати в/в введення циклоспорину пацієнтам із низьким рівнем холестерину або магнію у плазмі крові через підвищений ризик розвитку побічних ефектів з боку нервової системи у цієї категорії пацієнтів. Прийом такролімусу може призвести до розвитку цукрового діабету. Головною проблемою залишається виникнення опортуністичних інфекцій: у серії випадків лікування із застосуванням циклоспорину в одному з відомих спеціалізованих медичних закладів (1 через пневмонію, спричинену *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*), і 2 - через пневмонію, спричинену *Aspergillus fumigatus*) загинули 3 з 86 пацієнтів (3,5%).¹⁹⁷ Опортуністичні інфекції та роль хіміопрофілактики інфекційних захворювань розглядаються у іншому Узгоджувальному документі ЕССО.⁶⁰

5.4.8. Альтернативні методи лікування невизначеної ефективності

5.4.8.1. Антибіотики

Головна ціль застосування антибіотиків у випадку виразкового коліту активного перебігу полягає у лікуванні супутніх кишкових інфекцій, спричинених *Cl. difficile*.⁶¹⁻⁶³ Допоміжна терапія антибіотиками під час прийому кортикостероїдів не впливає на наслідки коліту тяжкого перебігу (Розділ 5.2.4,^{72-74,198-200}). За результатами рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження за участю 210 пацієнтів, комбінований прийом амоксициліну 1500 мг/добу, тетрацикліну 1500 мг/добу та метронідазолу 750 мг/добу протягом двох тижнів викликав клінічну відповідь на 3 місяці дослідження і 44,8% пацієнтів, порівняно із 22,8% у групі плацебо ($p=0,0011$).²⁰¹ В рамках мета-аналізу щодо ефективності антибіотиків у пацієнтів із виразковим колітом активного перебігу під час плацебо-контрольованих досліджень у

паралельних групах вивчалися результати 9 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 662 пацієнтів.²⁰²

Спостерігалася статистично достовірна сприятлива дія антибіотиків при індукуванні ремісії (відносний ризик виразкового коліту без ремісії=0,64; 95% довірчий інтервал=0,43–0,96). Втім характеристики вибірки були дещо неоднорідними (I²=69%), а антибіотики, дія яких оцінювалась, призначалися як у моно- так і у складі комбінованої терапії. Автори дійшли висновку, що терапія антибіотиками може викликати ремісію у хворих на виразковий коліт активного перебігу, але велика кількість досліджуваних препаратів не дозволяє із точністю інтерпретувати дані досліджень.

5.4.8.2. Гельмінти.

Епідеміологічні спостереження щодо гельмінтозних інфекцій та виразкового коліту, а також експериментальні дані щодо сприятливої дії деяких паразитичних черв'яків на перебіг імунобумовлених форм коліту дали поштовх для проведення терапевтичних досліджень дії яєць свинячого волосоголовця (*Trichuris suis*). Під час рандомізованого дослідження за участю 54 пацієнтів із виразковим колітом легкого та помірного активного перебігу, 3 з 30 пацієнтів, які приймали яйця *Trichuris suis* (2500 одиниць раз на два тижні протягом 12 тижнів), досягли ремісії, у порівнянні з 1 з 24 пацієнтів у групі плацебо (р клінічно незначне), а відповідь на лікування спостерігалася у 43% та 17% пацієнтів, відповідно (р=0,04).²⁰³ Втім слід визначити оптимальну дозу, інтервал прийому та тривалість лікування, а також підтвердити результати під час більш масштабного дослідження.

5.4.8.3. Гепарин.

Окрім антикоагуляційної дії, гепарин також сприяє відновленню та нормалізації епітелію. Втім з двох контрольованих досліджень нефракціонованого гепарину, за участю невеликої кількості пацієнтів, та трьох досліджень низькомолекулярного гепарину, за участю 100 пацієнтів, сприятлива дія гепарину при лікуванні виразкового коліту активного перебігу була доведена лише результатами дослідження із найменшою кількістю учасників.²⁰⁴ Новітня система адресної доставки низькомолекулярного гепарину із використанням багатоматричної форми є ефективною та безпечною у використанні, що підтверджено результатами відкритого дослідження за участю невеликої кількості пацієнтів,²⁰⁵ втім терапевтичний ефект має бути доведений під час проведення масштабних контрольованих досліджень.

5.4.8.4. Лейкоцитоферез

Під час лейкоцитоферезу відбувається екстракорпоральне відділення лейкоцитів із крові шляхом пасажу крові через абсорбтивну систему із застосуванням ацетатцелюлозних гранул (Adacolumn®, Otsuka Pharmaceuticals) або поліестерних волоконних фільтрів (Cellsorba®, Asahi Medical Company). Ацетатцелюлозні гранули затримують 65% нейтрофілів, 55% моноцитів та 2% лімфоцитів при проходженні крові через систему; поліестерний волоконний фільтр не лише затримує до 100% нейтрофілів і моноцитів, а й 20-60% лімфоцитів. Сеанс лейкоцитоферезу триває близько 1 години, за цей час через систему проходить 2-3 літри крові, яка береться із вени на одній руці пацієнта та після фільтрації повертається у циркуляцію через канюлю у вені на іншій руці. Курс лікування складає 5-10 сеансів із інтервалом 1-2 тижня. Результати деяких обсерваційних та рандомізованих досліджень²⁰⁶⁻²¹³ та двох

рандомізованих досліджень незвичного дизайну, під час яких порівнювали дію лейкоцитаферезу із преднізолоном²¹² у порівнянні із не справжньою системою²¹¹ свідчать про наявність сприятливої дії лейкоцитаферезу.

Втім за результатами клінічного дослідження належного дизайну за участю 168 пацієнтів із виразковим колітом, існування ефективності справжньої системи лейкоцитоферезу у порівнянні із не справжньою, не було доведено.²¹⁰ Після проведеного подальшого систематичного огляду можна зробити висновок, що, хоча у деяких групах пацієнтів метод лейкоцитоферезу може бути ефективним, неможливо провести точний мета-аналіз результатів інших досліджень через їх методологічні похибки.²¹⁴ Втім метод лейкоцитоферезу є дуже поширеним у Японії. Витрати на проведення лейкоцитоферезу обмежують сферу його застосування, однак майбутнє застосування цього методу у Європі значною мірою залежить від результатів контрольованих досліджень.

5.4.8.5. *Терапія із використанням пробіотиків*

Схеми лікування виразкового коліту із застосуванням яєць свинячого волосоголовця (*Trichuris suis*), пекарських дріжджів (*Saccharomyces boulardii*) або біфідобактерій (*Bifidobacteria*) не мають під собою належної доказової бази [EL5, RG D]. Переважна більшість досліджень використання пробіотиків при виразковому коліті мала на меті вивчення їх ефективності для підтримування ремісії.²¹⁵ Систематичний огляд Кокранівської бази даних, зокрема результатів досліджень терапевтичної ефективності прийому пробіотиків з метою індукції ремісії у пацієнтів із виразковим колітом активного перебігу, не дав позитивних результатів, які б свідчили про перевагу пробіотиків у порівнянні з плацебо.²¹⁶ Втім нещодавні результати плацебо-контрольованого дослідження пробіотику нового типу - VSL#3 - за участю 144 пацієнтів із виразковим колітом легкого та помірного перебігу із схильністю до рецидивів незважаючи на прийом месалазину та/або імуносупресорних препаратів, свідчать про достовірно більшу частку пацієнтів із клінічною відповіддю під час прийому VSL#3 у порівнянні з плацебо.²¹⁷

5.4.8.6. *Інші види комплементарної (нетрадиційної) терапії*

Ефективність методів комплементарної терапії вивчалася переважно серед невеликих груп пацієнтів або країнах, де підтвердження переваг певного виду терапії за допомогою досліджень «золотого стандарту» не є загальноприйнятною практикою. Через розмір вибірки дослідження, дизайн, супутнє лікування та неможливість перевезення деяких використаних препаратів, наступні методи і лікувальні засоби не рекомендовані для лікування виразкового коліту у активній стадії, або з метою підтримування стадії ремісії: акупунктура,²¹⁸⁻²²⁰ камедь босвелії (*Boswellia serrate*, індійський ладан),^{221,222} пророслий ячмінь (харчова добавка),²²³⁻²²⁶ гель алое вера²²⁷ та інші лікувальні засоби рослинного походження.²²⁸ За результатами подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження за участю 89 пацієнтів, спостерігалася певна сприятлива дія куркуміну (2 г один раз на день протягом 6 місяців, як додаток до препаратів аміносаліцилової кислоти) під час підтримуючої терапії.²²⁹ Такі дані потребують підтвердження та свідчать про те, що під час вивчення ефективності допоміжних засобів слід дотримуватись таких самих жорстких критеріїв проведення клінічних досліджень, що й при вивченні традиційних лікарських засобів.²³⁰ За допомогою тваринних моделей було отримано дані щодо властивостей андрографіса мітелкуватого (*Andrographis paniculata*) попереджувати розвиток коліту. Під час

нещодавно проведеного дослідження серед пацієнтів із виразковим колітом легкого та помірного перебігу у активній стадії порівнювали ефективність андрографісу мітелкуватого (HMPL-004), трав'янистої рослини, традиційно застосованої у китайській медицині, із ефективністю прийому месалазину повільного вивільнення у дозі 4500 мг/добу.²³¹ Під час цього дослідження 120 пацієнтів у 5 медичних закладах на території Китаю було рандомізовано на групи. Достовірної різниці між обома досліджуваними групами виявлено не було, що свідчить про існування лікувального ефекту андрографіса мітелкуватого. Втім, дослідження мало пілотний характер, та не було достатньо потужним для доведення не меншої ефективності рослинного засобу. HMPL-004 це спиртовий екстракт, головними відомими компонентами якого є дитерпеновий лактон; втім різні партії засобу можуть мати відмінності у складі. Діючий компонент препарату невідомий, тому стандартизувати склад препарату важко. Дослідження проводилося на території Китаю, отже відсутні дані щодо вивчення препарату серед представників білої європеїдної раси. Втім, як зазначено вище, перед тим, як робити подальші висновки, слід перевірити та підтвердити результати дослідження.

5.5. Завершення лікування захворювання активного перебігу та підготовка до стадії ремісії

За відповіддю пацієнта на лікування, проведене з метою індукції ремісії, слід спостерігати декілька тижнів. За наявності ефекту від лікування, пацієнт має продовжувати додержуватись схеми до досягнення симптоматичної ремісії або до припинення подальшого покращення симптомів. Прийнятним наслідком терапії вважається лише настання ремісії, яка триває без необхідності прийому кортикостероїдів; в іншому випадку, а також за необхідності прийому імуномодуючих або біологічних препаратів, терапія вважається невдалою. Рекомендується розпочати підтримувальну терапію одразу після успішного медикаментозного лікування захворювання у активній стадії. У разі рецидиву під час підтримувальної терапії слід розпочати відповідне лікування з метою індукції ремісії після гострого нападу захворювання.

6. Підтримання ремісії

6.1 Загальні відомості

6.1.1. Дизайн досліджень схем підтримуючої терапії

У переважної більшості досліджень схем підтримуючої терапії брали участь пацієнти із виразковим колітом у клінічній та ендоскопічній стадії ремісії. Зазвичай під час проведення таких досліджень вживання кортикостероїдів не дозволяється. Критерій ефективності дослідження - відсутність рецидиву (або зрив клінічної ремісії) протягом 6 або 12 місяців.² Клінічний рецидив визначається як підвищення частоти випорожнень та ендоскопічно підтверджене відновлення ректальної кровотечі (Розділ 1.2.6). Це не єдиний метод оцінки ефективності підтримуючої терапії, наприклад, під час більш нещодавніх досліджень одночасно визначали ефективність як індукційної, так і подальшої підтримуючої терапії (АСТ дослідження інфліксімабу¹⁰⁹). За цим методом, первинний критерій ефективності дослідження був визначений як клінічна відповідь на 8 тижні, а за вторинний було прийнято

ефективність підтримуючої терапії (Розділ 6.2.3). Втім найважливішим для пацієнтів критерієм є клінічна ремісія із повною відмовою від прийому кортикостероїдних препаратів серед пацієнтів, які приймали їх на початку. Незважаючи на це, у різних дослідженнях застосовують різні визначення ремісії, що значно ускладнює порівняння результатів досліджень.¹⁵⁹

Положення ЕССО 6А

Підтримуюча терапія при виразковому коліті має сприяти тривалій ремісії за клінічними [EL1, RG A] та ендоскопічними критеріями [EL2, RG B], без необхідності прийому кортикостероїдних препаратів.

6.1.2. Картина перебігу захворювання

У більшій половини хворих на виразковий коліт рецидив настає протягом 1 року після початку захворювання. Під час клінічних досліджень підтримування ремісії у пацієнтів із клінічною ремісією на початковому рівні, частота виникнення рецидиву у групі плацебо протягом 6 місяців становила від 29% до 43%, та 38%-76% протягом 12 місяців.^{2,9,232} В ході популяційного дослідження, проведеного в окрузі Копегаген,²³³ були отримані відомості щодо клінічних наслідків перших 5 років після діагностування виразкового коліту у 1575 пацієнтів. Це дослідження охоплювало період з 1962 по 2005 рік. Частка пацієнтів із «млявим» (відсутність рецидиву протягом 5 років після встановлення діагнозу) перебігом захворювання у останні роки дорівнювала 13%, у той час як у 74% пацієнтів спостерігався «помірний» (два або більше рецидиви протягом перших 5 років, але не щороку), а у 13% - «агресивний» (перехід захворювання у активну стадію принаймні один раз на рік протягом перших 5 років) перебіг захворювання. Тут треба наголосити на дещо неточному використанні терміну «помірний» по відношенню до загального характеру перебігу захворювання, оскільки радше цим терміном позначають активність перебігу захворювання у короткий проміжок часу (Розділи 11.2, 3.2.1). Окрім того, використання п'ятирічного періоду для розподілу на групи по характеру захворювання є непрактичним з позицій звичної практики, хоча доцільне з епідеміологічної точки зору. Перевага надається альтернативним визначенням рецидивування - нечасте (≤ 1 разу на рік), часте (≥ 2 рецидивів на рік) або постійне рецидивування (стійкі симптоми виразкового коліту активного перебігу, без переходу у стадію ремісії).⁴⁴

6.1.3. Залежність довготривалих наслідків від визначення ремісії

Цілком ймовірно, що відсутність стандартного визначення поняття ремісії сприяє замкнутому колу субоптимального лікування виразкового коліту.¹⁵⁹ Довготривалі прогностичні дослідження свідчать про низький рівень ремісії (<50% пацієнтів), отже потрібні нові та більш ефективні (або більш ефективно використання вже відомих методів) методи лікування. Лише зараз становиться очевидним, що більш жорсткі критерії визначення ремісії (клінічної та ендоскопічно підтвердженої) пов'язані із тривалішим періодом ремісії. Наприклад, під час ретроспективного аналізу до результатів досліджень АСТ 1 та АСТ 2 застосовувався критерій у 0 балів за ендоскопічним індексом (що означає повне загоєння слизової оболонки), внаслідок чого було встановлено, що у пацієнтів із загоєнням слизової оболонки на 8 тижні

ймовірність виникнення ремісії на 30 тижні лікування інфліксімабом була у 4 рази вище.²³⁴ Результати цілком очікувані, втім, вимагають підтвердження у випадку змін у клінічній практиці. Більш висока ймовірність тривання ремісії більше одного року мали ті з пацієнтів, стан яких після індукційної терапії оцінювали за шкалою із урахуванням як ендоскопічних, так і клінічних ознак, на відміну від пацієнтів, стан яких оцінювали за шкалою без урахування ендоскопічних ознак.^{235,236} Розробка та модифікація індексу UC-DAI внаслідок деталізації одного з компонентів Сазерлендського індексу (англ. Sutherland Index), а саме контактної кровоточивості слизової оболонки, значно вплинула на показники тривалості стадії ремісії під час проспективних клінічних досліджень. За використання модифікованого індексу UC-DAI, більше 60% пацієнтів, які приймали багатоматричну форму месалазину, досягали та знаходилися у стадії ремісії на 4 місяці дослідження та після одного року контрольного спостереження.^{237,36}

Положення ЕССО 6В

Усім пацієнтам рекомендоване лікування із метою підтримання ремісії [EL1a, RG A]. Періодичне лікування дозволене серед пацієнтів із обмеженою поширеністю захворювання [EL5, RG D].

6.1.4. Фактори ризику виникнення рецидиву

Фактори ризику виникнення рецидиву у пацієнтів із виразковим колітом у неактивній стадії вивчалися під час обмеженої кількості досліджень.²³⁸⁻²⁴² Результати одного з досліджень за участю 92 пацієнтів показали, що менша тривалість поточної ремісії та вища частота рецидивування свідчать про неминучість наступного рецидиву.²³⁸ Під час іншого дослідження за участю 64 пацієнтів було визначено незалежні змінні, пов'язані із підвищеним ризиком рецидиву: частота попередніх рецидивів, позакишкові прояви та дієта із низьким вмістом клітковини.²³⁹ Ще одне дослідження за участю 74 пацієнтів, під час якого вивчались біомаркери та клінічні показники, визначило інші незалежні фактори розвитку рецидиву: молодший вік пацієнтів, велика кількість попередніх рецидивів (у жінок), та наявність ознак базального плазмацитозу у біопсійних зразках, взятих з прямої кишки.²⁴⁰ Це дослідження не підтвердило висновок, зроблений під час двох попередніх досліджень вивчення гістологічних особливостей зразків слизової оболонки, про збільшення частоти розвитку рецидивів у два рази серед пацієнтів із стійким запаленням активної стадії (наявність поліморфноядерних лейкоцитів у слизовій оболонці прямої кишки).^{243,244}

Під час декількох досліджень^{241,242,245} вивчався вплив подій життя пацієнта на виникнення рецидиву виразкового коліту, отримані результати мали суперечливий характер. Під час найоптимальнішого на сьогоднішній день проспективного дослідження подібного напрямку проводилося спостереження за 704 пацієнтами із реєстру пацієнтів Університету Манітоби, хворими на різноманітні запальні захворювання кишечника (38% мали виразковий коліт) у стадії ремісії; учасники дослідження мали заповнювати анкети один раз на три місяці протягом одного року.²⁴⁶ Згідно результатів багатофакторного аналізу, підвищений ризик рецидиву пов'язується не з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів, антибіотиків або розвитком інфекції, а зі стресом (відношення ризиків²⁴⁶; 95% довірчий інтервал 1.56–3,89), в тому числі суб'єктивним, негативними емоціями, будь-якими важливими

подіями життя, що викликають емоційний стрес, а також із подружнім станом (у самотніх людей ризик рецидиву вищий). Додержання режиму прийому ліків залишається головною причиною виникнення рецидиву, оскільки серед 99 пацієнтів, які забирали менше 80% рецептів на отримання месалазину для підтримування ремісії, ризик виникнення рецидиву був у 5 разів вищий (відношення шансів 5,5, 95% довірчий інтервал 2,3–13,0).²⁴⁷

Положення ЕССО 6F

Схему для підтримування ремісії у пацієнтів із виразковим колітом обирають згідно ступеня поширеності захворювання [EL1b, RG B], характеристик перебігу захворювання (частота загострень) [EL5, RG D], ефективності попередньої підтримувальної терапії [EL5, RG D], тяжкості перебігу захворювання під час останнього загострення [EL5, RG D], схеми терапії для індукції ремісії після останнього нападу захворювання [EL5, RG D], безпеки препаратів для підтримувальної терапії [EL1b, RG B], необхідності попередження розвитку злякисних новоутворень [EL2a, RG B].

У пацієнтів із залежністю від кортикостероїдних препаратів спостерігаються інші наслідки виразкового коліту, аніж у решті популяції. Під час популяційного дослідження, проведеного у окрузі Олмстед, штат Міннесота, США, був проведений аналіз наслідків виразкового коліту через рік після закінчення першого курсу прийому кортикостероїдних препаратів учасниками дослідження (усього 183 особи), діагноз яким було встановлено між 1970 та 1993 роками.²⁴⁸ Серед 63 з 183 пацієнтів, які приймали кортикостероїдні препарати, у 49% спостерігалася затримка відповіді на лікування, у 22% спостерігалася залежність від прийому кортикостероїдів, і 29% пацієнтів було проведено колектомію; але азатіоприн та меркаптопурин приймали лише 3 з 183 пацієнтів (див. також Розділ 5.4.2).

Проведення колектомії, як головний наслідок захворювання, залежить як від загоєння слизової оболонки, так і від характеру попереднього гострого епізоду виразкового коліту. Під час популяційного дослідження у південно-східному регіоні Норвегії велося контрольне спостереження за 519 пацієнтами, 423 з яких залишалися до кінця 10-річного періоду спостереження. 53 учасники дослідження померли, а із 43-а учасниками було втрачено контакт. Сумарна частота проведення колектомії після 10 років дорівнювала 9,8% (95% ДІ 7,4–12,4%). До факторів, що майже втричі підвищували ризик проведення колектомії у майбутньому, відносили первинні прояви поширеного коліту або гострого коліту тяжкого перебігу (відношення ризиків 3,57, 95% ДІ 1,60–7,96), у той час як вік ≥ 50 років на момент встановлення діагнозу утричі знижував ризик (відношення ризиків 0,28, 95% ДІ 0,12–0,65). Рецидиви спостерігалися у 83% пацієнтів, але у половини з них (48%) протягом останніх 5 років рецидивів не відбувалося.

Загоєння слизової оболонки через 12 місяців після встановлення діагнозу пов'язувалося із меншою частотою проведення колектомії (2% у порівнянні із 8% випадків без загоєння слизової оболонки, $p=0,02$).²⁴⁹ Під час двох досліджень було доведено, що госпіталізація є основним фактором, від якого залежить ймовірність проведення колектомії.^{250,251} Під час дослідження когорти з 750 осіб у Оксфорді, у 186 пацієнтів спостерігався щонайменше один епізод гострого коліту тяжкого перебігу. Загальна частота проведення колектомії дорівнювала 12,4% (93 з 750 учасників), при чому у групі пацієнтів із одним або декількома епізодами гострого коліту тяжкого

перебігу колектомію було проведено 74 з 186 пацієнтів (39,8%), у той час як в групі амбулаторних пацієнтів цей показник дорівнював 3,4% (19 з 564).²¹⁵

6.2. Лікувальні препарати для підтримання ремісії

Питання дії, дозування, побічних ефектів та спостереження при застосуванні аміносаліцилатів, кортикостероїдних препаратів, тіопуринів та інфліксімабу розглянуто у розділі «Активна стадія захворювання».

До варіантів поетапного підвищення ефективності підтримувальної терапії відносять поступове підвищення дози препаратів аміносаліцилової кислоти для перорального прийому або ректального застосування [EL1, RG A], прийом азатіоприну/меркаптопурина [EL2, RG B] або інфліксімабу/інгібіторів фактору некрозу пухлини [EL1, RG A]. Для досягнення швидкої відповіді на лікування можливе нетривале використання кортикостероїдних препаратів системної або місцевої дії [EL1, RG A].

6.2.1. Аміносаліцилати

Положення ECCO 6D

До підтримуючої терапії першої лінії у пацієнтів із клінічною відповіддю на прийом месалазину або кортикостероїдних препаратів (перорального прийому чи місцевого застосування), відноситься препарат 5-аміносаліцилової кислоти (месалазин) для прийому усередину [EL1a, RG A]. Препаратом для терапії першої лінії у пацієнтів із проктитом, та альтернативним препаратом для лікування лівобічного коліту, є месалазин для ректального застосування [EL1a, RG A]. Комбінаторний пероральний прийом месалазину та його місцевого (ректального) застосування належить до підтримуючої терапії другої лінії [EL1b, RG B].

6.2.1.1. Препарати 5-АСК для перорального прийому.

За останніми результатами мета-аналізу Кокранівської бази даних, відношення шансів по методу Пето, розраховане для зриву клінічно або ендоскопічно вираженої ремісії (закінчення прийому препарату і рецидив) під час прийому месалазину у порівнянні із плацебо, дорівнювало 0,47 (95% ДІ 0,36–0,62), число лікованих хворих на одноговилікованого = 6,252. Була проведена велика кількість рандомізованих контрольованих досліджень з метою визначення ефективності препаратів 5-аміносаліцилової кислоти для перорального прийому для підтримання ремісії-включаючи сульфосалазин, різні препарати із вмістом месалазину та олсалазину.^{34,236,237,253–262}

6.2.1.2. Препарати 5-АСК для ректального застосування.

Під час декількох рандомізованих контрольованих досліджень підтримуючої терапії при дистальному виразковому коліті порівнювалась дія різних препаратів месалазину для ректального застосування та режимів прийому із плацебо.^{263–268} На момент 12 місяців зрив клінічної або ендоскопічної ремісії у досліджувальних групах дорівнював від 20% до 48%, у порівнянні із 47%-89% у групі плацебо. У всіх дослідженнях, крім одного, різниця у показниках зриву ремісії у основній та контрольній групах була статистично значущою. Під час дослідження, результати якого не свідчать про ефективність дії супозиторіїв із месалазином,²⁶⁴ учасники

застосовували препарат тричі на тиждень; різниця між обома групами була статистично значущою на момент 3, 6 та 9 місяців дослідження, але не на момент 12 місяців. Під час інших досліджень було доведено ефективність месалазину для ректального застосування при періодичному застосуванні, як за режиму монотерапії, так і у комбінації із месалазином для прийому усередину. Результати проведеного мета-аналізу із урахуванням цих двох досліджень свідчать про більшу ефективність месалазину для ректального застосування у якості підтримуючої терапії на момент 12 місяців після закінчення курсу лікування у порівнянні із плацебо (відношення шансів 16,2; 95% ДІ 4,7–55,9).²⁶⁹

6.2.1.3. Комбінована терапія препаратами 5-аміносаліцилової кислоти для перорального прийому та місцевого застосування

Під час двох рандомізованих контрольованих досліджень режимів підтримання ремісії порівнювалася ефективність монотерапії месалазином для перорального прийому із комбінованою терапією месалазином для перорального прийому із періодичним застосуванням клізм із месалазином. У групі комбінованої терапії спостерігалися вищі показники досягнення ремісії.^{266,270}

Отже месалазин для перорального прийому або місцевого (ректального) застосування очевидно більш ефективно, ніж плацебо, підтримує стадію ремісії у пацієнтів із виразковим колітом. Отримані дані говорять про еквівалентну або дещо більш ефективну дію препаратів месалазину для ректального застосування при дистальному виразковому коліті у порівнянні із препаратами для прийому усередину. Більш виражений ефект може дати комбінована терапія перорального прийому месалазину та періодичного ректального його застосування. Незважаючи на заяви дослідників щодо позитивного сприйняття довготривалого застосування лікарських засобів місцевої дії з боку пацієнтів, результати поштового опитування на території Великобританії показали, що 80% пацієнтів віддають перевагу пероральному прийому ліків.²⁷¹ Втім за свідченнями учасників іншого дослідження, проведеного на території Іспанії, застосування супозиторіїв месалазину протягом одного або більше років вважається комфортним режимом лікування, а також добре переноситься пацієнтами.²⁷² Пацієнт має приймати участь у виборі схеми лікування. Додавання в схему терапії засобів для ректального застосування до перорального прийому месалазину доцільне у пацієнтів, у яких стався рецидив під час монотерапії месалазином для прийому усередину; втім перед призначенням препарату місцевої дії слід звернути увагу, чи дотримувався пацієнт первинної схеми лікування.

Положення ЕССО 6Е

Мінімальна ефективна доза 5-АСК для перорального прийому дорівнює 1,2 г/на добу [EL1a, RG A]. Для підтримування ремісії достатньо 3 г 5-АСК для ректального застосування на тиждень. Дозування може бути підібране із урахуванням ефективності та особливих потреб пацієнта, а у деяких випадках буде доцільним підвищення дози 5-АСК системної дії та додаткове призначення 5-АСК для місцевого застосування [EL5, RG D]. Доведено, що разовий прийом 5-АСК має як мінімум аналогічну ефективність у порівнянні із прийомом препарату двічі або тричі на добу, та не супроводжується виникненням більшої кількості побічних ефектів [EL1a, RG A]. Хоча сульфосалазин має аналогічну або дещо більшу ефективність аніж інші препарати 5-АСК [EL1a, RG A], перевага надається їх використанню через менший рівень токсичності. Ефективними є усі наразі відомі

препарати 5-АСК для перорального прийому [EL1a, RG A]. Вагомих доказів щодо переваг використання будь-якого конкретного препарату 5-АСК з метою підтримання ремісії на даний час не існує [EL1a, RG A].

6.2.1.4. Дозозалежний ефект

Існування дозозалежного ефекту від прийому месалазину в дозах, вищих за 0,8 г/добу для підтримання ремісії, не підтверджено. За результатами дослідження, проведеного на території Італії, частота рецидивів після одного року прийому месалазину у дозі 1,2 г не відрізняється від показників у групі прийому препарату у дозі 2,4 г/добу.²³⁵ У пацієнтів групи прийому підвищеної дози препарату спостерігалася довша тривалість стадії ремісії, аніж у пацієнтів іншої групи (середня тривалість ремісії 175 днів порівняно із 129 днями, $p < 0,001$), але клінічна значущість може викликати сумніви. Втім у випадку пацієнтів із поширеним виразковим колітом, сприятлива дія підвищеної дози препарату була більш вираженою (143 дні порівняно із 47, $p > 0,005$). Аналіз результатів серед пацієнтів, які досягли ремісії на момент дослідження «12 місяців», після стратифікації за частотою рецидивування (>3 рецидивів на рік) показав, що у групі прийому месалазину у дозі 2,4 г/добу у більшості пацієнтів спостерігалися <3 випадків рецидивів на рік, аніж у групі прийому препарату у дозі 1,2 г/добу (75% та 33%, відповідно). Втім слід із обережністю інтерпретувати результати цього ретроспективного аналізу.²⁷³ Інше дослідження також підтвердило існування певної сприятливої дії підвищених доз Пентаси (3 г/добу) у порівнянні із 1,5 г/добу ($p = 0,051$).²⁷⁴ Аналогічно результатам інших досліджень підвищених доз месалазину, збільшення частоти виникнення побічних ефектів не спостерігалася. Цілком можливо, що деякі категорії пацієнтів потребують підвищених доз месалазину для перорального прийому, наприклад пацієнти, які приймали підвищені дози препарату для індукції ремісії, або пацієнти із схильністю до рецидивування, але наразі нема достатніх доказів на підтримку цієї гіпотези.²⁷⁵ Так само відсутні докази на підтвердження існування дозозалежності при застосуванні месалазину місцевої дії для підтримання ремісії при дистальному виразковому коліті, і терапія не має перевищувати 1г/добу.

Варіанти режимів дозування різних препаратів месалазину вивчалися під час низки досліджень.^{236,237,261,262} Усі без винятку результати цих досліджень свідчать, що разовий прийом месалазину має як мінімум аналогічну ефективність у порівнянні із прийомом препарату двічі або тричі на добу. Порівнянні показники ефективності одноразового та багаторазового прийому препарату під час підтримуючої терапії при виразковому коліті із застосуванням препаратів месалазину різного складу свідчать про те, що подібний ефект притаманний саме діючій речовині (5-аміносаліцилової кислоти), а не складовим препаратів. Цікаво, що, за результатами цих досліджень, разовий прийом месалазину не пов'язаний із підвищенням частоти виникнення побічних ефектів. У підсумку, разовий прийом препаратів 5-аміносаліцилової кислоти є схемою вибору для підтримування ремісії у пацієнтів із виразковим колітом; разовий прийом підвищує рівень комфортності пацієнта та сприяє дотримання ним схеми лікування.

6.2.1.5. Порівняльний аналіз препаратів 5-АСК для перорального прийому

Під час проведення мета-аналізу результатів досліджень дії сульфосалазину у порівнянні із іншими препаратами 5-аміносаліцилової кислоти, наявних у Кокранівській базі даних²⁵² було розраховане відношення шансів зриву клінічної або

ендоскопічної ремісії (внаслідок відміни препарату та настання рецидиву).^{235–237,260,274,276–284,259,236,237,261}

Відношення шансів дорівнювало 1,29 (95% ДІ 1,05–1,57), що, у поєднанні із негативним значенням числа лікованих пацієнтів на одного вилікованого, свідчило про більшу терапевтичну ефективність сульфасалазину. Сульфасалазин та месалазин мають схожі профілі небажаних явищ (відношення шансів 1,16, 95% ДІ 0,62–2,16, та відношення шансів 1,31, 95% ДІ 0,86–1,99, відповідно). Втім не виключено, що результати досліджень дії месалазину у порівнянні із дією сульфасалазину необ'єктивні на користь останнього, оскільки у більшості з досліджень приймали участь пацієнти із резистентністю до сульфасалазину, внаслідок чого могла спостерігатись обмежена кількість небажаних явищ, пов'язаних із прийомом сульфасалазину.

Інші дослідники мали на меті вивчити питання впливу лікарських форм препаратів месалазину на ефективність застосування при підтримуючій терапії. Результати дослідження під керівництвом Іто та співавтр. (Ito et al.)¹⁷ не показали відмінностей у дії препаратів 5-аміносаліцилової кислоти із рН-залежним вивільненням порівняно із препаратами уповільненого вивільнення. За результатами дослідження під керівництвом Прантера та співавтор. (Prantera et al.), ефективність багатоматричної форми месалазину при прийомі 2,4 г один раз на добу з метою підтримування ремісії при виразковому коліті була аналогічною до ефективності Асаколу®.²⁵⁹

6.2.1.6. Дотримання режиму лікування препаратами месалазину

Дотримання режиму лікування є основним фактором успіху підтримувальної терапії у пацієнтів із виразковим колітом. Із 94 амбулаторних пацієнтів із виразковим колітом у стадії клінічної ремісії, які приймали месалазин упродовж щонайменше 6 місяців, лише 40% дотримувались режиму прийому препарату; середня кількість медикаментів, отриманих пацієнтами, становила 71% (8%–130%) від належної кількості.²⁸⁵ Результати логістичної регресії свідчать про вищий ризик недотримання режиму прийому препарату у пацієнтів чоловічої статі, а також у тих пацієнтів, яким, згідно анамнезу, препарат призначався чотири та більше раз. На дотримання режиму терапії позитивно впливали наступні фактори: подружній стан, поширений патологічний процес, або проведення ендоскопічного дослідження протягом останніх двох років. Під час пілотного дослідження пацієнтів було рандомізовано у групу разового прийому месалазину та групу довільного (два-три рази на день) прийому месалазину з метою підтримання стадії ремісії.²⁸⁶ Після 6 місяців пацієнти першої групи були більш задоволені режимом прийому препарату та краще дотримувались режиму лікування, аніж пацієнти у групі довільного прийому препарату (90% порівняно із 76%; $p=0,07$). Автори дослідження дійшли висновку, що разовий пероральний прийом препаратів 5-аміносаліцилової кислоти є більш вдалим терапевтичним вибором, який забезпечує аналогічну ефективність та сприяє дотриманню режиму лікування. Результати дослідження у сліпому для дослідника режимі за участю 363 пацієнтів, рандомізованих у групи прийому препарату Пентаса 2 г один раз на день або 1 г два рази на день, свідчать про кращі (на 12%) показники розвитку ремісії на момент дослідження 1 рік у групі разового прийому препарату (73,8% та 63,6% відповідно).²³⁶ Анкетування учасників дослідження показало, що разовий прийом препарату є більш прийнятним для пацієнтів ($p<0,001$) та сприяє кращому дотриманню терапевтичних рекомендацій ($p<0,05$). Порівняні показники

ефективності одноразового та багаторазового прийому різних препаратів месалазину для лікування виразкового коліту свідчать про те, що подібний ефект притаманний діючій речовині (5-аміносаліциловій кислоті), а не іншим складовим препаратом.^{236,237,261,262}

6.2.2. Тіопурини

6.2.2.1. Ефективність підтримуючої терапії із застосуванням тіопуринів

Ефективність застосування тіопуринів (а саме азатіоприну та меркаптопурину) з метою підтримування ремісії у пацієнтів із виразковим колітом досліджувалась під час декількох рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень.^{141,191,287-291} Під час мета-аналізу із використанням Кокранівської бази даних²⁹² вивчалися результати шістьох досліджень цього напрямку, за участю 286 пацієнтів. За результатами аналізу, загальна якість проведених досліджень була невисокою, а докази на користь застосування тіопуринів при виразковому коліті були менш переконливі, ніж докази на користь застосування цього класу препаратів при хворобі Крона. За висновками чотирьох досліджень, азатіоприн має більшу ефективність, ніж плацебо (відношення шансів зриву ремісії 0,41, 95% довірчий інтервал 0,24-0,70). Аналогічні результати спостерігалися після аналізу даних пацієнтів, які успішно досягли стадії ремісії (дані наявні для двох досліджень). Під час проведення досліджень азатіоприну не було отримано відомостей на доказ існування залежності «доза-ефект» або на користь супутнього прийому месалазину.

Побічні ефекти прийому азатіоприну спостерігалися у 11 з 127 пацієнтів, при чому було зареєстровано 3 випадки гострого панкреатиту, та 5 випадків пригнічення функцій кісткового мозку. Відтоді було проведене ще одне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження під керівництвом Ардіццоне та співавт. (Ardizzone et al.¹⁴¹) за участю 72 пацієнтів із виразковим колітом активного перебігу та стероїдозалежністю, які були рандомізовані у сліпому для дослідників режимі в групі прийому азатіоприну 2 мг/кг ваги тіла/добу або месалазину 3,2 г/добу протягом 6 місяців. Клінічно та ендоскопічно підтверджена ремісія, яка тривала без прийому кортикостероїдних препаратів, спостерігалася у 53% пацієнтів в групі азатіоприну, у порівнянні з 21% пацієнтів у групі месалазину (статистичний аналіз всіх рандомізованих пацієнтів: відношення шансів 4,78, 95% довірчий інтервал 1,57-14,5). На сьогодні це дослідження є найбільш якісним з проведених.

Результати ретроспективних обсерваційних когортних досліджень також свідчать на користь застосування тіопуринів у лікуванні виразкового коліту.²⁹³⁻²⁹⁸ Найбільш репрезентативним з таких досліджень є 30-річне дослідження когорти пацієнтів Оксфордської клініки з лікування запальних захворювань кишечника, яке охоплює період з 1968 по 1999 роки.²⁹⁴ Під час дослідження загальна частота розвитку ремісії у 346 пацієнтів, які отримували азатіоприн з приводу виразкового коліту, дорівнювала 58%, але у підгрупі прийому азатіоприну понад 6 місяців частота ремісії сягала 87%. Частка пацієнтів із захворюванням у стадії ремісії на 5 році дослідження із застосуванням жорстких критеріїв визначення ремісії становила 62%; за менш суворих критеріїв, із урахуванням нетривалого рецидиву та короткого курсу лікування кортикостероїдами, частка пацієнтів у стадії ремісії становила 81%. Середня тривалість ремісії до виникнення рецидиву після припинення прийому азатіоприну становила 18 місяців.

6.2.2.2. Прийом тіопуринів після курсу циклоспорину (або такролімуса), приведеного з метою індукції ремісії

Інгібітори кальциневрину можуть застосовуватися під час медикаментозної терапії порятунку при стероїд-рефрактерному виразковому коліті ([Розділ 5.2.5](#)). Оскільки прийом інгібіторів кальциневрину протягом більше ніж 6 місяців не рекомендований через велику кількість побічних ефектів, ці препарати зазвичай використовують для індукційної терапії доки не почнеться дія менш швидкодіючих імуномодуляторних препаратів, таких як азатіоприн або меркаптопурин. Прийом азатіоприну або меркаптопурина починається під час терапії циклоспорином або такролімусом, із одночасним поступовим зниженням дози кортикостероїдних препаратів. Використання тіопуринів у такому випадку є обгрутованим, оскільки навіть у пацієнтів, які раніше не приймали месалазин, існує великий ризик проведення колектомії (36-69% протягом 12 місяців після початку терапії циклоспорином, [Розділ 5.2.5](#)^{86,87,299,300}). Ретроспективне вивчення серії випадків наводить на думку, що використання тіопуринів знижує ймовірність проведення колектомії після індукційної терапії із використанням циклоспорину.^{86,87,301,264} Від час іншого обсерваційного дослідження 5 з 19 пацієнтів (26%), які пройшли курс підтримувальної терапії азатіоприном, перенесли колектомію у період спостереження, порівняно із 9 з 11 (81%) пацієнтів, які не отримували азатіоприн ($p = 0,01$).²⁹⁹ Подібні результати були отримані в ході дослідження у Чикаго: з 42 учасників дослідження, відповідь на лікування циклоспорином спостерігалася у 36 осіб, причому 25 з них (69%) також отримували азатіоприн або меркаптопурин; у цій підгрупі колектомія була проведена 20% учасників, у порівнянні із 45% у тій підгрупі, учасники якої не отримували тіопурини під час 5-річного періоду спостереження.⁸⁶

Одразу після появи клінічної відповіді після в/в введення циклоспорину, слід переходити до перорального прийому циклоспорину, проміжної стадії, яка триває до появи терапевтичного ефекту від прийому азатіоприну. Втім доцільність проміжної стадії лікування циклоспорином для перорального прийому викликає сумніви. Під час обсерваційного дослідження, проведеного у Барселоні, пацієнти із наявним клінічним ефектом після в/в введення циклоспорину розпочали курс лікування азатіоприном, без «проміжної стадії» прийому циклоспорину усередину.³⁰² Сумарна ймовірність виникнення рецидиву дорівнювала 42%, 72% та 77% на 1, 3 та 5 році, відповідно, а сумарна ймовірність проведення колектомії, відповідно, 29%, 35% та 42%. Ці відомості збігаються або доповнюють дані, відомі із оглядів наукової літератури, тому автори дійшли висновку, що «проміжна стадія» прийому циклоспорину усередину може бути зайвою.

6.2.3. Інгібітори фактору некрозу пухлини

Положення ЕССО 6F

Азатіоприн/меркаптопурин рекомендований для лікування хворих на виразковий коліт легкого або помірно активного перебігу із ранніми або частими рецидивами на фоні прийому оптимально підібраних доз месалазину, або із його непереносимістю [EL5, RG D]; пацієнтів із залежністю від прийому кортикостероїдних препаратів [EL1a, RG A] та пацієнтів із клінічною відповіддю на прийом циклоспорину (або такролімусу) під час індукційної терапії [EL3, RG C]. У випадку наявності клінічної відповіді від прийому інгібіторів фактору некрозу пухлини можна продовжити терапію ними, за необхідністю, із одночасним

прийомом тіопуринів [EL1a, RGA], або розпочати підтримуючу терапію із застосуванням азатиоприну або меркаптопурину [EL4, RGC]. Для підтримання стадії ремісії у пацієнтів із виразковим колітом тяжкого перебігу, у яких спостерігається клінічний ефект від в/в введення кортикостероїдних препаратів, циклоспорину або інфліксимабу, слід надати перевагу використанню азатиоприну або меркаптопурину [EL2b, RGB]. Втім, також вважається доцільним продовжити лікування інфліксимабом за наявності клінічного ефекту [EL4, RGC]. Попередня невдача лікування із застосуванням тіопуринів свідчить про необхідність продовження терапії інгібіторами фактору некрозу пухлини [EL5, RGD].

6.2.3.1. Ефективність підтримуючої терапії

Детальні відомості про дослідження АСТ 1 та 2 наведені у [Розділі 5.4.3.](#)¹⁰⁹ Під час обох досліджень у достовірно більшій частині пацієнтів на 8 та 30 тижнях спостерігалася клінічна відповідь або настання ремісії після лікування інфліксимабом (та на 54 тижні у дослідженні АСТ 1), у порівнянні із плацебо. За результатами АСТ 1, частота ремісії на 54 тижні дорівнювала 35% (у групі прийому 5 мг/кг), 34% (у групі прийому 10 мг/кг) та 17% в групі плацебо. За результатами АСТ 2, частота ремісії на 30 тижні дорівнювала 26% (у групі прийому 5 мг/кг), 36% (у групі прийому 10 мг/кг) та 11% в групі плацебо. Частина пацієнтів у стадії ремісії на кожен момент часу дорівнювала 7% (у групі плацебо) та 20% (у групі прийому 5 мг/кг) на 54 тижні у рамках АСТ 1, та 2% (у групі плацебо) і 15% (у групі прийому 5 мг/кг) на 30 тижні у рамках АСТ 2.

Серед 74 пацієнтів, які на початковому рівні приймали кортикостероїдні препарати, частота розвитку ремісії, що тривала б без необхідності прийому кортикостероїдних препаратів, була невисокою, хоча і статистично значущою. За результатами АСТ 1, частота розвитку ремісії, яка тривала без необхідності прийому кортикостероїдів, на 54 тижні дорівнювала 24% (у групі прийому 5 мг/кг), 19% (у групі прийому 10 мг/кг) та 10% в групі плацебо. В рамках дослідження АСТ 2 відповідні показники на 30 тижні (7 місяців) дорівнювали 18%, 27% та 3%. У підгрупах пацієнтів із «рефрактерним захворюванням» (маються на увазі пацієнти, які приймали кортикостероїди на початку терапії) та «не рефрактерним захворюванням» показники частоти клінічної відповіді та ремісії не відрізнялися.

При довготривалому періоді спостереження за 121 пацієнтом із рефрактерним виразковим колітом, яким був проведений курс лікування інфліксимабом, оцінювся такий показник, як відсутність проведення колектомії. Вторинними показниками було обрано наявність клінічної відповіді та серйозних небажаних явищ. Первинна клінічна відповідь на лікування інфліксимабом спостерігалася у 81 пацієнта (67%), з них у 68% випадків спостерігалася тривала клінічна відповідь. Прогностичні фактори для тривалої клінічної відповіді не визначені. Під час періоду спостереження середньою тривалістю 33 місяці (17.0 - 49.8) колектомію було проведено 21 пацієнту (17%). Незалежні прогностичні фактори колектомії - відсутність клінічної відповіді у короткий термін після лікування (відношення ризиків 10,8, 95% ДІ 3,5-32,8, $p < 0,001$), рівень С-реактивного білка > 5 мг/л на початковому рівні (відношення ризиків 14,5, 95% ДІ 2,0-108,6, $p = 0,006$) та в/в введення кортикостероїдних препаратів або циклоспорину у минулому (відношення ризиків 2,4, 95% ДІ 1,1-5,9, $p = 0,033$).³⁰³ Повне загоєння слизової оболонки є незалежним фактором, пов'язаним із меншою ймовірністю проведення колектомії (95% пацієнтів без оперативного втручання на 54 тижні, у порівнянні із 80% пацієнтів, стан яких оцінювався у 3 бали за ендоскопічним

індексом клініки Мейо, $p = 0,0004$).²³⁴

Ефективність адаліумабу у якості підтримуючої терапії у пацієнтів із виразковим колітом відпомірного до тяжкого перебігу була доведена під час двох рандомізованих контрольованих досліджень.^{149,167} Під час рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження індукційної терапії із застосуванням адаліумабу або плацебо протягом 8 тижнів під керівництвом Райніша та співавт. (Reinisch et al.),¹⁴⁹ учасники могли вступати у відкриту фазу дослідження тривалістю 52 тижні, протягом яких вони отримували 40 мг адаліумабу один раз на два тижні у якості підтримуючої терапії. З 390 пацієнтів першої фази дослідження у відкриту фазу прийому адаліумабу один раз на два тижні перейшли 360 осіб, причому 117 з них збільшили дозу і приймали препарат один раз на тиждень. Частка пацієнтів, які досягли стадії ремісії на 52 тижні, дорівнювала 25,6% (підхід «вибування = відсутність відповіді» NRI) та 29,5% (mNRI). Летальні випадки, а також випадки розвитку туберкульозу не спостерігалися.¹⁴⁹ Під час іншого дослідження¹⁶⁷ ефективності та безпечності прийому адаліумабу з метою індукції та підтримання клінічної ремісії у пацієнтів із виразковим колітом помірного та тяжкого перебігу, дорослі пацієнти були рандомізовані у групи прийому адаліумабу (160м мг/80 мг, потім 40 мг один раз на два тижні) або плацебо. Допускалися пацієнти із попереднім досвідом прийому інгібіторів фактору некрозу пухлини. Під час цього дослідження лікування адаліумабом сприяло досягненню стадії клінічної ремісії, виникненню клінічної відповіді та загоєнню слизової оболонки у достовірно більшій кількості пацієнтів на 8 та 52 тижні, а також на 8 і 52 тижнях одночасно, у порівнянні із пацієнтами з групи прийому плацебо. Серед пацієнтів, які приймали кортикостероїдні препарати на початковому рівні, спостерігалася достовірно більша кількість пацієнтів, які до 52 тижня дослідження припинили прийом кортикостероїдів внаслідок лікування адаліумабом та досягли стадії клінічної ремісії на 52 тижні, у порівнянні із пацієнтами з групи плацебо (13,3% порівн. 5,7%).

6.2.3.2. Комбінована терапія із застосуванням інфліксимабу та імуномодулюючих препаратів.

Як і у випадку лікування хвороби Крона,³⁰⁴ комбінований прийом інфліксимабу та препаратів тіопурину або кортикостероїдів може бути показаний для зниження імуногенності, яка є причиною інфузійних реакцій та припинення клінічної відповіді.³⁰⁵ Ефективність інфліксимабу, азатіоприну, або комбінованого прийому інфліксимабу та азатіоприну досліджувалась під час рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження тривалістю 16 тижнів (дослідження UC-SUCCESS) за участю пацієнтів із виразковим колітом помірного або тяжкого перебігу, без попереднього досвіду прийому біологічних препаратів. У групі комбінованого прийому інфліксимабу та азатіоприну частка пацієнтів, які на 16 тижні досягли стадії ремісії, триваючої без прийому стероїдних препаратів, була достовірно вищою, аніж у групах монотерапії інфліксимабом або азатіоприном. Клінічна відповідь та загоєння слизової оболонки спостерігались частіше у групі комбінованого прийому та у групі монотерапії інфліксимабом, у порівнянні із групою монотерапії азатіоприном.¹⁴³ Оскільки антитіла до інфліксимабу з'являються на початку лікування, питання доцільності припинення терапії імуномодуляторами у пацієнтів із хворобою Крона було розглянуто дослідницькою групою з Льовена. Результати одноцентрового відкритого рандомізованого дослідження свідчать, що припинення прийому імуномодуляторів можливе після 6 місяців лікування, при

цьому втрати відповіді на лікування інфліксимабом не спостерігається протягом двох років.³⁰⁶

За результатами дворічного контрольного спостереження за пацієнтами, які отримували інфліксимаб в якості медикаментозної терапії порятунку з приводу виразкового коліту, стійкого до лікування кортикостероїдними препаратами для в/в введення, уникнути проведення колектомії вдалося 13 з 16 пацієнтів з групи прийому азатіоприну (незалежно від одночасного перорального прийому месалазину), а з 8 учасників групи монотерапії месалазином уникнути колектомії вдалося у 5 випадках.¹³²

6.2.4. Пробіотики

Положення ECCO 6G

E coli Nissle є ефективною альтернативою препаратом 5-аміносаліцилової кислоти [EL1b, RG A].

6.2.4.1. Escherichia coli штам Nissle 1917.

Ефективність прийому *Escherichia coli* штаму Nissle 1917 з метою підтримання ремісії у хворих на виразковий коліт порівнювали із ефективністю месалазину під час трьох рандомізованих контрольованих досліджень. Під час першого багатоцентрового подвійного сліпого дослідження за участю 120 пацієнтів, учасники приймали 1,5 г месалазину на добу, або 100 мг (що дорівнює 25 x 10⁹ життєздатних бактерій *E.coli*) *E. coli* штаму Nissle на добу протягом 4 днів, після чого дозу підвищували до 200 мг/добу.³⁰⁷ Прийом будь-яких супутніх лікарських засобів був заборонений. Після 12 тижнів рецидив спостерігався у 11% пацієнтів у групі прийому месалазину, та у 16% пацієнтів в групі прийому *E.coli*. Незначна тривалість обмежувала статистичну потужність дослідження, оскільки рецидив був зареєстрований у відносно невеликої частки пацієнтів.

Окрім того, частота рецидивів 11-16% протягом 3 місяців виглядає доволі високою. Пізніше 116 пацієнтів із виразковим колітом у активній стадії були рандомізовані у групу прийому месалазину в дозі 2,4 г/добу, після досягнення ремісії дозу знижували до 1,2 г/добу, або у групу прийому *E. coli* штаму Nissle у дозі 200 мг/добу.³⁰⁸ На початку дослідження усі учасники приймали гентаміцин системної дії протягом 7 днів, а також кортикостероїдні препарати, місцевої або системної дії, у індивідуально підібраних дозах. Ремісія спостерігалася у 75% учасників групи прийому кортикостероїдів і месалазину, та у 68% учасників групи прийому кортикостероїдів та *E. coli* (клінічно незначне). Під час річного контрольного спостереження після припинення прийому кортикостероїдів у пацієнтів групи прийому месалазину було зареєстровано 73% випадки рецидиву, а у пацієнтів групи прийому *E. coli* - 67% випадків (клінічно незначне). Причини отримання таких високих показників рецидивування невідомі, але слід зазначити, що дія пробіотиків була не менш ефективною за дію месалазину. Зрештою було проведено дослідження еквівалентності³⁰⁹ за участю 327 пацієнтів із виразковим колітом у стадії ремісії щонайменше у останні 12 місяців; учасники дослідження протягом року приймали месалазин у дозі 1,5 г/добу, або *E. coli* штаму Nissle 1917. Рецидив виникав у 45% пацієнтів групи прийому *E. coli*, а у групі прийому месалазину - у 36% пацієнтів. Була визначена не менша ефективність *E. coli* штаму Nissle 1917 у порівнянні із стандартом лікування (месалазином) при застосуванні з метою підтримання ремісії у пацієнтів

із виразковим колітом, хоча частота виникнення рецидивів під час цього останнього дослідження була вищою, аніж очікувалося.

Окрім вищезазначених досліджень, клінічний ефект від *E. coli* штаму Nissle 1917 вивчався під час дослідження режимів підтримуючої терапії у пацієнтів молодшого віку із виразковим колітом у стадії ремісії. Тридцять чотири пацієнти віком від 11 до 18 років, були рандомізовані до групи прийому *E. coli* штаму Nissle 1917 (2 капсули на день, $n = 24$) або месалазину (у середньому 1,5 г/добу, $n=10$), спостереження велось протягом одного року. Замала потужність дослідження не дозволяє підтвердити чи спростувати наявність еквівалентної дії, але частота виникнення рецидиву у групі прийому *E. coli* дорівнювала 6/24, а у групі прийому месалазину - 3/10. Відомостей про порушення загального стану здоров'я або затримки розвитку отримано не було, серйозних небажаних явищ також не спостерігалось.³¹⁰

6.2.4.2. Інші види пробіотиків

На сьогодні немає доказів про ефективність будь-яких інших видів пробіотиків при застосуванні з метою підтримання ремісії у пацієнтів із виразковим колітом.^{311,312} Суміш пробіотиків VSL#3 вивчалася під час плацебо-контрольованого подвійного сліпого дослідження ефективності VSL#3 при використанні з метою індукції та підтримання ремісії у дітей з виразковим колітом в активній стадії.³¹³ Під час дослідження, яке тривало протягом року, усього 29 послідовних пацієнтів із нещодавно діагностованим виразковим колітом були рандомізовані у групи прийому VSL3 або плацебо, одночасно із застосуванням індукційної терапії стероїдами та підтримувальної терапії месалазином. Відповідь на індукційну терапію спостерігалася в усіх 29 суб'єктів дослідження. Стадії ремісії (за визначенням авторів дослідження) досягли 13 з 14 пацієнтів (93%) в групі комбінованого прийому VSL3 та препаратів для лікування запальних захворювань кишечника, та 4 з 11 пацієнтів в групі комбінованого прийому плацебо та препаратів для лікування запальних захворювань кишечника (аналіз у відповідності із протоколом, $p<0,001$). Під час контрольованого періоду спостереження тривалістю 1 рік виникнення рецидивів спостерігалось у 3 з 14 пацієнтів (21%) в групі комбінованого прийому VSL3 та препаратів для лікування запальних захворювань кишечника, та у 11 з 15 пацієнтів (73%) в групі комбінованого прийому плацебо та препаратів для лікування запальних захворювань кишечника. Подібні результати не дозволяють дійти висновків щодо ефективності суміші пробіотиків VSL3.

6.2.5. Інші види лікарських засобів

6.2.5.1. Антибіотики.

Досліджувалася потенційна сприятлива дія прийому ципрофлоксацину одночасно із застосуванням традиційної схеми лікування.³¹⁴ Під час рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження за участю 83 пацієнтів із виразковим колітом у активній стадії, стійким до лікування традиційними методами, учасники отримували ципрофлоксацин (1–1,5 г/добу) або плацебо протягом 6 місяців. На початку дослідження усі пацієнти пройшли курс лікування із застосуванням месалазину та високих доз прендізону, які поступово зменшували. Невдача терапії спостерігалася у 21% випадків у групі прийому ципрофлоксацину, та у 44% випадків у групі плацебо ($p=0,02$). Дизайн дослідження був розрахований радше на вивчення індукційного, а не підтримувального режиму терапії, окрім того негативну оцінку

дістали застосовані критерії включення, визначення клінічної відповіді та методи супутньої терапії.³¹⁵ Отже ципрофлоксацин не є ефективним при застосуванні з метою підтримування ремісії при виразковому коліті. Під час іншого подвійного сліпого рандомізованого дослідження порівнювалася дія метронідазолу (0,6 г/добу) та сульфосалазину (2 г/добу) при застосуванні з метою підтримання ремісії у 40 пацієнтів із виразковим колітом у стадії ремісії, яка тривала менше 12 місяців.³¹⁶ За результатами, отриманими протягом 1 року, ефективність метронідазолу була дещо вища за ефективність сульфосалазину. Будь-яких серйозних побічних ефектів, зокрема, парестезій, не спостерігалось. Втім учасники Узгоджувальної наради дійшли згоди, що вищезазначених відомостей недостатньо для рекомендації застосування антибіотиків з метою підтримування ремісії у хворих на виразковий коліт.

6.2.5.2. Метотрексат

Наразі існують лише обмежені відомості про застосування метотрексату з метою підтримання ремісії у пацієнтів з виразковим колітом. Під час єдиного рандомізованого контрольованого дослідження методів індукції ремісії у пацієнтів із стійким до лікування виразковим колітом у активній стадії учасники дослідження отримували метотрексат для прийому усередину у субтерапевтичній дозі 12,5 мг/тиждень¹⁹⁰. В обох групах не спостерігалось значущої різниці між групами пацієнтів, у яких після першої ремісії стався рецидив (64% в групі прийому метотрексату та 44% в групі прийому плацебо). У відкритому дослідженні порівняння меркаптопурину, метотрексату та месалазину брали участь 72 пацієнта із запальними захворюваннями кишечника, стійкими до лікування стероїдами, з них 34 пацієнти із виразковим колітом¹⁹¹. Пацієнтів, які приймали преднізон, було рандомізовано у співвідношенні 2:2:1 у групі прийому меркаптопурину 1 мг/кг, метотрексату 15 мг/добу усередину, або месалазину 3 г/добу. Усі суб'єкти дослідження, які досягнули стадії ремісії на 30 тижні, увійшли до фази дослідження підтримуючої терапії тривалістю 76 тижнів. У групі прийому меркаптопурину ремісії досягла достовірно більша частина пацієнтів (79%), аніж у групі прийому месалазину (25%), без наявності статистично значущих розбіжностей у порівнянні із групою прийому метотрексату (58%). Ефективність підтримування ремісії була вищою у групі прийому меркаптопурину (64%) порівняно із групами прийому метотрексату (14%) та месалазину (0%).

За результатами опублікованих ретроспективних досліджень,^{194,317} у більшості пацієнтів спостерігалася невдача терапії або непереносимість азатіоприну; цим пацієнтам призначався метотрексат у різних дозах та різного способу введення. Показники клінічної відповіді або розвитку ремісії становили від 30% до 80% при парентеральному введенні препарату у дозах 20-25 мг, що говорить про ймовірність відповіді на лікування метотрексатом у деяких пацієнтів із виразковим колітом. Переносимість метотрексату для перорального застосування у дозі 20 мг/тиждень спостерігалася у 27 з 31 (87%) пацієнтів, які мали непереносимість до азатіоприну. Колектомію було проведено 5 з 11 пацієнтів, які пройшли лікування метотрексатом після невдалої терапії із застосуванням азатіоприну, у порівнянні із 5 з 31 пацієнтів із непереносимістю азатіоприну.³¹⁷ Під час іншого дослідження клінічна відповідь на лікування метотрексатом спостерігалася у 65% (15 з 23) пацієнтів із непереносимістю тіопуринів, та у 78% (7 з 9) пацієнтів, у яких попередня терапія тіопуринами не дала результатів.¹⁹⁴ Результати досліджень вельми неоднорідні; цілком можливо, що дозування метотрексату є визначальним фактором ефективності лікування, втім,

через брак доказової бази, учасники Узгоджувальної наради вважають, що застосування метотрексату при виразковому коліті є недоцільним. Аналогічний висновок було зроблено за результатами систематичного огляду Кокранівської бази даних.¹⁹³

6.3. Тривалість підтримуючої терапії

Положення ЕССО 6Н

Рекомендується довготривалий прийом месалазину у якості підтримуючої терапії [EL3b, RG C], оскільки це може допомогти знизити ризик розвитку злоякісних новоутворень товстої кишки [EL4, RG D].

6.3.1. Аміносаліцилати

Опубліковані результати двох досліджень, проведених на території Швеції та Великобританії, надають можливість встановити ефективність прийому сульфосалазину для профілактики розвитку рецидиву у пацієнтів із виразковим колітом у тривалій стадії ремісії. Автори шведського дослідження не отримали статистичного підтвердження необхідності довготривалого прийому сульфосалазину пацієнтами, які більше одного року приймали препарат та перебували у стадії безсимптомного перебігу захворювання.²⁵⁵ Втім слід звернути увагу на малу кількість учасників дослідження, нетривалий (6 місяців) період спостереження, та включення пацієнтів на підставі лише клінічних симптомів, без урахування даних ендоскопічного або гістопатологічного досліджень. Відбір учасників для дослідження, яке проводилося у Великобританії, відбувався на підставі результатів сигмоїдоскопії та гістологічного дослідження біопсійних зразків прямої кишки.²⁵⁴ Автори дійшли висновку, що довготривала підтримуюча терапія сульфосалазином у дозі 2 г/добу значно сприяла зниженню ризиків виникнення рецидиву, навіть у тій підгрупі пацієнтів, які приймали препарат упродовж більше ніж 3 роки. Через 26 років після цього, у Італії було проведене подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження із припиненням прийому препарату, за участю 112 осіб із виразковим колітом у стадії клінічної, ендоскопічної та гістологічної ремісії, які приймали сульфосалазин або месалазин упродовж щонайменше одного року.³¹⁸ Пацієнти були рандомізовані до групи перорального прийому месалазину у дозі 1,3 г/добу, або у групу прийому плацебо. Прийом препаратів в обох групах тривав протягом одного року. Незважаючи на невелике число пацієнтів, перед рандомізацією на групи їх було стратифіковано за тривалістю стадії ремісії. У пацієнтів із тривалістю ремісії протягом 1-2 років месалазин достовірно ефективніше, ніж плацебо, попереджував розвиток рецидиву на момент оцінювання «12 місяців» (23% випадків рецидиву у групі месалазину, та 49% - у групі плацебо, $p=0,035$). Втім серед пацієнтів із тривалістю стадії ремісії більше 2 років статистично значущих відмінностей між частотою рецидивів у основній та контрольній групі не спостерігалось (5/28 порівняно із 6/23, або 18% порівняно із 26%, відповідно), але кількість учасників була дуже обмеженою. Результати цього дослідження слід інтерпретувати із обережністю, не лише через невелику потужність дослідження, але й через тенденцію довести необхідність продовження прийому месалазину.

Положення ЕССО 6І

Через брак доказової бази не можна визначити конкретні рекомендації щодо

тривалості лікування азатіоприном або інфліксімабом, хоча у окремих випадках можна розглянути необхідність тривалого застосування цих препаратів [EL4, RG D].

6.3.2. Тіопурины

Прогностичні фактори відповіді на лікування азатіоприном, а також оптимальна тривалість лікування точно не визначені. За результатами ретроспективного аналізу 622 пацієнтів із хворобою Крона або виразковим колітом, досягнення ремісії спостерігалось у 64% та 87% випадків, відповідно. Частка пацієнтів, які перебували в стадії ремісії на момент одного, трьох та п'яти років була, відповідно, 0,95, 0,69, та 0,55. Частота виникнення рецидивів у групах пацієнтів із виразковим колітом та хворобою Крона була майже однаковою. Частка пацієнтів, які перебували в стадії ремісії на момент одного, трьох та п'яти років після припинення прийому азатіоприну відповідно дорівнювала 0,63, 0,44, та 0,35 (222 пацієнти). Тривалість прийому азатіоприну не впливала на частоту виникнення рецидивів після відміни препарату ($p=0,68$).²⁹⁴

6.3.3. Терапія із застосуванням інгібіторів фактору некрозу пухлини

Результати кількох досліджень (втім більшість з них не проспективні та не рандомізовані) свідчать про довготривалу ефективність терапії інгібіторами фактору некрозу пухлини при виразковому коліті [див. у ³¹⁹]. Результати одного з проспективних досліджень свідчать про існування віддалених результатів прийому інфліксімабу при виразковому коліті середньо-тяжкого перебігу.³²⁰ За результатами досліджень АСТ 1/2, підтверджено існування довготривалого ефекту інфліксімабу на перебіг захворювання, прийом кортикостероїдів та якість життя у пацієнтів із відповіддю на лікування по завершенні АСТ 1/2, які перейшли у фазу пролонгованого прийому препарату АСТ ($n=229$). За 181 особою спостереження велось протягом одного року, та за 92 особами протягом двох років. На 56 та 104 тижнях пролонгованого спостереження АСТ ознаки активного перебігу захворювання (або ознаки захворювання легкої активності) були відсутні у 92% та 97% пацієнтів відповідно, відносно початкових значень. Частота розвитку ремісії, яка триває без необхідності прийому кортикостероїдів, на другому році періоду спостереження становила 75% та 98%, відповідно. Наразі відсутні дані про тривалий (більше 1 року) прийом адаліумабу, але у пацієнтів із збереженням клінічної відповіді на прийом препарату попри його тривале (більше 1 року) застосування можна очікувати ефект від подальшої терапії. Досліджень із припиненням прийому інгібіторів фактору некрозу пухлини при виразковому коліті не проводилося.

7. Хірургічне втручання

7.1. Загальна інформація

Методи оперативного втручання при виразковому коліті були оптимізовані із метою підвищення якості життя пацієнтів після проведення колектомії. До початку 1980-х років золотим стандартом хірургії вважалася проктоколектомія та ілеостомія, у поодиноких випадках проводилося формування ілеоанального анастомозу. Постійна ілеостомія по Коку була вперше проведена наприкінці 1960х років, але не отримала широкого використання, незважаючи на очевидні позитивні зміни якості життя

пацієнтів, у порівнянні із проктоколектомією із формуванням звичайної стоми.³²¹ За останні 20 років новим стандартом хірургічного втручання стала реконструктивна проктоколектомія із формуванням ілеоанального резервуару, що зберігає цілісність контурів тіла (оскільки створення стоми на передній черевній стінці не потрібне) та дозволяє виводити калові маси через задній прохід.³²² Втім за такого методу не вдається відновити функції кишечника, і функціональний результат та якість життя після реконструктивної проктоколектомії слід вивчати у порівнянні із пацієнтами, яким було проведено ілеостомію.³²³

У цьому розділі розглядаються деякі аспекти хірургічного втручання при виразковому коліті. Частіше за інші методи колоректальної хірургії у літературі зустрічається метод реконструктивної проктоколектомії із формуванням ілеоанального резервуару. Втім незважаючи на велику кількість публікацій (498 доповідей та 58 оглядів), відсутня якісна доказова база, побудована на результатах рандомізованих досліджень (усього 5 досліджень різних аспектів хірургічного формування калового резервуару), що є характерним для хірургічних втручань. Показання та визначення відповідного моменту для хірургічного втручання при виразковому коліті розглядаються у відповідних розділах (гострий коліт тяжкого перебігу, [Розділ 5.2.4](#); рефрактерний коліт, [Розділ 5.2.5](#); дисплазія або злоякісні новоутворення, Розділ 9.5).

7.2. Міркування технічного характеру

7.2.1. Хірургічне втручання при гострому тяжкому коліті

Положення ECCO 7A

Зволікання із проведенням відповідного хірургічного втручання може призводити до розвитку післяопераційних ускладнень [EL4, RG C]. У випадку гострого перебігу захворювання за відсутності відповіді на медикаментозне лікування [EL 4, RG C], або у випадку тривалого (понад 6 тижнів) прийому преднізолону у дозі 20 мг/добу або вище [EL 4, RG C], рекомендоване проведення багатоетапної операції (спочатку колектомія).

За наявності у хірурга досвіду проведення лапароскопічних хірургічних втручань, перевага надається мінімально можливій інвазивній процедурі, яка має деякі переваги [EL4, RG C].

Для оптимальної тактики ведення пацієнтів із гострим колітом тяжкого перебігу необхідна участь як досвідчених хірургів, так і гастроентерологів із значним досвідом. Хоча у багатьох випадках медикаментозна терапія є ефективною, існують переконливі докази того, що зволікання із проведенням відповідного хірургічного втручання призводить до негативних наслідків.⁵¹ Оптимальним першим кроком у хірургічному лікуванні гострого виразкового коліту тяжкого перебігу, а також у пацієнтів із надто тривалим прийомом кортикостероїдів вважається багатоетапне проведення проктоколектомії (спочатку проведення субтотальної колектомії) Субтотальна колектомія із формуванням тимчасової ілеостоми дозволяє значно полегшити тяжкий стан пацієнта, сприяє відновленню сил, нормалізує харчування та дає пацієнту час зважити на проведення подальшої реконструктивної проктоколектомії із формуванням ілеоанального резервуару, або вирішити на користь формування постійної ілеостоми. Проведення попередньої субтотальної колектомії,

дозволяє уточнити етіологію патологічного процесу та виключити хворобу Крона. Субтотальна колектомія є відносно безпечним методом, який можна застосовувати навіть у хворих у критичному стані.³²⁴⁻³²⁶ Згідно останніх відомостей, виконання субтотальної колектомії із застосуванням мінімально інвазивних методів або лапароскопічної хірургії є безпечним, за умови наявності відповідного досвіту у хірургів.^{327,328}

7.2.2. Залишкові ділянки прямої кишки: хірургічна тактика

Положення ECCO 7B

За умови термінового проведення колектомії у пацієнтів із виразковим колітом, слід зберегти пряму кишку та нижню брижійну артерію, оскільки у майбутньому це полегшить проведення операцій на резервуарі [EL 4, RG C]. Хірург має прийняти рішення про необхідність збереження ректосигмовидного відділу товстої кишки та про спосіб ушивання кінця кишки [EL 4, RG C].

На рішення щодо резекції або збереження прямої кишки під час проведення невідкладної субтотальної колектомії можуть впливати деякі технічні аспекти, від яких також залежить виникнення ускладнень та хірургічна тактика за подальшої необхідності резекції прямої кишки та формування ілеоанального резервуару. Майже повна резекція прямої кишки не рекомендується, оскільки це завадить подальшій резекції залишкового відділу прямої кишки та, вірогідно, підвищить ризик травмування тазового нерву. Альтернативою може бути перетин прямої кишки на рівні крижового мису (тобто у місті ректосигмовидного переходу), або збереження прямої кишки разом із дистальним відділом сигмовидної кишки. Це дозволяє зафіксувати кишку до передньої черевної стінки, що у майбутньому полегшить визначення місцезнаходження кишки та її резекцію; або завести кишку через фасцію черевної стінки із закриттям у підшкірній жировій клітковині або виведенням у вигляді фістули. Останній метод вважається найбільш безпечним, оскільки зашита кишка не залишається у черевній порожнині, втім формування слизової фістули призводить до появи іншої стоми, що спричиняє додатковий дискомфорт для пацієнта.³²⁹ Ушивання культі та фіксація у підшкірній жировій клітковині також є безпечним, втім найкраще дати рані загоїтися вторинним натягом, щоб уникнути розвитку інфекції.³³⁰ Наразі не відомо про проведення досліджень, які б вивчали ризик виникнення запалення або кровотечі після збереження різної довжини ділянок прямої кишки або ректосигмовидного відділу товстої кишки. При поперечному розтині прямої кишки у черевній порожнині на рівні крижового мису, рекомендується встановити трансанальний дренаж для попередження неспроможності швів культі прямої кишки через накопичення слизу.

7.2.3. Локалізація анастомозу при реконструктивній проктоколектомії

Положення ECCO 7C

При формуванні анастомозу довжина слизової оболонки аноректальної області між зубчастою лінією та анастомозом не повинна перевищувати 2 см [EL 4, RG C].

Поширеним ускладненням внаслідок накладання скобочних швів під час формування ілеоанального анастомозу є розміщення залишків слизової оболонки

прямої кишки вище зубчастої лінії. Це може стати причиною постійного запального процесу в області м'язевої манжетки, призвести до дисфункції сформованого резервуару або розвитку дисплазії чи (дуже рідко) злякисних новоутворень.³³¹ Підвищена обережність при проведенні операції дозволяє уникнути цих ускладнень навіть при хірургічному втручанні у чоловіків. Правильне формування закріпленого скобами ілеоанального анастомозу має сприятливі наслідки, дозволяє уникнути нетримання калу, просочування фекалій внаслідок неспроможності швів анастомозу, та знімає обмеження соціальної активності пацієнта.^{332,333}

7.2.4. Техніка формування анастомозу при реконструктивній проктоколектомії

Положення ECCO 7D

Під час проведення реконструктивної проктоколектомії із формуванням ілеоанального резервуару хірургічна бригада повинна виконати мукозектомію та у випадку нетримання скоб - ручний анастомоз [EL5, RG D].

Накладання швів за допомогою скоб іноді неможливе, неприпустиме, або функціонально незадовільне. В останньому випадку не залишається місця для повторного накладання скоб, і уникнути формування постійної стоми можна лише за умови ручного анастомозу.

7.2.5. Анастомоз при появі новоутворень

Положення ECCO 7E

Коли показаннями до реконструктивної проктоколектомії є наявність дисплазії або злякисних новоутворень, ймовірність подальшого розвитку злякисних новоутворень при апаратному анастомозі така ж мала, що й при ручному [EL4, RG C].

Не є вірним припущення про те, що при апаратний анастомоз не захоплює слизову оболонку та є менш безпечним, аніж мукозектомія та ручний анастомоз у пацієнтів із злякисним новоутворенням або дисплазією у видалених відділах товстої або прямої кишки. Згідно відомостей, злякисні новоутворення спостерігаються як у пацієнтів із апаратним анастомозом, так і у тих, яким було проведено мукозектомію; існують докази того, що проведення мукозектомії не гарантує видалення усіх залишків слизової оболонки.³³⁴ До того ж існують дані на підтвердження безпеки накладання ручного та апаратного анастомозу за вищеописаних умов.³³⁵ Кількість відомих випадків розвитку злякисних новоутворень дуже обмежена (менше 30 випадків на десятки тисяч операцій по усьому світу), та не є приводом для занепокоєння.^{336,337}

7.2.6. Роль формування ілеостоми при реконструктивній проктоколектомії

Положення ECCO 7F

При проведенні реконструктивної проктоколектомії з приводу виразкового коліту зазвичай рекомендується накладання петлевої ілеостоми по Торнболлу, втім у деяких випадках цього можна уникнути [EL 3b, RG C].

Одним з головних ускладнень реконструктивної проктоколектомії, яке нерідко є причиною негативних клінічних та функціональних наслідків операції, є неспроможність анастомозу або резервуару. Можливість уникнути наслідків протікання шляхом формування петлевої ілеостомії залишається предметом дискусії.^{338,339} Втім згідно останніх даних, тимчасове припинення функціонування дистального анастомозу може значно знизити подальше протікання.³⁴⁰ Однак нерідко під час формування резервуару виявляється, що вірогідні ускладнення внаслідок формування стоми не виправдовують її використання, наприклад, через короткі брижі або товсту черевну стінку, при цьому накладання анастомозу пройшло успішно.³⁴¹⁻³⁴³ Деякі автори навіть намагалися скласти номограми для прогнозування ефекту від тимчасового припинення функціонування анастомозу у різних категорій пацієнтів.³⁴⁴

7.2.7. Кваліфікація хірургів-колопроктологів

Положення ЕССО 7G

Формування резервуарів має проводитись лише у спеціалізованих медичних закладах. Існують докази на підтвердження існування кращих наслідків оперативних втручань, проведених у великих спеціалізованих, аніж у медичних закладах широкого профілю. Це пояснюється виникненням меншої кількості ускладнень та більш ефективним оперативним втручанням за життєвими показами при виникненні ускладнень з боку встановленого анастомозу [EL 4 RG C].

Доведено, що результати серйозної хірургічної операції, яка окрім того вимагає складного перед- та інтраопераційного нагляду, зазвичай є кращими за умови проведення оперативного втручання у спеціалізованих медичних закладах із великим досвідом подібних втручань, ніж у медичних закладах широкого профілю із обмеженим досвідом подібних операцій.³⁴⁵ Це також вірно і у відношенні до закладів, де виконують хірургічні операції з накладання анастомозу та формуванню резервуару.³⁴⁶ Крім того справа не лише у широкому досвіді проведення подібних втручань, а й у більш ефективному підході спеціалізованих закладів до профілактики небажаних явищ, що призводить до кращих наслідків оперативних втручань за життєвими показаннями у випадку виникнення ускладнень з боку встановленого анастомозу.³⁴⁷ Тому логічно і доречно проводити операції з накладання ілеоанального анастомозу у великих спеціалізованих медичних закладах; точне визначення «великого спеціалізованого медичного закладу» залишається предметом суперечок.

7.2.8. Операція з приводу ускладнень, пов'язаних з формуванням ілеоанального резервуару

Положення ЕССО 7H

Операції при невідкладних станах, що є наслідками ускладнень, пов'язаних з формуванням ілеоанального резервуару слід виконувати лише у спеціалізованих медичних закладах із кваліфікованим персоналом із багатим досвідом проведення подібних втручань [EL5, RG D].

Показники невдачі при реконструктивній проктоколектомії становлять близько 15%; під невдачею мається на увазі неможливість ліквідування ілеостоми протягом невизначеного періоду, незалежно від резекції резервуару. Зазвичай операція зазнає

невдачі через септичні ускладнення або через стійку дисфункцію резервуару, але інколи причиною є помилковий діагноз - нерозпізнана хвороба Крона із утворенням фістули, або рефрактерне запалення ілеоанального резервуара. Перед проведенням операції з приводу неспроможності ілеоанального резервуару, слід визначити характер втручання: усунення причин дисфункції або спроба повторного формування резервуара. Варіанти проведення операції слід обов'язково обговорити із пацієнтом; втручання має проводитись за участю досвідченого хірурга-колопроктолога. За результатами проведення операцій по життєвих показаннях при невідкладних станах, пов'язаних із ілеоанальним резервуаром, зберегти резервуар вдалося більше ніж у 50% випадків із прийнятними функціональними наслідками.^{348,351} Через складність проведення операцій на ілеоанальному резервуарі персоналу хірургічного блоку рекомендується виконувати певну кількість подібних операцій на рік; зважаючи на це, операції при невідкладних станах, пов'язаних із ускладненнями при формуванні ілеоанального резервуару мають виконуватися лише висококваліфікованою хірургічною бригадою із достатнім досвідом проведення подібних втручань. Втім певну кількість операцій для визначення «достатнього досвіду» назвати неможливо.

7.3. Спостереження після формування ілеоанального резервуару

7.3.1. Загальне спостереження після формування ілеоанального резервуару

Положення ECCO 7I

Слід встановити індивідуальний режим спостереження для кожного пацієнта, при цьому приділяти особливу увагу при ознаках хронічного запалення слизової оболонки [EL 5, RG D].

Режим загального спостереження пацієнтів після реконструктивної проктоколектомії залишається предметом суперечок. Даних про існування підвищеного ризику для пацієнтів при недостатньому спостереженні, окрім ризику розвитку раку, не отримано. У певної кількості пацієнтів (від 20 до 30%) може спостерігатися запалення ілеоанального резервуара, яке може мати постійний або рецидивуючий характер. Такі пацієнти потребуватимуть нагляду з боку спеціалістів, оскільки лікарі загальної практики та лікарі первинної медичної допомоги не мають відповідного досвіду щодо ведення таких пацієнтів. Додатковою проблемою є наявність ділянок слизової оболонки різної довжини при апаратному анастомозі (див. висновок 3C), оскільки у такому випадку проведене втручання не носило повноцінний лікувальний характер. Втім залишкові ділянки слизової оболонки є незначними порівняно із видаленими ділянками товстої кишки, та не становлять клінічної проблеми у більшості пацієнтів.³³⁶

7.3.2. Вторинна профілактика та скринінг злоякісних новоутворень у пацієнтів із ілеоанальним резервуаром

Положення ECCO 7J

Через брак достатньої кількості даних неможливо надати загальні рекомендації щодо вторинної профілактики та скринінгу злоякісних новоутворень у пацієнтів із ілеоанальним резервуаром. Втім під довготривалим наглядом з метою скринінгу дисплазії в області ілеоанального резервуару мають знаходитись пацієнти з груп

ризик: хворі на первинний склерозуючий холангіт та пацієнти із злякисними новоутвореннями або дисплазією у минулому [EL5, RG D].

Ведеться дискусія, чи існує ризик малігнізації слизової оболонки резервуару внаслідок кишкової метаплазії. Відомо про 30 випадків злякисних новоутворень ілеоанального резервуару, майже усі спостерігалися у пацієнтів, у яких на момент першої операції за результатами гістологічного дослідження були виявлені ознаки дисплазії або злякисних утворень. За необхідності регулярного спостереження за пацієнтами після реконструктивної проктоколектомії логічно приділяти підвищену увагу пацієнтам із групи ризику.^{352–354} Частота розвитку злякисних новоутворень тонкої кишки у фоновій популяції дуже мала, так само як і ризик розвитку раку *de novo*, але більш точних даних наразі немає.³⁵⁵

7.4. Репродуктивні функції та пологи у пацієнтів із ілеоанальним резервуаром

7.4.1. Вплив операцій на органах малого тазу на репродуктивну функцію пацієнтів після реконструктивної проктоколектомії

Положення ЕССО 7К

У випадку жінок репродуктивного віку слід розглянути альтернативні види оперативних втручань, такі як субтотальна колектомія або одностовбурова ілеостомія, або ілеоректальний анастомоз; ці варіанти слід обговорити із пацієнткою, оскільки реконструктивна проктоколектомія може негативно вплинути на здатність до дітонародження [EL3b, RG B].

Переконливі результати трьох досліджень когорти свідчать про зниження репродуктивної функції у жінок після проведення реконструктивної проктоколектомії із формуванням ілеоанального резервуару.^{356–359} Найбільш вірогідною причиною вважається процес утворення спайок, який вражає фаллопієві труби³⁶⁰. Серйозність проблеми є предметом дискусій, так, результати одного дослідження вказують на зниження репродуктивної функції більше ніж на 79%, у той час як інші дослідження свідчать про зниження репродуктивної функції лише на 30%. Втім в ході дослідження за участю пацієнтів із родинним аденоматозним поліпозом, у тому числі жінок із сформованим ілеоректальним та жінок із ілеоанальним резервуаром, отримані надійні докази збереження репродуктивної функції у жінок із ілеоректальним резервуаром.^{361,362}

Вважається, що формування ілеоректального резервуару не спричиняє утворення тазових спайок у такій кількості, як при формуванні ілеоанального резервуару. Окрім того існують докази, що формування ілеоректального резервуару є менш ризикованим та забезпечує більш сприятливі функціональні наслідки.^{363,364} Втім формування ілеоректального резервуару можливе не у кожної пацієнтки. Через видалення запалених ділянок товстої кишки внаслідок колектомії симптоми спостерігаються не так часто, але у прямій кишці запалення може зберігатися. Існуючий розвитку злякисних новоутворень прямої кишки розглядається у Розділі 7.5.4. З іншого боку, на відміну від наслідків формування ілеоанального резервуару, при формуванні ілеоректального резервуару зберігається функція анального сфінктера та репродуктивна функція, тож цей вид втручання може бути розглянутий в якості тимчасового рішення.

7.4.2. Перебіг пологів у пацієток із сформованим ілеоанальним резервуаром

Положення ЕССО 7L

Наразі не можна рекомендувати певний спосіб ведення пологів у жінок із кишковим резервуаром через брак доказів на користь того чи іншого способу. Спосіб ведення пологів має відповідати потребам пацієтки, які слід обговорити із хірургом-колопроктологом, лікарем-акушером та самою пацієнткою [EL 5, RG D].

Під час пологів через природні родові шляхи існує 0,5-3,5% ймовірність серйозних розривів сфінктера матері.^{365,366} Під час перших пологів ризик є найвищим. З іншого боку, існують дані про те, що багатократні пологи подовжують кінцеву моторну латентність статевого нерву.^{367,368} Люди із ілеоанальним резервуаром, сформованим в результаті реконструктивної проктоколектомії, мають обмежені можливості регуляції дефекації, аніж вцілому у популяції. На регуляцію утримування кишкового умісту впливають багато факторів, наприклад, оформленість калу, чутливість прямої кишки, рефлекторна взаємодія прямої кишки та анального сфінктера під час ректально-анального гальмівного рефлексу, які відсутні у людей із ілеоанальним резервуаром. Тому регуляція випорожнень у цій категорії пацієнтів цілком залежить від функціональності анального сфінктера. Саме через ці міркування хірурги надають перевагу проведенню кесарського розтину, а не пологам через природні родові шляхи. Втім, згідно наукових публікацій, єдиної точки зору на це питання не існує. За результатами дослідження когорти та мета-аналізу, пологи через природні родові шляхи не становлять загрози для пацієтки та не спричиняють раннього нетримання.^{369–371} Інші автори з Європи та США рекомендують надавати перевагу проведенню кесарського розтину.^{286,372} Більш детально це питання розглянуто в Узгоджувальному документі ЕССО з питань вагітності у пацієток із запальними захворюваннями кишечника.³⁷³

7.5. Вибір типу операції окрім реконструктивної проктоколектомії

7.5.1. Вік

Положення ЕССО 7M

Неможливо встановити граничний вік пацієнтів для проведення реконструктивної проктоколектомії із формуванням ілеоанального резервуару, хоча у пацієнтів похилого віку можуть спостерігатися більш негативні наслідки [EL 5, RG D].

Незважаючи на існування більш високої кількості супутніх захворювань у пацієнтів 65 та більше років, операція у цій віковій групі вважається безпечною та ефективною.³⁷⁴ Втім відомо про підвищену частоту виникнення ускладнень у довготривалій перспективі, наприклад, розвиток запалення резервуару або стриктура анастомозу під час проведення реконструктивної проктоколектомії у пацієнтів похилого віку.³⁷⁵ В усіх пацієнтів, яким було зроблено реконструктивну проктоколектомію, із плином часу спостерігається зниження функціонального стану резервуару та погіршення утримувальної здатності, особливо це стосується пацієнтів похилого віку, що підтверджується наявними даними.^{376,377} Втім, попри поступове погіршення утримувальної здатності у пацієнтів старше 65 років із ілеоанальним

резервуаром, якість життя залишається непоганою.³⁷⁸ Рішення щодо способу оперативного втручання у цій віковій групі пацієнтів слід приймати, зваживши на індивідуальні потреби пацієнта.

7.5.2. Постійна ілеостомія

Положення ECCO 7N

Накладання постійної ілеостоми може бути доречним за неможливості накладання анастомозу і формування ілеоанального резервуару, або у випадку неспроможності резервуару через інші, окрім запалення, причини, або за умови відповідної вимоги пацієнта [EL 4, RG C].

Постійна ілеостомія («ілеостома по Коку») практикувалася до поширення методу реконструктивної проктоколектомії. Постійна ілеостомія є складною операцією із високим ризиком необхідності повторного втручання. Втім, пацієнти із високим рівнем мотивації та функціонуючою постійною ілеостомою свідчать про відмінну якість життя та задовільний вигляд тіла.^{350,379–382} Окрім того, постійну ілеостому можна сформувати з неспроможного тонкокишкового резервуару, що може відновити якість життя.^{380,381,383}

7.5.3. Ілеоректальний анастомоз

Положення ECCO 7O

Накладання ілеоректального анастомозу слід виконувати лише в особливих випадках (наприклад з метою збереження репродуктивної функції). Рекомендується довготривалий нагляд за пацієнтами з метою скрінінгу стану залишкових ділянок прямої кишки [EL4, RG C]

Формування ілеоректального анастомозу не має радикального характеру, може ускладнюватися стійким до лікування запальним процесом прямої кишки, окрім того існує ризик розвитку злоякісних новоутворень у майбутньому. Однак попри вищезазначене, аналіз серії випадків свідчить про підвищену тривалість спроможності резервуару: згідно отриманих відомостей, біля половини пацієнтів продовжують жити із ілеоректальним резервуаром, сформованим 10 років тому.^{364,384,385} Значення застосування цього методу у жінок репродуктивного віку обговорювалося у [Розділі 7.4.1](#). Незважаючи на зниження ризику розвитку дисплазії та злоякісних новоутворень після проведеної колектомії, рекомендується здійснювати періодичне спостереження за станом залишкових ділянок прямої кишки.³⁸⁶

7.5.4. Онкологічний скрінінг залишкової ділянки прямої кишки після колектомії

Положення ECCO 7P

Спостереження потребують пацієнти із залишковими ділянками прямої кишки, які були, за бажанням пацієнта, залишені під час колектомії та ілеостомії [EL5, RG D].

У науковій літературі немає прямих вказівок з цього питання. Слід обирати між погіршенням якості життя та ризиком розвитку злоякісних новоутворень в області культі прямої кишки, а також ймовірністю резекції прямої кишки у майбутньому. Тотальна резекція прямої кишки є тяжкою операцією, яка може призвести до

численних ускладнень, у тому числі до затримки загоєння рани та сексуальних дисфункцій як у жінок, так і у чоловіків.^{387,388} З іншого боку, залишена *in situ* пряма кишка може призвести до значного погіршення якості життя.³⁸⁹ Питання розвитку злякисних новоутворень у залишковій слизовій оболонці також залишається відкритим. Незважаючи на низький рівень ризику, відомо про випадки ректального раку, тож радимо проводити періодичний скринінг та профілактику онкологічних захворювань у цієї категорії пацієнтів згідно аналогічних рекомендацій щодо пацієнтів із виразковим колітом.^{390,391}

7.5.5. Резекція ілеоанального резервуару в разі дисфункції

Положення ECCO 7Q

Неможливо надати конкретних рекомендацій щодо збереження або резекції резервуару у випадку його неспроможності та при неможливості відновлення анального шляху дефекації [EL5, RG D].

Пацієнти із дисфункцією резервуару опиняються перед вибором погіршення якості життя в разі збереження неспроможного резервуару, або ризикованою операцією по його видаленню. Згідно наявних даних можна зробити припущення, що у першому і другому випадку якість життя пацієнтів майже не відрізняється. Втім у чоловіків після резекції резервуару частіше спостерігаються сексуальні дисфункції. Окрім того за 12 років спостереження за пацієнтами із збереженим резервуаром не відмічалось ознак дисплазії або малігнізації.^{392,393}

7.5.6. Лапароскопічна реконструктивна проктоколектомія

Положення ECCO 7R

Лапароскопічна реконструктивна проктоколектомія із формуванням ілеоанального резервуару є технічно складною, але здійсненою операцією. Немає доказів існування додаткової переваги цього методу, окрім естетичної. [EL 2a, RG B].

Наразі маємо велику кількість даних, які дозволяють зробити припущення про технічну можливість та безпеку проведення лапароскопічної реконструктивної проктоколектомії. До потенційних переваг лапароскопічної операції відносять більш швидке одужання, кращий косметичний результат, утворення меншої кількості спайок (що сприяє збереженню репродуктивних функцій); втім ці припущення не були підтверджені результатами рандомізованих досліджень.^{394–398, 399–403} Згідно результатів єдиного об'єктивного аналізу під час систематичного огляду Кокранівської бази даних, на сьогодні не відомо про існування значних переваг лапароскопічного методу у короткостроковій та віддаленій перспективі, та існує необхідність проведення якісних масштабних рандомізованих досліджень.⁴⁰⁴

7.5.7. Формування ілеоанального резервуару при коліті невизначеної етіології, або некласифікованому запальному захворюванні кишківника

Положення ECCO 7S

При невизначеному коліті або некласифікованому запальному захворюванні кишечника перед проведенням реконструктивної проктоколектомії слід

повідомити пацієнта про підвищений ризик виникнення ускладнень та дисфункції резервуару [EL4, RG C].

Остаточний діагноз на користь виразкового коліту або хвороби Крона неможливо встановити приблизно у 10% випадків. Відповідна термінологія розглядається у [Розділі 1](#) цього документу. Відомо про існування менш сприятливих наслідків формування кишкового резервуару у пацієнтів із невизначеним колітом, втім у інших джерелах існування подібної різниці не підтверджується.^{395,405} Результати більшості проведених обсерваційних досліджень наслідків реконструктивної проктоколектомії свідчать про дуже велику кількість ускладнень та неспроможність резервуару у пацієнтів із хворобою Крона в якості супутнього діагнозу. Хоча у одній з груп дослідження наслідки операції у пацієнтів із передопераційним діагнозом «хвороба Крона» були подібні до тих, що зазвичай спостерігаються у пацієнтів із виразковим колітом, у жодного з пацієнтів перед операцією не спостерігалось поширення захворювання на ділянки тонкої або прямої кишки.⁴⁰⁶ Не рекомендується формування ілеоанального резервуарного анастомозу у пацієнтів із діагностично підтвердженою хворобою Крона. У тих випадках, коли може бути розглянутий подібний вид втручання, слід детально поінформувати пацієнта про підвищений ризик сепсису та неспроможності резервуару.

7.6. Медикаментозна терапія при хірургічному втручанні

7.6.1. Прийом преднізолону у періоперативному періоді

Положення ЕССО 7Т

Фактором ризику виникнення операційних ускладнень є прийом преднізолону у дозі 20 мг/добу або інших кортикостероїдних препаратів впродовж 6 тижнів та більше. [EL3b, RG C]. Отже за можливості слід заздалегідь поступово знижувати дозу кортикостероїдів.

Результати неконтрольованих або ретроспективних обсерваційних досліджень свідчать про існування підвищеного ризику хірургічних ускладнень у пацієнтів, які приймають преднізолон в дозі більше ніж 20 мг протягом 6 тижнів і більше^{110,407-411}. Будь-які рекомендації щодо темпів зниження дозування кортикостероїдних препаратів після проведеної колектомії з приводу гострого коліту важкого перебігу мають умовний характер, однак слід прагнути уникнення синдрому відміни стероїдів («адісонів криз») та відповідних симптомів - зниження артеріального тиску, тяжкої гіпонатріємії та гіпоглікемії.. Аналогічні симптоми у стертій формі можуть бути віднесені до особливостей періоду післяопераційного одужання. Попри відсутність наукового обґрунтування режиму відміни стероїдів логічно припустити, що одразу після проведення колектомії дозу препаратів слід зменшити до верхнього граничного значення фізіологічного синтезу кортизолу в організмі, тобто приблизно до 25 мг. Тож вважається підходящим прийом кортизолу (гідрокортизолу) у дозі 25-30 мг, або преднізолону у дозі 5-7,5 мг (2/3 дози вранці, та 1/3 - ввечері). Подальше зменшення дози кортикостероїдів залежить від дози та тривалості прийому препаратів до операції. Пацієнтам, які приймали стероїди протягом 6 місяців або довше, рекомендується знижувати дозу кортикостероїдних препаратів по 1 мг на тиждень протягом декількох місяців.

7.6.2. Прийом азатіоприну в передопераційному періоді

Положення ЕССО 7U

Прийом тіопуринів перед операцією не призводить до підвищеного ризику виникнення післяопераційних ускладнень [EL3b, RG C]. Проведення колектомії з приводу виразкового коліту одразу після або на фоні прийому циклоспорину швидше за все не призводить до виникнення більшої кількості післяопераційних ускладнень [EL3b, RG C]. Прийом інфліксимабу у передопераційному періоді може підвищувати ризик виникнення післяопераційних ускладнень [EL2a, RG B].

Прийом азатіоприну/меркаптопурину очевидно не призводить до більшої кількості післяопераційних ускладнень після проведення колектомії.⁴¹²⁻⁴¹⁴ Хоча результати декількох досліджень не підтверджують більш високий ризик виникнення післяопераційних ускладнень, пов'язаних із прийомом циклоспорину,^{412,413,51,414,415} дані щодо передопераційного прийому такролімуса дуже обмежені.⁴¹⁵

7.6.3. Прийом інфліксимабу у передопераційний період

Положення ЕССО 7V

Прийом інфліксимабу у передопераційний період швидше за все не збільшує ризик виникнення інфекційних ускладнень. Втім невдовзі після операції може спостерігатися збільшення хірургічних ускладнень [EL 3a, RG C].

Фактор некрозу пухлини-альфа є основним компонентом імунної відповіді, пригнічення його дії внаслідок прийому інфліксимабу або інших імуносупресивних препаратів може призвести до серйозних післяопераційних ускладнень. Останнім часом проводилася значна кількість досліджень прийому інфліксимабу та пов'язаних із цим післяопераційних ускладнень; результати досліджень носять суперечливий характер. За результатами нещодавно опублікованого мета-аналізу¹¹⁴ п'ятьох досліджень за участю 706 пацієнтів,^{98,110,416-418} прийом інфліксимабу у передопераційному періоді підвищував загальну кількість післяопераційних ускладнень у період до 30 діб після операції (відношення шансів 1,80, 95% довірчий інтервал 1,12– 2,87). Втім через недостатню потужність аналізу підгруп походження цих ускладнень оцінити неможливо, однак було зареєстровано тенденцію до підвищеної кількості післяопераційних інфекційних ускладнень (відношення шансів 2.24, 95% довірчий інтервал 0,63–7,95), у той час як частота неінфекційних ускладнень залишалася без змін (відношення шансів 0,85, 95% довірчий інтервал 0,50–1,45). Результати досліджень, опубліковані після цього мета-аналізу, не свідчать про підвищену частоту розвитку ускладнень після проктоколектомії, пов'язаних із прийомом інфліксимабу.⁴¹⁹⁻⁴²¹ Оскільки майже всі дані були отримані в ході обсерваційних, а не рандомізованих контрольованих досліджень, існує ризик системної помилки у результатах.

Під час дослідження, проведеного у Клініці Мейо з метою вивчення наслідків реконструктивної проктоколектомії у пацієнтів, які приймали інфліксимаб у передопераційному періоді, різноманітні ускладнення (зокрема неспроможність швів анастомозу, ускладнення з боку резервуару та інфекційні процеси) спостерігалися частіше, ніж у пацієнтів, які не приймали інфліксимаб.^{98,416} Після поправки на дію

супутньої терапії та стадію тяжкості захворювання, прийом інфліксимабу був єдиним фактором, незалежно пов'язаним із виникненням інфекційних ускладнень. Втім пацієнти, які приймали інфліксимаб, були значно молодші за пацієнтів, які не приймали препарат, що, вірогідно, свідчить про спробу стримування захворювання за допомогою медикаментозної терапії перед остаточним рішенням про необхідність оперативного втручання.

Ступінь тяжкості захворювання та ступінчастий прийом циклоспорину також може підвищувати ризик виникнення післяопераційних ускладнень, пов'язаних із прийомом інфліксимабу у передопераційному періоді. Прийом інфліксимабу може бути корисним у пацієнтів із захворюванням помірної активності та, відповідно, низьким рівнем С-реактивного білка;^{98,175,303,422} особливе занепокоєння викликає те, що ургентна колектомія, проведена через кілька тижнів після прийому інфліксимабу може призвести до більшої кількості септичних ускладнень. Втім даних про наслідки ургентної колектомії, проведеної пацієнтам із гострим виразковим колітом тяжкого перебігу, які приймали інфліксимаб у передопераційний період, немає.

Результати декількох досліджень свідчать про ефективність та безпеку прийому циклоспорину та інфліксимабу під час ступінчастої терапії порятунку у пацієнтів із виразковим колітом, стійким до прийому кортикостероїдних препаратів.^{116,417,423,424} Майже третина пацієнтів досягли ремісії у короткочасний період, та майже дві третини уникнули необхідності проведення колектомії у найближчий термін.^{423,424} Аналогічні спостереження відмічаються у групах пацієнтів, які приймали інфліксимаб після невдачі терапії циклоспорином, а також у пацієнтів, які приймали циклоспорин після невдачі терапії інфліксимабом. Втім у 16% випадків спостерігалися серйозні небажані явища, серед них - сепсис із летальним наслідком та герпетичний езофагіт.^{116,423} Залежність ризику виникнення інфекційних ускладнень від послідовності прийому препаратів не встановлена. Втім, короткий період напіврозпаду циклоспорину надає потенційні переваги застосування циклоспорину перед застосуванням інфліксимабу. Хоча результати деяких досліджень свідчать про таку саму частоту виникнення ускладнень, що й під час монотерапії інфліксимабом або циклоспорином,^{423,425} до ступінчастої терапії порятунку слід вдаватися лише у окремих випадках після детального перегляду співвідношення ризик/перевага. Цей вид терапії не рекомендований для застосування у повсякденній практиці через великий ризик ускладнень. Особливо це стосується застосування циклоспорину після невдачі терапії інфліксимабом.

Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Special situations. ECCO, 2012. Особливі ситуації

8. Паучит

8.1. Загальна інформація

Проктоколектомія з ілеоанальним анастомозом (ІАА) є процедурою вибору для більшості пацієнтів з виразковим колітом (ВК), які потребують колектомії.¹ Паучит являє собою неспецифічне запалення ілеального резервуара та найбільш часте ускладнення ІАА у пацієнтів з ВК.²⁻⁷ Частота його виникнення пов'язана з тривалістю

контрольного періоду, досягаючи до 50% пацієнтів за 10 років після ІАА у значній серії великих спеціалізованих центрів.¹⁻⁹ Сукупна частота появи паучиту серед пацієнтів з ІАА, проведеного в межах ведення сімейного аденоматозного поліпозу, є набагато нижчою, знаходячись у діапазоні від 0 до 10%.¹⁰⁻¹² Причини високої частоти розвитку при ВК залишаються невідомими. Чи то паучит частіше розвивається протягом перших років після проведення ІАА, чи то ризик продовжує зростати з тривалістю контрольного періоду, залишається невизначеним.

Положення ЕССО 8А

Постановка діагнозу «паучит» потребує наявності симптомів разом з характерними ендоскопічними та гістологічними відхиленнями [EL3a, RG B]. Поширений ВК, позакишкові прояви (наприклад, ПСХ), куріння, позитивні результати серологічного аналізу на р-ANCA та застосування НПЗП є можливими факторами ризику розвитку паучиту [EL3b, RG D].

8.1.1. Симптоми

Після проктоколектомії з ІАА медіанна частота випорожнення складає від 4 до 8 актів дефекації,^{1-4,13,14} обсягом до 700 мл напівсформованих/рідких випорожнень на добу,^{2,13,14} у порівнянні з обсягом 200 мл на добу у здорових людей. Симптоми, пов'язані з паучитом, включають підвищену частоту та рідкий стан випорожнень, спазми в животі, невідкладний позив до сечовипускання, тенезми та дискомфорт в області тазу.^{2,15} Можуть виникнути: ректальна кровотеча, лихоманка або позакишкові прояви. Ректальна кровотеча найчастіше має відношення до запалення ректальної манжети («куфіту», розділ 1.4),¹⁶ аніж до паучиту. Нетримання калу може трапитися за відсутності паучиту після ІАА, але частіше зустрічається у пацієнтів з паучитом. Симптоми дисфункції резервуара в пацієнтів з ІАА можуть виникнути на фоні інших захворювань, в тому числі хвороби Крона резервуара,¹⁷⁻¹⁹ куфіту¹⁶ та подразненого резервуара²⁰. Саме тому діагноз базується на ендоскопічних та гістологічних даних у поєднанні з симптомами.

8.1.2. Ендоскопія («паучоскопія»)

Для підтвердження діагнозу пацієнтам із симптомами, що нагадують паучит, слід проводити паучоскопію й біопсію слизової оболонки.^{15,21} Іноді пацієнти з ілеоанальним резервуаром мають стриктури в резервуарно-анальному анастомозі, отже для проведення паучоскопії краще обирати гастроскоп, а не колоноскоп. Завжди слід намагатися досягти прогресування в аферентному ілеальному сегменті. Ендоскопічні дані, що можуть вказувати на паучит, включають дифузну еритему, яка може бути плямистою на відміну від тієї, що спостерігається при ВК. Характерні ендоскопічні дані також включають набряк, зернистість, крихкість, спонтанну або контактну кровотечу, втрату судинного малюнку, слизовий ексудат, крововилив, ерозії та утворення виразок.¹⁷ Ерозії та/або виразки вздовж лінії шва не обов'язково є ознаками паучиту.^{18,22,23} Зразки біопсії слід брати зі слизової оболонки резервуару та з привідного сегменту над резервуаром, але не вздовж лінії шва.

8.1.3. Гістопатологія паучиту

Гістологічні дані паучиту також неспецифічні і включають гостре запалення з інфільтрацією поліморфноядерних лейкоцитів, абсцеси крипт та утворення виразок, що асоціюється з хронічним запальним інфільтратом.^{22,23} При паучиті може

виникнути розбіжність між даними ендоскопічного та гістологічного дослідження, можливо пов'язана з помилкою відбору.^{24,25} Морфологічні зміни епітелію, що вистилає ілеальний резервуар, зазвичай виникають за 12-18 місяців після закриття ілеостоми у вигляді сплющення та зменшення кількості або повного зникнення ворсинок, призводячи до їх атрофії («метаплазії товстої кишки»)²³⁻²⁵ Хоча етіологія паучиту залишається невідомою, на підставі схильності пацієнтів з ВК та відповіді на терапію антибіотиками можна зробити логічне припущення про залучення бактеріальної флори та/або інших тригерів запалення при ВК.^{26,27} Паучит, як правило, виникає лише після розвитку в резервуарі метаплазії товстої кишки, хоча причинний зв'язок не доказаний.

Положення ЕССО 8В

Найбільш частими симптомами паучиту є підвищена кількість рідких випорожнень, невідкладний позив до сечовипускання, спазми в животі та дискомфорт в області тазу. Лихоманка та кровотеча трапляються рідко [EL1c, RG B]. Після настання клінічної ремісії проведення рутинної паучоскопії не потрібне [EL5, RG D].

8.1.4. Диференційна діагностика

Історія хвороби та біопсія допомагають розрізнити паучит, ішемію, хворобу Крона (ХК) ті інші рідко поширені форми дисфункції резервуара, такі як колагеновий паучит, *Clostridium difficile* або цитомегаловірусний паучит.²⁸⁻³⁰ Має бути розглянута можливість виникнення вторинного паучиту, спричиненого тазовим сепсисом, який зазвичай викликає фокальне запалення. Зразки біопсії, отримані з відрізка клубової кишки над резервуаром, можуть виявити, що передрезервуарний ілеїт є причиною дисфункції резервуара, хоча зазвичай він викликає видиме утворення виразок, яке легко сплутати з хворобою Крона.³¹ Слід також розглянути можливість виникнення неспецифічного ілеїту, спричиненого застосуванням НПЗП.³²

8.1.5. Фактори ризику розвитку паучиту та дисфункції резервуару

Етіологія паучиту залишається неясною. Фактори ризику, генетичні зв'язки та серологічні маркери паучиту дозволяють зробити припущення, що тісна взаємодія між імунною відповіддю господаря й мікрофлорою резервуара грає відповідну роль в етіології цього ідіопатичного запального захворювання.³³ Відомі фактори ризику розвитку паучиту включають поширений ВК,^{1,34} ретроградний ілеїт,³⁴ позакишкові прояви (особливо первинний склерозуючий холангіт),^{5,19,35} відсутність звички до куріння³⁶ та регулярне застосування НПЗП.^{32,37} Поліморфізм гену антагоніста рецептора інтерлейкіну-1³⁸ та наявність перинуклеарних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл³⁹ також асоціюються з паучитом. Не дивно, що результати досліджень є суперечливими стосовно ролі кожного фактора ризику. Деякі з найкращих даних про фактори ризику поступили з клініки Клівленда.⁴⁰ Двісті сорок послідовних пацієнтів були поділені на тих, що мають здорові резервуари (n = 49), паучит (n = 61), хворобу Крона (n = 39), куфіт (n = 41) та синдром подразненого резервуару (n = 50). Ризик розвитку паучиту підвищувався в ситуації, якщо показанням до проведення ІАА була дисплазія (ВШ 3,89; 95% ДІ 1,69-8,98), якщо пацієнт ніколи не курив (ВШ 5,09; 95% ДІ 1,01-25,69), застосовував НПЗП (ВШ 3,24; 95% ДІ 1,71-6,13) або (можливо, несподівано) ніколи не приймав анксиолітики (ВШ 5,19; 95% ДІ 1,45-18,59). Ризик діагностування хвороби Крона в резервуарі значно підвищувався у курців (ВШ 4,77; 95% ДІ, 1,39-16,25) та помірно у пацієнтів, які мали

резервуар протягом тривалого періоду часу (ВШ 1,20; 95% ДІ 1,12-1,30). Куфіт асоціювався з симптомами артралгії (ВШ 4,13; 95% ДІ 1,91-8,94) та молодим віком (ВШ 1,16; 95% ДІ 1,01-1,33). Синдром подразненого резервуару ймовірно недооцінений, хоча є частою причиною дисфункції резервуара у випадку, коли інші причини (в тому числі невеликий об'єм резервуара, неповна евакуація та заворот резервуара) були виключені, а результати аналізів не демонструють відхилень. Базовим фактором ризику є застосування антидепресантів (ВШ 4,17; 95% ДІ 1,95-8,92) або анксиолітиків (ВШ 3,21; 95% ДІ 1,34-7,47), що дозволяє припустити, що ці люди можуть мати синдром подразненого кишечника, що сприяє розвитку симптомів коліту перед операцією на резервуарі.⁴⁰ Як і у випадку синдрому подразненого кишечника, у цих пацієнтів була відзначена вісцеральна гіперчутливість.⁴¹ Та ж група нещодавно показала, що передвісниками паучиту можуть стати різні післяопераційні фактори. Під час проведення багатофакторного аналізу з паучитом асоціювалися супутня хвороба легень, захворювання, проксимальне до селезінкового кута, позакишкові прояви, S-резервуарна реконструкція.⁴² Ці фактори ризику не повинні перешкоджати проктоколектомії, якщо хірургічне втручання є доречним, але перед операцією слід обговорити це питання з пацієнтом та його сім'єю. Якщо існує невідповідність передопераційної та ендоскопічної картини або якщо пацієнт приймає антидепресанти, слід особливо ретельно зважити ризик дисфункції резервуара після ІАА. Подібним чином, якщо пацієнт страждає від первинного склерозуючого холангіту, доречно обговорити високий ризик розвитку паучиту. Такі обговорення є частиною належного поводження з очікуваннями пацієнтів, а відомі прогностичні фактори появи паучиту або подразненого резервуара не повинні вважатися формальними протипоказаннями до операції на резервуарі.

8.2. Патерн паучиту

8.2.1. Гострий та хронічний паучит

На підставі симптомів і даних ендоскопії паучит можна розділити на стадію ремісії (нормальна активність резервуара) та активний паучит (підвищена активність за наявності ендоскопічних та гістологічних ознак, що вказують на паучит).^{15,43} Активний паучит може бути розділений на гострий та хронічний залежно від тривалості симптомів. Поріг хронічного характеру – це тривалість симптомів протягом періоду > 4 тижнів. У 10% пацієнтів розвивається хронічний паучит, що потребує тривалого лікування, а в невеликій підгрупі паучит виявляє рефрактерність до консервативного лікування.³⁻³ Різних точок зору паучит також можна розподілити на:

- 1) ідіопатичний проти вторинного;
- 2) у стадії ремісії проти активного;
- 3) нечастий (< 3 епізодів на рік) проти рецидивуючого (> 3 епізодів на рік).

Також паучит можна класифікувати на підставі відповіді на лікування антибіотиками:

- 1) той, що дає відповідь на антибіотики;
- 2) залежний від антибіотиків (необхідність в постійній антибіотикотерапії для підтримання стадії ремісії);
- 3) стійкий до антибіотиків.⁴⁴

8.2.2. Шкала оцінки паучиту

Індекс активності паучиту (ІАП) був розроблений з метою впорядкування діагностичних критеріїв та оцінки тяжкості паучиту.^{15,43,45} ІАП – це сумарний бал, що оцінює симптоми, ендоскопічні та гістологічні дані. Кожний компонент оцінки дає максимум 6 очок. Пацієнти із підсумковим балом за шкалою ІАП ≥ 7 , вважаються тими, хто має паучит, хоча пацієнт має продемонструвати як клінічні симптоми, так і ендоскопічні або гістологічні підтвердження паучиту. Проблема полягає в тому, що близько чверті пацієнтів із високим балом за шкалою симптомів, що вказує на паучит, можуть не відповідати критеріям для діагностування паучиту за оцінкою ІАП, оскільки ендоскопічні або гістологічні критерії можуть бути відсутні. Отже, відносно велика кількість пацієнтів може отримувати непотрібне лікування з приводу паучиту, в той час, коли симптоми пов'язані з іншими захворюваннями. Були розроблені й інші шкали оцінки, включаючи індекс Московіца²² та індекс університету Гейдельберга. Порівняння з ІАП^{46,47} показують, що вони не є взаємозамінними, але цей факт має більший вплив на проведення клінічних випробувань, ніж на клінічну практику.

8.2.3. Рецидивуючий паучит та ускладнення

Паучит рецидивує у більш ніж 50% пацієнтів.^{3,15,41} Загалом пацієнтів з рецидивуючим паучитом можна поділити на три категорії: нечасті епізоди (< 1/рік), рецидивуючий перебіг (1-3 епізоди/рік) або постійний перебіг. Також паучит може бути визнаний таким, що дає відповідь на лікування або рефрактерним, на підставі відповіді на монотерапію із застосуванням антибіотику^{7,9} (див. розділ 1.3.2). Хоча ці відмінності є значною мірою умовними, вони допомагають як пацієнтам, так і їх лікарям змінити патерн паучиту в умовах вибору варіантів лікування. Ускладнення паучиту включають абсцеси, фістули, стеноз резервуарно-анального анастомозу та аденокарциному резервуара.^{7,28,43} Останнє ускладнення є винятковим і трапляється лише за наявності дисплазії або карциноми в перших зразках колектомії.

8.3. Консервативне лікування

8.3.1. Гострий паучит: антибіотики

Положення ECCO 8C

Більшість пацієнтів відповідають на метронідазол чи ципрофлоксацин, хоча оптимальні методи лікування не були чітко визначені [EL1b, RG B]. Побічні ефекти трапляються рідше при застосуванні ципрофлоксацину [EL1c, RG B]. Протидіарейні препарати можуть зменшити кількість щоденних рідких випорожнень у пацієнтів незалежно від паучиту [EL5, RG D]/

Лікування паучиту є здебільшого емпіричним, й були проведені лише невеликі плацебо-контрольовані випробування. Антибіотики є основою лікування, а метронідазол і ципрофлоксацин є найбільш поширеними препаратами першого вибору, які часто викликають швидку відповідь. Відношення шансів індукування відповіді із застосуванням перорального метронідазолу у порівнянні з плацебо при активному хронічному паучиті становить 26,67 (95% ДІ 2,31-308,01, NNT = 2).⁴⁸ Однак, рандомізовані випробування застосування як метронідазолу, так і ципрофлоксацину, є невеликими.^{3,49} Обидва засоби були порівняні в іншому невеликому рандомізованому випробуванні.⁵⁰ Семеро пацієнтів отримували ципрофлоксацин у дозі 1 г/доба, а дев'ять пацієнтів – метронідазол у дозі

20 мг/кг/доба протягом 2 тижнів. Ципрофлоксацин зменшив бал за шкалою ІАП з $10,1 \pm 2,3$ до $3,3 \pm 1,7$ ($p = 0,0001$), в той час, як метронідазол знизив бал за шкалою ІАП з $9,7 \pm 2,3$ до $5,8 \pm 1,7$ ($p = 0,0002$). Ципрофлоксацин продемонстрував значно більшу перевагу у порівнянні з метронідазолом з урахуванням загального ІАП ($p = 0,002$), оцінки симптомів ($p = 0,03$) та ендоскопічної оцінки ($p = 0,03$), а також меншу частоту небажаних явищ (33% пацієнтів, які отримували метронідазол, повідомили про появу побічних ефектів, в той час, як з боку пацієнтів, які приймали ципрофлоксацин, не було отримано таких повідомлень). Лікування і профілактика паучиту були піддані систематичному розгляду у 2010 р. за допомогою аналізу Кокрейна. У лікуванні гострого паучиту (4 RCTS, 5 засобів) ципрофлоксацин був більш ефективним в індукуванні ремісії, аніж метронідазол. Ані рифаксимін, ані *Lactobacillus plantarum GG* не були ефективнішими за плацебо, в той час як клізми з будесонідом і метронідазол були однаково ефективними в індукуванні ремісії. У нерандомізованому неконтрольованому відкритому випробуванні ефективність у лікуванні слабо активного паучиту продемонстрував висококонцентрований пробіотичний препарат (VSL#3).⁵¹

8.3.2. Хронічний паучит: комбінована антибіотикотерапія або будесонід

Положення ECCO 8D

При хронічному паучиті ефективною є комбінація двох антибіотиків [EL1b, RG B]. Альтернативою є пероральний будесонід [EL2b, RG B]. Інфліксімаб демонструє ефективність у лікуванні хронічного рефрактерного паучиту [EL4, RG C].

Для пацієнтів із персистуючими симптомами слід розглянути можливість інших діагнозів, у тому числі недиагностованої хвороби Крона, резервуарно-анальної чи ілеально-резервуарної стриктури, інфекції ЦМВ або *Cl difficile*, колагенового паучиту, куфіту, анатомічних порушень або синдрому подразненого резервуара. Приблизно у 10-15% пацієнтів із гострим паучитом розвивається хронічний паучит, який може бути «таким, що відповідає на лікування» або «рефрактерним до лікування» на окрему антибіотикотерапію.⁴⁵

Пацієнти з хронічним рефрактерним паучитом не відповідають на традиційну терапію й часто мають триваючі симптоми. Це є частою причиною невдалого функціонування резервуара. У цьому випадку можуть бути ефективними комбінована антибіотикотерапія або пероральний будесонід. Шістнадцять пацієнтів із хронічним рефрактерним паучитом (тривалість захворювання > 4 тижнів та невдала відповідь на окрему антибіотикотерапію тривалістю > 4 тижнів) отримували лікування із застосуванням ципрофлоксацину у дозі 1 г/добу і тинідазолу у дозі 15 мг/кг/добу впродовж 4 тижнів.⁵² Історична когорта з десяти послідовних пацієнтів із хронічним рефрактерним паучитом, яка отримувала лікування із щоденним застосуванням високодозового перорального месалазину та месалазину для місцевого застосування, використовувалася у якості групи порівняння. При прийомі ципрофлоксацину та тинідазолу ці пацієнти, рефрактерні до лікування, продемонстрували значне зниження загального балу за шкалою ІАП та суттєве покращення балу якості життя ($p < 0,002$) у порівнянні з вихідним рівнем. Частота випадків клінічної ремісії в групі застосування антибіотиків становила 87,5%, а в групі застосування месалазину – 50%.

В іншому дослідженні 18 пацієнтів, рефрактерних до метронідазолу, ципрофлоксацину чи амоксициліну/клавуланової кислоти, протягом 4 тижнів

отримували пероральний рифаксимін (антибіотик широкого спектру, що не абсорбується) у дозі 2 г/добу та ципрофлоксацин у дозі 1 г/добу протягом 15 діб. Шістнадцять із 18 пацієнтів (88,8%) або отримали покращення (n = 10), або увійшли в стадію ремісії (n = 6).⁵³ Медіанні значення за шкалою ІАП до та після лікування становили відповідно 11 (діапазон 9-17) і 4 (діапазон 0-16) (p<0,002). Британська група відзначила подібну користь лише серед 8 пацієнтів.⁵⁴ В іншому комбінаційному дослідженні 44 пацієнти з рефрактерним паучитом отримували метронідазол у дозі 800 мг – 1 г/добу та ципрофлоксацин у дозі 1 г/добу протягом 28 діб.⁵⁵ Тридцять шість пацієнтів (82%) увійшли в стадію ремісії, а медіанні значення за шкалою ІАП до та після лікування становили відповідно 12 і 3 (p<0,0001). Альтернативою був пероральний будесонід CIR у дозі 9 мг щоденно протягом 8 тижнів, з яким ремісію було досягнуто у 15/20 (75%) пацієнтів, що не відповідали на курс лікування ципрофлоксацином або метронідазолом протягом 1 місяця.⁵⁶ Пероральний будесонід також не показав впливу на печінкові проби у пацієнтів із паучитом з ПСХ, при цьому суттєво покращуючи стан при запаленні резервуара та аферентного сегмента.⁵⁷ Сукупні дані (отримані переважно з досліджень із недостатньою потужністю) дозволяють зробити висновок, що, якщо ципрофлоксацин не працює, його слід спробувати давати в комбінації з імідазолом або рифаксиміном, з альтернативою у вигляді перорального будесоніду.

8.3.3. Гострий та хронічний рефрактерний паучит: інші засоби

У відкритих великих та малих контрольованих випробуваннях було оцінено розмаїття підходів. У рандомізованому контрольованому випробуванні в лікуванні гострого паучиту клізми з будесонідом були настільки ж ефективні, як і метронідазол.⁵⁸ Клізми із циклоспорином продемонстрували покращення в пілотному дослідженні⁵⁹, а пероральний азатіопрін допомагав, якщо пацієнт ставав будесонід-залежним. Неконтрольовані дослідження застосування клізм та супозиторіїв із жирними кислотами з коротким ланцюгом.⁶⁰⁻⁶² Найбільш цікавим є випробування інфліксимабу у пацієнтів із хронічним рефрактерним паучитом.⁶³ Група з 28 пацієнтів з ІАА, к яких розвинувся рефрактерний паучит, отримувала лікування із застосуванням інфліксимабу. Пацієнти страждали або від паучиту /передрезервуарного ілеїту (n = 25) та/або від фістули резервуару (n = 7) (пацієнти з відомою хворобою Крона були виключені). 82% пацієнтів отримували супутню терапію імуномодуляторами. Після 10 тижнів терапії 88% пацієнтів, які отримували лікування, показали клінічну відповідь (14 – часткову, 8 – повну), а у 6/7 пацієнтів із фістулою спостерігалось покращення (у 3 – часткове, у 3 – повне). ІАП знизився з 9,0 до 4,5 балів. Крім того, у 56% пацієнтів клінічна відповідь відзначалася після періоду спостереження медіанною тривалістю 20 місяців. П'ять пацієнтів потребували постійної ілеостоми.⁶³ Був також описаний ефект інфліксимабу у десяти пацієнтів із хронічним рефрактерним паучитом, ускладненим ілеїтом⁶⁴; 9/10 пацієнтів досягли клінічної ремісії, а 8/10 продемонстрували повне відновлення ендоскопічних уражень, яке зберігалось протягом щонайменше 6 місяців. Нещодавно в іспанському багатоцентровому ретроспективному дослідженні 33 пацієнти з хронічним рефрактерним паучитом отримували лікування із застосуванням інфліксимабу. 21%, 33% і 27% досягли повної відповіді на 8, 26 і 52 тижні.⁶⁵ Хоча інфліксимаб може бути ефективним у тривалому лікуванні з приводу паучиту, клінічних даних ще недостатньо і є потреба у проведенні проспективних багатоцентрових рандомізованих контрольованих випробувань. Можливим варіантом лікування для пацієнтів із

хронічним рефрактерним паучитом, які попередньо приймали інфліксимаб, може стати адалімумаб; 50% пацієнтів обходилися без постійної ілеостоми через 1 рік після початку лікування із застосуванням адалімумабу.⁶⁶

Нарешті, з відкритого випробування були отримані повідомлення про користь від застосування клізм із алікафорсеном (інгібітором фактора міжклітинної адгезії (ICAM)-1). Дванадцять пацієнтів із хронічним рефрактерним паучитом отримували 240 мг у вигляді клізм і 7/12 (58%) увійшли в стадію ремісії після 6 тижнів.⁶⁷

8.3.4. Підтримання ремісії: пробіотики

Положення ECCO 8E

Терапія із застосуванням пробіотику VSL#3 (18 x 10¹¹ 8 бактеріальних штамів протягом 9 чи 12 місяців) підтвердила свою ефективність у підтриманні ремісії, індукованої антибіотиками [EL1b, RG B]. VSL#3 (9 x 10¹¹ бактерій) також продемонстрував ефективність у попередженні розвитку паучиту [EL2b, RG C].

Після досягнення ремісії при хронічному паучиті цей стан допомагає підтримувати лікування із застосуванням концентрованої пробіотичної суміші VSL#3. Ефективність VSL#3 (450 млрд. бактерій 8 різних штамів/г) у підтриманні стадії ремісії у пацієнтів із хронічним паучитом була підтверджена у двох подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях. У першому дослідженні 40 пацієнтів, які досягли клінічної та ендоскопічної ремісії за місяць після початку комбінованої антибіотикотерапії (рифаксимін у дозі 2 г/доба + ципрофлоксацин у дозі 1 г/доба), були рандомізовані для отримання VSL#3 у дозі 6 г/доба (18 x 10¹¹ бактерій/доба) або плацебо протягом 9 місяців.⁶⁸ В усіх 20 пацієнтів, які отримували плацебо, стався рецидив, у той час як наприкінці дослідження 17/20 пацієнтів (85%), які отримували VSL#3, залишилися у стані клінічної та ендоскопічної ремісії. Варто зазначити, що в усіх 17 пацієнтів протягом 4 місяців після закінчення застосування VSL#3 стався рецидив. У другому дослідженні 36 пацієнтів з хронічним рефрактерним паучитом, які досягли ремісії (IAP = 0) за місяць після початку комбінованої антибіотикотерапії (метронідазол + ципрофлоксацин), отримували VSL#3 у дозі 6 г/раз на добу або плацебо протягом 1 року. Частота випадків ремісії становила 85% у групі VSL#3 й 6% у групі плацебо (p<0,001).⁶⁹ Систематичний огляд Кокрейна виявив, що VSL#3 був більш ефективним, аніж плацебо у підтриманні стану ремісії при хронічному паучиті у пацієнтів, які досягли ремісії за допомогою антибіотиків.⁵¹

8.3.5. Профілактика паучиту: пробіотики

Той самий пробіотичний препарат (VSL#3) продемонстрував здатність попереджати розвиток паучиту протягом першого року після оперативного втручання у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. Сорок послідовних пацієнтів, які перенесли IAA з приводу ВК, були рандомізовані протягом тижня після закриття ілеостоми для отримання VSL#3 у дозі 3 г (9 x 10¹¹) на добу або плацебо протягом 12 місяців. На 1, 3, 6, 9 і 12 місяці пацієнти пройшли клінічне, ендоскопічне та гістологічне обстеження. У пацієнтів, яких лікували із застосуванням VSL#3, відзначалася досить низька частота виникнення гострого паучиту (10%) у порівнянні з тими, хто отримував плацебо (40%) (p<0,05), та суттєве покращення якості життя.⁷⁰ Систематичний огляд Кокрейна повідомляє, що VSL#3 був більш ефективним, аніж плацебо у попередженні розвитку паучиту.⁵¹ Механізм дії

пробіотикотерапії залишається неясним.⁷¹ Пацієнти, у яких розвинувся паучит, мають невелику різноманітність бактерій та високу – грибків у мікробіоті резервуару, асоційованій зі слизовою оболонкою. Бактеріальна різноманітність підвищувалася, а грибкова – зменшувалась у пацієнтів, у яких стан ремісії підтримувався із застосуванням VSL#3 ($p = 0,001$). VSL#3 підвищував загальну кількість бактеріальних клітин за аналізом ПЛР у реальному часі ($p = 0,002$) та модифікував спектр бактерій у бік анаеробних видів. Таксон-специфічні бібліотеки клонів підтвердили, що спектр *Lactobacillus* sp. і *Bifidobacter* sp. змінився за допомогою пробіотикотерапії. Розмаїття грибкової флори було пригнічене. Відновлення цілісності «захисної» мікробіоти слизової оболонки кишечника може бути одним із механізмів, за допомогою якого працюють пробіотичні бактерії.

8.4. Куфіт

Положення ЕССО 8F

Запалення ректальної манжети (куфіт) може провокувати появу симптомів, схожих на симптоми паучиту або синдрому подразненого резервуара, хоча кровотечі спостерігаються частіше [EL2a, RG B]. 5-АСК для місцевого застосування підтвердив свою ефективність [EL4, RGD].

Куфіт може спричиняти дисфункцію резервуара за наявності симптомів, що імітують паучит або синдром подразненого резервуара (СПР), особливо після ІАА з подвійним швом (див. розділ 7). На відміну від СПР (який може бути супутнім захворюванням) характерною рисою куфіту є кровотеча. Ендоскопія виступає у якості діагностичного інструменту, але слід бути дуже уважними при обстеженні манжети циліндричного епітелію між зубчастою лінією та резервуарно-анальним анастомозом (Розділ 7.2.3).⁷² У відкритому випробуванні у 14 послідовних пацієнтів з куфітом, які отримували лікування із застосуванням супозиторіїв з месалазином 500 мг двічі на добу, спостерігалось зниження загального індексу активності куфіту (отриманого на базі ІАП) з $11,9 \pm 3,17$ до $6,21 \pm 3,19$ ($p < 0,001$).¹⁶ На додачу до зниження за підшкалою симптомів з $3,24 \pm 1,28$ до $1,79 \pm 1,31$, бали за ендоскопічною підшкалою знизилися з $3,14 \pm 1,29$ до $1,00 \pm 1,52$, а за гістологічною підшкалою з $4,93 \pm 1,77$ до $3,57 \pm 1,39$. 92% пацієнтів із кривавими випороженнями кишечника і 70% з артралгією (характерною клінічною рисою куфіту (Розділ 1.1.4)) відзначили покращення від лікування. Не було отримано повідомлень про системні чи місцеві небажані явища.

9. Контроль колоректального раку при ВК

9.1. Ризик розвитку колоректального раку при ВК

Положення ЕССО 9A

Пацієнти з багаторічним виразковим колітом знаходяться в групі підвищеного ризику розвитку колоректального раку у порівнянні із загальною популяцією [EL 1b, RG B].

Хоча загально визнано, що багаторічний виразковий коліт асоціюється з підвищеним ризиком розвитку колоректальної карциноми (КРК), оцінки такого ризику дуже різняться. У 2001 р. Eaden опублікував регулярно цитовані дані мета-аналізу 116 досліджень, які проводилися в період з 1935 по 1999 рр.⁷³ На підставі 19 з

цих 116 досліджень були встановлені сукупні ризики, що складають до 18% на 30-му році тривалості захворювання. Більш ранні дослідження, інформація про які була отримана зі спеціалізованих центрів, повідомляли навіть про ризики до 43%,⁷⁴ у той час як ризики в більш сучасних дослідженнях, що проводилися у групах, ледве збільшилися у порівнянні із загальною популяцією.⁷⁵⁻⁷⁷ Ці відмінності пов'язані із різницею у дизайні досліджень, популяції досліджень та виборі пацієнтів. Ризики розвитку КРК також знизилися з часом, що підкреслюється в дослідженні, проведеному в клініці Сент-Маркс.⁷⁸ Цей факт, можливо, відображає впровадження більшої кількості стратегій нагляду, застосування препаратів, які більш ефективно контролюють запалення, або зміну підходу до підтримуючої терапії або колектомії. Таким чином, можна відзначити, що хоча пацієнти з багаторічним виразковим колітом знаходяться в групі підвищеного ризику розвитку КРК, цей ризик є не таким високим, як це оцінювалося раніше.

Положення ЕССО 9В

Ризик розвитку колоректального раку при виразковому коліті асоціюється з тривалістю та важкістю захворювання [EL 1b, RG B].

У мета-аналізі Eaden повідомлялося про те, що сукупний ризик розвитку КРК становив 2% на 10-му році, 8% на 20-му році і 18% на 30-му році захворювання. Хоча стверджується, що КРК рідко зустрічається у разі, коли захворювання триває менше 8 років, значна кількість пухлин може розвинути протягом цього інтервалу часу,^{76,79} особливо у пацієнтів, які були в похилому віці в момент появи коліту. З цих досліджень не можна встановити, чи дійсно ці ранні випадки розвитку КРК пов'язані з колітом, чи вони є спорадичними карциномами. Роль тривалості захворювання з урахуванням ризику розвитку КРК є беззаперечною. Пацієнти з панколітом або колітом, розповсюдженим проксимально до селезінкового кута, знаходяться у групі найвищого ризику, а пацієнти з лівобічним колітом мають профіль помірної ризику. Ризик розвитку КРК не підвищується у пацієнтів з ВК, обмеженим зоною прямої кишки.⁷³ Слід звернути увагу на те, що гістологічна протяжність, навіть без ендоскопічно видимих відхилень, також може стати важливою детермінантою ризику розвитку раку.⁸⁰

Положення ЕССО 9С

Супутній первинний склерозуючий холангіт (ПСХ), післязапальні поліпи, наявність КРК у сімейному анамнезі та більш тяжка чи персистуюча запальна активність надає додатковий ризик розвитку КРК у пацієнтів із виразковим колітом [EL 1b, RG B].

Широке розмаїття оцінок ризику в літературі можна пояснити відмінностями додаткових факторів ризику в досліджуваних когортах пацієнтів. Найбільш узгодженими факторами ризику є первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) з ризиком розвитку КРК до 31%⁸¹⁻⁸³ і гістологічна або клінічна активність захворювання.⁸⁴⁻⁸⁶ Післязапальні поліпи можуть бути маркерами тяжкості попереднього запалення, а також були визначені у якості стійкого фактору ризику.^{75,84,87} Однак, існує можливість, що підвищений ризик має відношення до пропущених диспластичних уражень, помилково діагностованих як післязапальні поліпи. Ранній початок захворювання у віці до 20-25 років також може сприяти підвищенню ризику, хоча на підставі опублікованих даних не можна достеменно встановити, чи це є незалежним

фактором ризику чи цей факт можна пояснити тривалістю захворювання.^{76,77,88} Наявність КРК у сімейному анамнезі асоціюється з підвищенням ризику, хоча цей факт підтверджують не всі дослідження.^{82,89}

9.2. Проблеми спостереження

9.2.1. Скринінг та спостереження

Оскільки диспластичні зміни слизової оболонки товстої кишки асоціюються з підвищеним ризиком розвитку колоректального раку (КРК) при виразковому коліті (ВК), було розроблено програми спостережної колоноскопії з метою зниження захворюваності та смертності внаслідок КРК, при одночасному запобіганні застосуванню непотрібної профілактичної колектомії. Нагляд розвитку КРК у пацієнтів з ВК включає не лише проведення повторних колоноскопій, але й розгляд симптомів, ліки та результати лабораторних аналізів, а також оновлення особистого та сімейного анамнезу. На початку впровадження цих програм виконується початкова скринінгова колоноскопія з метою переоцінки протяжності захворювання та підтвердження відсутності диспластичних уражень. Згодом спостережні колоноскопії проводяться на регулярній основі через певні інтервали часу.

9.2.2. Ефективність

Положення ECCO 9D

Регулярні наступні колоноскопії можуть проводитись, оскільки спостережна колоноскопія може допомогти ранньому виявленню КРК з відповідним покращенням прогнозу [EL 3a, RG B].

Для підтвердження ефективності спостережної колоноскопії рандомізовані контрольовані випробування не проводились. Тим не менш, велика кількість окремих випадків дозволили зробити припущення щодо користі спостережної колоноскопії.⁹⁰⁻⁹⁴ У ретроспективному дослідженні 40 пацієнтів з КРК, асоційованою з ВК, Giardiello повідомляв, що КРК виявляли на статистично значущій ранній стадії, коли пацієнтам ставили діагноз у програмі спостереження (Dukes A/B: 67% проти 9%).⁹⁵

Цьому питанню були присвячені три дослідження типу «випадок-контроль». У когортному дослідженні популяційного рівня типу «випадок-контроль» на 142 пацієнтах з ВК (знайдених у популяції дослідження обсягом 4664 пацієнти), проведеному в Стокгольмі, Швеція, 2 з 40 пацієнтів з КРК на фоні ВК і 18 з 102 пацієнтів групи контролю перенесли щонайменше одну спостережну колоноскопію (ВР, 0,29; 95% ДІ, 0,06-1,31). Дванадцять пацієнтів групи контролю та тільки один пацієнт із групи ВК-КРК перенесли 2 чи більше спостережних колоноскопій (ВР, 0,22; 95% ДІ, 0,03-1,74). Спираючись на ці факти, дослідники дійшли висновку, що часті колоноскопії захищають від розвитку КРК, хоча цей висновок не має статистичної значущості.⁹⁶ У 1990 р. Lashner et al. повідомляли, що 4 з 91 пацієнтів, які пройшли спостереження, померли через КРК, у порівнянні з 2 з 95 пацієнтів, які не пройшли спостереження (ВР, 2,09; 95% ДІ, 0,39-11,12). Колектомія застосовувалася рідше в групі спостереження (33 проти 51; $p < 0,05$). У середньому в групі спостереження її проводили на 4 роки пізніше (через 10 років тривалості захворювання).⁹⁷ Нарешті, Choi et al. оглянули 41 пацієнта, в яких розвинулася КРК у період між 1974 та 1991 рр.⁹⁸ У цьому дослідженні наслідків у 19 пацієнтів, які

перенесли колоноскопичне спостереження, рак був виявлений на більш ранній стадії у порівнянні з 22 пацієнтами, які не брали участі в програмі спостережної колоноскопії ($p=0,039$). 5-річна виживаність становила 77,2% у групі спостереження і 36,3% у групі без спостереження.

В аналізі об'єднані дані цих 3 досліджень, виконаному Кокрейном, 8 з 110 пацієнтів у групі спостереження померли через КРК у порівнянні з 13 з 117 пацієнтів в групі без спостереження (ВР, 0,81; 95% ДІ, 0,17-3,83).⁹⁹ На підставі аналізу Кокрейна можна зробити наступний висновок: «немає чітких доказів, що спостережна колоноскопія збільшує виживаність у пацієнтів з поширеним колітом. Існує доказ того, що рак зазвичай виявляється на більш ранній стадії у пацієнтів, які проходять спостереження, і ці пацієнти мають відповідно кращий прогноз, але систематична похибка відмінності тривалості латентного періоду може суттєво вплинути на цю очевидну користь. Існує непрямий доказ того, що спостереження може бути ефективним у зниженні ризику смерті від ЗЗК-асоційованої КРК і непрямий доказ того, що воно може бути економічно ефективним.»⁹⁹

Нещодавно в дослідженні, проведеному в Нідерландах, було виявлено 149 пацієнтів з ЗЗК-асоційованою КРК.¹⁰⁰ Двадцять три пройшли колоноскопичне спостереження до того, як було виявлено КРК, 5-річна виживаність пацієнтів з КРК у групі спостереження становила 100% у порівнянні з 74% у групі без спостереження ($p = 0,042$). У групі спостереження тільки один пацієнт помер внаслідок розвитку КРК у порівнянні з 29 пацієнтами в контрольній групі ($p = 0,047$). Крім того, у групі спостереження, пухлини були виявлені на більш ранній стадії ($p = 0,004$). Ці результати надають докази покращеного виживання внаслідок застосування колоноскопичного спостереження у пацієнтів з ЗЗК за допомогою виявлення КРК на більш підходящій стадії для видалення пухлини.

9.2.3. Первинна скринінгова колоноскопія та графік спостережень

Положення ЕССО 9Е

Усім пацієнтам з ВК, незалежно від активності захворювання, через 6-8 років після появи симптомів слід проводити скринінгову чергову спостережну колоноскопію з метою оцінки індивідуального профілю ризику пацієнта [EL 5, RG D].

Положення ЕССО 9F

Коли активність захворювання обмежується прямою кишкою без ознак попереднього або поточного ендоскопічного та/або мікроскопічного запалення, що знаходиться проксимальніше від прямої кишки, включення до програми регулярної спостережної колоноскопії не є обов'язковим [EL2a, RG B].

Положення ЕССО 9G

У разі наявності супутнього первинного склерозуючого холангіту (ПСХ) спостережні колоноскопії слід проводити щорічно з моменту діагностування ПСХ, незалежно від активності та тривалості захворювання [EL3a, RG B].

Положення ЕССО 9H

Профіль ризику розвитку КРК слід визначати на підставі спостережних колоноскопій або першої спостережної колоноскопії на 6-8-й рік після перших проявів.

Стратифікація ризику багато в чому залежить від активності захворювання, тяжкості ендоскопічного та/або гістологічного запалення, наявності псевдополіпів, супутнього ПСХ та випадків КРК у сімейному анамнезі [EL2b, RG B].

Положення ECCO 91

Індивідуальний профіль ризику визначає інтервал проведення спостережної колоноскопії: кожні 1-2 роки (у групі високого ризику) або 3-4 роки (у групі низького ризику), починаючи з восьмого року після першого прояву як при поширеному, так і при лівобічному ВК [EL5, RG D].

Профіль ризику розвитку КРК може бути визначений на підставі скринінгової колоноскопії або першої спостережної колоноскопії через вісім років після початку захворювання.

Стратифікація ризику багато в чому залежить від чотирьох пунктів (кожному з цих пунктів потрібно присвоїти один бал): панколіт, ендоскопічне та/або гістологічне запалення, псевдополіпів, супутнього ПСХ та наявності КРК у сімейному анамнезі (група низького ризику 0-2 і група високого ризику 3-4 бали). Існуючу спостережну колоноскопію слід проводити на підставі індивідуального профілю ризику кожні 1-2 роки (у групі високого ризику) або кожні 3-4 роки (у групі низького ризику), починаючи з восьмого року після початку захворювання – як у випадках поширеного ВК, так і лівобічного ВК. Якщо немає підтвердження ІЕН чи ендоскопічного та/або гістологічного запалення при проведенні двох послідовних спостережних колоноскопій, спостережний інтервал можна збільшити (напр., не кожні 1-2 роки, а кожні 3-4 роки).

Мета-аналіз дозволяє припустити, що контрольні колоноскопії можуть знизити ризик смерті від карциноми товстої кишки, асоційованої з колітом, та є економічно ефективними. Це ґрунтується на тому факті, що карциноми товстої кишки, асоційовані з колітом, виявляють раніше, хоча, тим не менш, можуть виникнути інтервальні карциноми.⁹⁹

Ризик розвитку карциноми підвищується з тривалістю та поширеністю захворювання, отже регулярний моніторинг слід розпочати раніше у випадку панколіту, аніж лівобічного або дистального коліту. Слід відзначити голландське дослідження, яке підкреслило, що до 22% пацієнтів, у яких розвинулася карцинома товстої кишки, асоційована з колітом, звертаються до цього методу перед впровадженням спостережної колоноскопії.⁷⁹ Якщо виключити пацієнтів, які страждають від ПСХ (оскільки вони будуть проходити моніторинг з моменту діагностування ПСХ), кількість «пропущених» карцином знизилася до приблизно 15%. Ураховуючи це і знаючи, що панколіт може розвинутися із запалення, описаного спочатку як дистальний коліт без явних клінічних симптомів, слід провести повну колоноскопію з численними біопсіями протягом 6-8 років після появи перших симптомів захворювання з метою встановлення ендоскопічної та/або мікроскопічної поширеності захворювання і запропонувати наступне ендоскопічне спостереження.

Інтервал моніторингу має варіювати від 1 до 4 років відповідно до індивідуального профілю ризику для попередження розвитку інтервальних карцином.^{93,101,102} Оскільки у пацієнтів з проктитом ризик розвитку КРК лише мінімально підвищений (за відсутності інших факторів ризику), у цій групі відсутня необхідність у регулярному моніторингу. І, навпаки, ризик розвитку карциноми у

пацієнтів з виразковим колітом та ПСХ не лише в п'ять разів вищий,¹⁰³ але й виникає на більш ранній (медіана 2,9 років) стадії захворювання,¹⁰⁴ при цьому карциноми часто виникають на правому боці товстої кишки.¹⁰⁵ Тому з моменту діагностування пацієнти повинні проходити щорічний моніторинг. Після проміжної колектомії з ілеоректальним анастомозом або відновлюючої проктоколектомії, карциноми можуть розвинути на слизовій оболонці кишки, яка ще залишилась, дистально до анастомозу або в середині резервуару.¹⁰⁶ Таким чином, частину товстої кишки та/або резервуару, що залишилася після операції, слід регулярно обстежувати.

9.3. Колоноскопичні процедури

Положення ECCO 9J

Для ефективної спостережної колоноскопії велике значення має належна підготовка кишечника. У разі присутності залишків фекалій слід розглянути можливість повторної колоноскопії [EL5, RG D].

Положення ECCO 9K

Колоноскопичне спостереження краще проводити, коли виразковий коліт знаходиться на стадії ремісії, оскільки в іншому випадку у біоптатах зі слизової оболонки важко розрізнити дисплазію та запалення [EL5, RG D].

Метою спостережної колоноскопії є виявлення неоплазії з високою чутливістю і специфічністю. За можливості, спостережні колоноскопії слід проводити на стадії ремісії, оскільки існує ймовірність помилково визнати залишкову запальну активність інтраепітеліальною неоплазією. Як і у випадку з проведенням скринінгової колоноскопії у здоровій популяції, якість підготовки значною мірою впливає на частоту виявлення уражень.¹⁰⁷ Крім того, існує зв'язок між часом відбору зразків та частотою виявлення неоплазій.¹⁰⁸

Положення ECCO 9L

Хромоендоскопія з прицільною біопсією – це спостережна процедура вибору, що проводять лише ендоскопісти з відповідною підготовкою [EL1b, RG B]. З іншого боку, вибіркочку (квадрантне взяття біоптату кожні 10 см) та прицільну біопсію будь-якого видимого ураження слід виконувати за умови використання ендоскопії у білому світлі [EL3, RG B].

Декілька досліджень, проведених протягом останніх років, продемонстрували, що більшість інтраепітеліальних неоплазій (ІЕН), наприклад, атипична слизова оболонка, стриктури або підняття мембрани слизової оболонки,¹⁰⁹⁻¹¹¹ можуть бути візуалізовані шляхом ендоскопії з високою роздільною здатністю. Отже, дуже важливо робити прицільну біопсію на усіх видимих ділянках з підозрою на наявність ураження. Крім того, з метою оцінки протяжності захворювання та загоєння слизової оболонки доцільно брати 2 біоптати з кожного сегменту товстої кишки. При застосування лише колоноскопії у білому світлі можна не отримати макроскопічного зображення ІЕН (близько 20%): Rubin et al. продемонстрували на математичній моделі, що для досягнення 90% довірчого інтервалу у виявленні карцином потрібні щонайменше 34 «сліпих» біопсії, при цьому при проведенні 64 біопсії досягли 95% довірчого інтервалу.¹¹² Тому ми рекомендуємо брати біоптат чотири рази кожні 10 см

для того, щоб досягти 90% впевненості виявлення, хоча хромоендоскопія, проведена ендоскопістом, що пройшов належне навчання, залишається кращою процедурою.

Використовуючи математичне моделювання, Awais¹¹³ підрахував довірчий рівень, при якому можна виключити дисплазію, поріг виявлення розміру диспластичного поля, прогнозовану площину диспластичного поля та кількість біопсій, необхідних для даного порогу виявлення дисплазії та довірчого рівня. У цій моделі 32 вибіркові біопсії пропонують лише 80% достовірності того, що може бути виявлена дисплазія, яка зачепила $\geq 5\%$ товстої кишки. З метою досягнення 90% достовірності досягнення порога виявлення дисплазії, як у випадку контрастної ендоскопії (коло діаметром 10 мм з площиною 0,785 см²), потрібно провести 4690 вибірових біопсій. Коли один єдиний біоптат з 18 є диспластичним, це прогнозує площу біопсії (89 см²) на декілька порядків більше, аніж диспластичні поля, які легко виявляють за допомогою контрастної ендоскопії (діаметром 1 см), а прогнозований розмір поля швидко зростає з проведенням численних позитивних біопсій.

Підвищена здатність виявляти ІЕН за допомогою ендоскопії з високою роздільною здатністю робить стратегію вибірових біопсій спірною. Крім того, опитування щодо впровадження рекомендації стосовно 40-50 вибірових біопсій при проведенні спостережної колоноскопії в Німеччині показало, що лише 9,2% спостережних колоноскопій були проведені відповідно до керівних принципів.¹¹⁴ Така сама проблема з дотриманням керівництв визначена і у деяких інших країнах.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Про даремність взяття вибірових біоптатів також свідчить той факт, що у дослідженні, яке порівнювало традиційну колоноскопію з хромоендоскопією, дуже рідко виявляли ІЕН за допомогою вибірової біопсії (Kiesslich 2003: 2 ІЕН у 5098 вибірових біоптатах,¹¹⁸ Rutter 2004: 0 ІЕН у 2906 вибірових біоптатах¹¹⁹ і Dekker 2007: 1 ІЕН у 1522 вибірових біоптатах¹²⁰). Кращою альтернативою є проведення хромоендоскопії (за допомогою індигокарміну чи метиленового синього) з прицільною біопсією. У двох проспективних одноцентрових дослідженнях більше ІЕН було знайдено за допомогою біопсії при використанні хромоендоскопії, аїж ендоскопії в білому світлі.^{118,119} До того ж, Hurlstone¹²¹ повідомив, що хромоендоскопія з великим збільшенням під контролем індигокарміну може полегшити виявлення інтраепітеліальної неоплазії при ендоскопічному скринінгу пацієнтів з виразковим колітом.

Слід відзначити, що не було прийнято одностайного рішення щодо значення віртуальної хромоендоскопії з високою роздільною здатністю (NBI, FICE, iScan) із взяттям прицільних біоптатів.¹²⁰ Отже, її слід використовувати у якості спостережної стратегії. Тим не менш, все ще не зрозуміло, наскільки передовий технічний досвід потрібен для належного проведення хромоендоскопії, і чи забезпечить останнє покоління ендоскопів, що поєднує HDI та/або HDTV, таку ж високу частоту виявлення ІЕН.

9.4. Хіміопрофілактика

9.4.1. 5-АСК та КРК

Хіміопрофілактичні препарати використовуються для затримки або пригнічення канцерогенезу. У когортному дослідженні та дослідженні «випадок-контроль» 5-Аміносаліцилати (5-АСК) продемонстрували здатність зменшувати ризик розвитку колоректального раку у пацієнтів з ВК. Рандомізоване контрольоване випробування,

спеціально розроблене для підтвердження цього ефекту, є малоймовірним, беручи до уваги надмірно високу кількість пацієнтів з групи ризику, яку необхідно включити до кожної групи (від 1000 до 3000 осіб відповідно до базової частоти виникнення раку⁷⁸ та запланованим зниженням ризику (30-50%)). У мета-аналізі, проведеному Velayos et al., були розглянуті 3 когортні дослідження¹²²⁻¹²⁴ і 6 досліджень типу «випадок-контроль», опублікованих^{84,93,125,126} або представлених¹²⁷ у період до січня 2004 р.⁸⁷ У пацієнтів, які отримували 5-АСК, ризик розвитку КРК знизився наполовину, й це зниження було статистично значущим (ВШ 0,51, 95% ДІ 0,37-0,69). Згодом сім досліджень були опубліковані повністю.^{82,86,127-130} Однак, чотири з них не відокремлювали ризик розвитку КРК від інших форм дисплазії на пізній стадії (КРК і дисплазія високого ступеня)⁸² або всіх форм дисплазії.^{86,87,127} У 2006 р. Velayos оцінив фактори ризику у 188 випадках КРК (у пацієнтів з ВК, які пройшли обстеження в клініці Майо в період з 1976 по 2002 рр.).⁸⁷ У фінальній багатоваріантній моделі було підтверджене суттєве зниження ризику розвитку КРК, яке асоціювалося із застосуванням 5-АСК протягом щонайменше 1 року (ВШ 0,4, 95% ДІ 0,2-0,9). Ще два дослідження базувалися на кількості призначень 5-АСК у великих медичних базах даних.^{128,129} На підставі даних бази GPRD van Staa et al. зробили припущення, що регулярне застосування 5-АСК протягом року, що передує діагностуванню КРК, асоціюється зі значним зниженням ризику.

Подібним чином Terdiman et al. виявили тенденцію ($p = 0,08$) до зниження ризику розвитку КРК зі збільшенням кількості призначень 5-АСК протягом року, що передує діагностуванню КРК. Однак Bernstein et al. оновили нещодавні негативні результати дослідження типу «випадок-контроль», отримані з бази даних Manitoba,¹²⁶ де все ще не було отримано підтвердження сприятливого ефекту 5-АСК. Слід відзначити, що в цій когорті не була вказана протяжність захворювання і оновлений аналіз не був скоригований з урахуванням схильності до отримання 5-АСК (хоча є ймовірність, що це лікування спеціально призначалося пацієнтам у групі найвищого ризику розвитку КРК або з метою хіміопрофілактики в останні декілька років). На закінчення варто зазначити, що нові дані, отримані з літературних джерел, не надають підстави для заперечення попередньої заяви про те, що 5-АСК допомагає зменшувати частоту виникнення КРК у пацієнтів з ВК.¹³¹

9.4.2. Вибір пацієнтів для проведення хіміопрофілактики із застосуванням 5-АСК

Окрім індивідуальної ситуації (такої як ПСХ або наявність КРК у сімейному анамнезі), яка може бути підґрунтям для ендоскопічного спостереження та хіміопрофілактики,¹³¹⁻¹³⁴ три головні детермінанти надмірного ризику розвитку КРК у пацієнтів з ВК – це тривалість захворювання, сукупна тривалість захворювання у будь-який час та хронічне макроскопічне¹¹⁰ і мікроскопічне^{80,85} запалення слизової оболонки товстої кишки.¹³¹⁻¹³⁴ У літературі обговорюється питання, чи відрізняється захисний ефект 5-АСК стосовно ризику розвитку КРК у пацієнтів з відомими факторами ризику розвитку дисплазії або раку. У дослідженні типу «випадок-контроль» в когорті CESAME, скоригованому з урахуванням схильності до отримання 5-АСК, на пацієнтах з ЗЗК з чи без багаторічного (> 10 років) поширеного (> 50% слизової оболонки товстої кишки в будь-який час) коліту був виконаний субаналіз.¹³⁵ Захисне відношення шансів було значущим для пацієнтів із багаторічним поширеним колітом (ВШ 0,5, 95% ДІ 0,2-0,9), у той час як у інших пацієнтів не спостерігалось такої значущості (ВШ 0,8, 95% ДІ 0,3-1,7). Однак, опубліковані заяви

щодо хіміопрофілактичного ефекту 5-АСК при ВК не обмежуються конкретними ситуаціями (такими як багаторічний та/або поширений коліт),¹³¹⁻¹³³ що обґрунтовує застосування довічної хіміопрофілактики з моменту постановки діагнозу в усіх пацієнтів, окрім тих, які страждають від тривалого ізольованого проктиту.

Можна представити багато аргументів для підтвердження цієї позиції: по-перше, значна частина КРК діагностується протягом перших років після постановки діагнозу, навіть якщо значна частина з них, ймовірно, представляє собою спорадичні випадки; по-друге, встановлено, що канцерогенез спорадичної КРК і КРК, пов'язаної із запаленням, досить сильно відрізняються,^{134,136} але, враховуючи численність потенційних молекулярних механізмів дії 5-АСК на канцерогенез,¹³⁷ теоретично можливо, що 5-АСК може мати хіміопрофілактичний ефект у випадку спорадичної КРК, а також у випадку розвитку раку, регульованого запаленням; по-третє, запалення проявляє себе як незалежний важливий підсилювач розвитку КРК, пов'язаної із ВК,^{80,84,85,111,133} й сьогодні не має можливості проводити в рутинній практиці послідовні аналізи для перевірки макроскопічного і мікроскопічного загоєння слизової оболонки з метою стратифікації впливу хіміопрофілактики відповідно до стану запалення; нарешті, одне спостережне когортне дослідження зробило припущення, що 5-АСК не має здатності значно зменшувати прогресування від дисплазії низького ступеня розвитку до більш запущених стадій неоплазії.¹³⁸ й дослідження, яке оцінювало саме зв'язок між чинним застосуванням 5-АСК і ризиком розвитку дисплазії не спромоглося продемонструвати хіміопрофілактичний ефект 5-АСК на дисплазію, беручи до уваги зображену статистичну потужність.^{82,84,123,131} У зв'язку з чим виникає припущення, що 5-АСК, застосована від початку захворювання і протягом тривалого часу, впливає на ранні стадії канцерогенезу, пов'язаного із запаленням.

9.4.3. Імунодепресанти

Теоретично імуномодулятори (тіопурини і метотрексат) та біопрепарати (анти-ФНП) можуть як підвищити ризик розвитку КРК шляхом імунодепресії, так і мати хіміопрофілактичний ефект унаслідок зменшення хронічного запалення слизової оболонки. Дані щодо метотрексату і анти-ФНП та дані стосовно конфлікту тіопуринів відсутні.^{84,85,87,122,129,139,140} Є тільки опублікована інформація про одне дослідження, спеціально призначене для вивчення хіміопрофілактичного ефекту тіопуринів на ризик розвитку КРК при ЗЗК.¹⁴⁰ Немає підтвердження конкретної антинеопластичної дії тіопуринів, отже можна зробити припущення, що саме протизапальний ефект тіопуринів міг би зменшити ризик розвитку колоректального раку. Якщо це припущення відповідає дійсності, слід перевірити ефект тіопуринів у підгрупі пацієнтів найвищого ризику розвитку КРК, регульованого запаленням, а саме серед пацієнтів із багаторічним поширеним колітом. Кількість пацієнтів з ЗЗК у групі високого ризику розвитку КРК у стані стабільної клінічної ремісії на тіопуринах, які не мали персистуючого мікроскопічного запалення слизової оболонки (тобто, підходящих кандидатів для перевірки хіміопрофілактичного ефекту тіопуринів) є низькою,¹⁴¹ отже, наразі немає можливості виконання субаналізу таких пацієнтів у клінічних епідеміологічних дослідженнях.

Під час детального аналізу опублікованої інформації виявилось, що використання тіопуринів^{80,84,85,87,122,129,139,140} обмежувалося найтяжчими пацієнтами в класичному зростаючому підході, у зв'язку з чим виникає припущення, що пацієнти, які отримували тіопурини, мали мінімум той самий рівень хронічного запалення

товстої кишки, що і пацієнти, які їх не отримували. У якості ілюстрації слід відзначити, що у дослідженні, проведеному Matula et al.,¹⁴⁰ пацієнти, які отримували тіопурини, мали необхідність у прийомі кортикостероїдів або вимагали хірургічного втручання, що вказує на більшу внутрішню «тяжкість запалення». У когортному дослідженні типу «випадок-контроль» у популяції із синдромом Олдмстеда⁸⁷ менше 10% пацієнтів отримували тіопурини. Ця частота < 1% у дослідженні, проведеному Terdiman et al.,¹²⁹ вказуючи знову на те, що препарати використовувалися лише для найтяжчих пацієнтів. Більш відповідне уявлення можуть надати дані щодо високоспеціалізованої медичної допомоги результати популяційних когорт, що мають ранній та тривалий досвід застосування тіопуринів, включаючи таким чином значну долю пацієнтів, що стабільно відповідають на лікування за відсутності персистуючого запалення. У проспективній спостережній когорті CESAME третина пацієнтів отримувала тіопурини, й було можливо продемонструвати на підгрупі когорти, що загальна річна клінічна активність ЗЗК у пацієнтів, які отримували тіопурини, була не вищою за ту в пацієнтів, що раніше не приймали імунодепресанти.¹⁴² У цій когорті застосування тіопуринів асоціювалося із триразовим зниженням ризику розвитку запущених неоплазій (дисплазії високого ступеня і КРК) у пацієнтів з ЗЗК у групі високого ризику розвитку раку, регульованого запаленням (багаторічним поширеним колітом). Така тенденція має бути підтверджена в інших великих когортах із раннім та поширеним використанням імунодепресантів.

9.4.4. Інші препарати

У пацієнтів, включених до рандомізованого контрольованого випробування урсодеоксихолевої кислоти у пацієнтів з ПСХ на фоні ВК,¹⁴³ які отримували активний препарат, відзначалося значне зниження частоти виникнення КРК, вказуючи на те, що урсодеоксихолеву кислоту слід призначати пацієнтам з ВК і ПСХ.¹³¹⁻¹³³ Додатки з фолієвою кислотою, кальцій, мультивітаміни або статини не асоціювалися із низькою частотою виникнення КРК при ВК, й жодне важливе дослідження з цього питання не було опубліковане з моменту проведення першого європейського консенсусу, що базується на принципах доказової медицини, щодо ведення ВК.¹³¹

Положення ЕССО 9М

Хіміопрофілактика із застосуванням сполук 5-АСК може зменшити частоту виникнення КРК у пацієнтів з ВК, й можливість її застосування має розглядатися для усіх пацієнтів з ВК [EL2, RG B]. Хіміопрофілактика колоректального раку за допомогою урсодеоксихолевої кислоти має застосовуватися у пацієнтів з ПСХ [EL1b, RG B]. Для того, щоб рекомендувати або відмовляти від хіміопрофілактики із застосуванням тіопуринів, немає достатньої інформації.

9.5. Ведення дисплазії

Терапевтичні рекомендації для ведення дисплазії при ВК базуються на макроскопічній структурі (пласка чи «виступаюча») та мікроскопічних характеристиках ураження (невизначене, низького або високого ступеня).^{111,144,145}

9.5.1. Мікроскопічна структура дисплазії

Сучасне визначення дисплазії, що широко використовується, було запропоновано Riddell et al. в 1983 р.¹⁴⁵ Дисплазія визначалася, як явно виражена

неоплазія епітелію, обмежена базальною мембраною без вторгнення у власну пластинку слизової оболонки. Дисплазія є найкращим і найбільш надійним маркером підвищеного ризику злоякісності у пацієнтів з ЗЗК.¹⁴⁶

Сьогодні дисплазію (інтраепітеліальну неоплазію – ІЕН) зазвичай, поділяють на три морфологічні категорії відповідно до ступеня неопластичних змін: «невизначену», «низького ступеня» (ДНС) та «високого ступеня» (ДВС).¹⁴⁵ Однак, дисплазія розвивається швидше за прогресивною (безперервною) шкалою, аніж у дискретних категоріях. Це сприяє значній мінливості в інтерпретації ступеня дисплазії навіть серед досвідчених спеціалістів у сфері шлунково-кишкових патологій.^{147,148} Найвищого рівня узгодженості було досягнуто щодо категорії ДВС і для зразків, негативних на наявність дисплазії, а найнижчого – для зразків невизначеної та ДНС категорій. Ці обмеження в оцінці дисплазії призвели до рекомендації залучення до розгляду результатів гістологічних досліджень другим експертом у галузі шлунково-кишкових патологій.

9.5.2. Макроскопічна структура дисплазії

Положення ECCO 9N

За макроскопічними характеристиками, диспластичні виступаючі ураження, видимі ендоскопічно, та розташовані уздовж зони виразкового коліту, можна розділити на ті що схожі та ті що не схожі на спорадичні аденоми [EL 2a, RG B].

Положення ECCO 9O

Присутність дисплазії низького та високого ступеня має бути підтверджена іншим спеціалістом-патологом, запрошеним з іншої установи [EL 1b, RG B].

У літературних джерелах немає одностайної думки стосовно визначень, що використовуються для опису макроскопічних характеристик диспластичних уражень при ВК.^{111,144} Деякі дослідження визначають диспластичні ураження лише як пласкі, якщо вони не виявляються ендоскопічним шляхом, у той час, як інші включають до цієї категорії видимі бляшкоподібні або ледве підняті ділянки слизової оболонки. У відповідності до цілей консенсусу, що базується на принципах доказової медицини, ураження що не виявляються ендоскопічно вважаються випадками пласкої дисплазії, у той час як будь-який тип уражень який можна виявити ендоскопічно вважається випадком піднятої дисплазії.

Виступаючі ураження з дисплазією (ВУД) при ВК розділяють на ті, що схожі на спорадичні аденоми та не мають відношення до ЗЗК, і далі будуть іменуватися «аденомоподібні» й ті, що не схожі на аденоми – «неаденомоподібні» (попередній термін «DALM»).¹⁴⁹ Аденомоподібні ВУД являють собою добре сформовані, гладкі або папілярні, не омертвілі поліпи з ніжкою або без, що зазвичай, легко піддаються видаленню простими ендоскопічними методами.^{133,134} Неаденомоподібні ураження включають осередки з бархатистою поверхнею, бляшки, нерівномірні горбочки та вузлики, бородавкоподібні потовщення, стриктури та новоутворення з широкою основою,^{111,149-151} й зазвичай, не піддаються легкому видаленню за допомогою колоноскопичної поліпектомії. Неаденомоподібні та аденомоподібні ВУД відрізняють на підставі їхнього макроскопічного (ендоскопічного) вигляду. Також можуть допомогти гістологічні ознаки,¹⁵² хоча обидва типи уражень можуть виглядати однаково.^{153,154}

Поліпи з дисплазією, що при хронічному запальному процесі виникають проксимально до макроскопічного та гістологічного ураження, вважаються спорадичними, тому їх слід лікувати відповідним чином.

Коментар робочої групи:

«DALM» *dysplasia associated lesions or masses* - ураження, асоційовані з дисплазією або з пухлиною

9.5.3. Ведення виступаючої дисплазії

Положення ЕССО 9Р

Виступаючі ураження ті, що схожі на спорадичні аденоми - слід лікувати за допомогою поліпектомії. Цей метод рекомендує повністю видаляти ураження, що демонструє відсутність дисплазії по краях зразка, й немає підтвердження присутності пласкої дисплазії у іншому місці товстої кишки – ані біля, ані на відстані від виступаючого ураження [EL 2a, RG B].

Положення ЕССО 9Q

Пацієнтам із не аденомоподібними виступаючими ураженнями слід провести колектомію, незважаючи на рівень дисплазії, виявленої при проведенні біопсії, через високу імовірність появи метакронної або синхронної карциноми [EL 2a, RG B].

Положення ЕССО 9R

Поліпи з дисплазією, що виникають проксимально до сегментів із макроскопічним або гістологічним ураженням, вважаються спорадичними і потребують відповідного лікування [EL 2c, RG B].

Аденомоподібні ВУД слід лікувати належним чином за допомогою поліпектомії та безперервного моніторингу. Чотири дослідження не виявили значущої різниці у частоті випадків виявлення поліпів під час контрольного періоду між пацієнтами з ВК і аденомоподібною ВУД та пацієнтами з ВК і спорадичною аденомою, або між цими двома групами пацієнтів з ВК та контрольною групою пацієнтів без ВК і спорадичною аденомою.^{111,152,155,156} В одному дослідженні було проведено резекцію 70 диспластичних поліпів у 48 пацієнтів; під час контрольного періоду середньою тривалістю 4,1 роки, колоноскопії виявили додаткові поліпи у 48% пацієнтів, але в жодного не розвинулася карцинома.¹⁵⁶ Інше дослідження включало 34 пацієнти з ВК, 24 з аденомоподібними ВУД та 10 зі спорадичними аденомами, до 28 з яких застосували поліпектомію; у 58,8% пацієнтів з аденомоподібними ВУД розвинулася щонайменше одна аденомоподібна ВУД, що було виявлено під час контрольного обстеження, в одного пацієнта було відзначено пласку дисплазію низького ступеня, яку вирізали за 6 місяців після первинної поліпектомії, а в ще одного пацієнта з первинним склерозуючим холангітом аденокарцинома розвинулася через 7,5 років після первинної поліпектомії. Не було відзначено значущої різниці в поширеності утворення поліпів під час контрольного обстеження між пацієнтами з ВК з аденомоподібною ВУД (62,5%) та пацієнтами з ВК із спорадичною аденомою (50%) або між цими двома підгрупами пацієнтів з ВК та контрольною групою пацієнтів без ВК і спорадичною аденомою (49%).¹⁵⁵ Ще одне дослідження на 40 пацієнтах, які перенесли ендоскопічну резекцію аденомоподібною ВУД, повідомляло

про один випадок аденокарциноми після закінчення контрольного періоду середньою тривалістю 4,2 роки¹¹¹ що в цілому незначно відрізняється від частоти виникнення раку у спостережній популяції. Нарешті, в одному нещодавньому контрольному дослідженні, яке включало 148 пацієнтів з ВК та аденомоподібними ураженнями, 87 пацієнтів пройшли поліпектомію; протягом контрольного періоду середньою тривалістю 6 років тільки у 4,6% розвинулася дисплазія (у 2 з яких врешті решт було діагностовано карциному).¹⁵²

Зразки біопсії слід брати з пласкої слизової оболонки, що оточує будь-який диспластичний поліп, для того щоб оцінити, чи не залучений він до хронічного запального процесу, а також виявити, чи присутня дисплазія в оточуючій пласкій слизовій оболонці. Якщо аденомоподібну ВУД^{111,152,155-157} виявляють на ділянці запалення, до неї слід застосувати консервативні методи за допомогою поліпектомії, яка пропонує, що ураження, яке може бути повністю видалене, демонструє відсутність дисплазії по краях зразка, й немає підтвердження присутності пласкої дисплазії в іншому місці товстої кишки – ані біля, ані на відстані від ВУД.

Існує міцний зв'язок між неаденомоподібною ВУД та наступним розвитком метакронної або синхронної карциноми, що варіює від 38% до 83%.¹⁴⁴ Із цієї причини пацієнтам з ВК та неаденомоподібною ВУД, що не підлягає ендоскопічній резекції, зазвичай рекомендовано пройти колектомію незалежно від ступеня дисплазії, яку було виявлено шляхом біопсії. Тим не менше, ендоскопічна резекція слизової оболонки застосовується для лікування неаденомоподібних уражень при ВК. У великій серії випадків, що повідомила про результат застосування такого підходу, було відзначено більшу частоту рецидивів у порівнянні з ендоскопічною резекцією слизової оболонки з приводу спорадичного ураження (14% проти 0% відповідно) після контрольного періоду медіанною тривалістю 4,8 років.¹⁵⁸ Нарешті, якщо диспластичний поліп виникає на ділянці, проксимальній до мікроскопічного рівня запалення, за відсутності дисплазії у пласкій слизовій оболонці, його слід вважати спорадичною аденомою і лікувати відповідним чином.^{156,159}

9.5.4. Ведення пласкої дисплазії

Положення ECCO 9S

Пласка дисплазія високого ступеня є підставою для рекомендації проведення колектомії через ризик розвитку супутнього колоректального раку у майбутньому [EL 2a, RG B].

Положення ECCO 9T

Сьогодні ми не маємо достатньо доказів для того, щоб належним чином оцінити співвідношення користь/ризик колектомії з приводу дисплазії низького ступеня. Рішення рекомендувати колектомію або постійне спостереження має бути прийняте на індивідуальній основі після ретельного обговорення [EL 5, RG D].

Наявні докази вказують на те, що у разі виявлення пласкої дисплазії високого ступеня КРК може бути наявним у 42%-67% випадків, хоча ці підрахунки базуються на трьох дослідженнях, що включали обмежену кількість випадків дисплазії високого ступеня (від 6 до 24 пацієнтів).^{102,160,161} Крім того, розгляд 10 проспективних спостережних випробувань виявив, що під час наступного контрольного періоду у 15 з 47 пацієнтів (32%) з ДВС розвинувся КРК,¹⁶⁰ а оновлені дані з програми

спостереження у лікарні Сент-Марк вказували на те, що у 2 з 8 пацієнтів (25%), які не пройшли пряму колектомію, ДВС прогресувала до КРК.⁷⁸ Загалом, подальший ризик розвитку КРК у пацієнтів із пласкою ДВС є досить великим, для обґрунтування застосування колектомії.

Рекомендації щодо оптимального ведення пацієнтів із пласкою ДНС на фоні ВК є досить суперечливими, частково тому, що не кожне дослідження, яке повідомляло про наслідки ДНС, розрізняло виступаюче та пласке ураження. Хоча частота виникнення синхронної КРК є нижчою у випадку ДНС, аніж у ДВС, вона все ще залишається значною. Результати трьох досліджень, що включали 10, 11 та 16 пацієнтів з ДНС, ідентифікували КРК у зразках колектомії у 20%, 27% та 19% відповідно.^{78,160,162} Мета-аналіз 20 спостережних досліджень проаналізував ризик розвитку раку в 477 пацієнтів із пласкою ДНС та 31 пацієнта з ДНС на фоні ВУД.¹⁶³ Частота виникнення випадків КРК становила 14 на 1000 пацієнтороків. Щодо ДВС та/або КРК вона становила 30 на 1000 пацієнтороків. Прогностична цінність позитивного результату для пласкої ДНС становила 22% для синхронної КРК та 36% для синхронної ДВС і КРК. Прогностична цінність позитивного результату для прогресування до ДВС і КРК становила 14,6%. Якщо ДНС виявляли при ВУД, частота виникнення синхронного і метакронного раку була вищою. Загалом, у разі виявлення ДНС під час спостереження спостерігається 9-разове підвищення ризику розвитку КРК та 12-разове підвищення ризику розвитку ДВС або КРК.¹⁶³

Розрахунки стосовно ризику прогресування від ДНС до ДВС і КРК, якщо ураження залишаються на місці, варіюють залежно від дослідження. Вищезгаданий мета-аналіз вказував на те, що прогностична цінність позитивного результату становить приблизно 14,6% щодо прогресування від пласкої ДНС до ДВС та/або КРК за наявності значної варіабельності між дослідженнями.¹⁶³ У ретроспективних дослідженнях висока швидкість прогресування варіювала від 23% на 30-му році контрольного періоду у лікарні Сент-Марк до 33% та 53% на 5-мі році прогресування у групі в клініці Майо¹⁶⁴ й лікарні Маунт Сінай у Нью-Йорку¹⁶² відповідно. І навпаки, інше проспективне дослідження повідомляло про нижчу швидкість прогресування у пацієнтів з ДНС. Одне дослідження виявило тільки 3%-ну початкову та 10%-ну швидкість подальшого прогресування до КРК протягом 10-річного контрольного періоду. Оскільки ця швидкість не була значно вищою за швидкість прогресування 0,8% та 3% серед пацієнтів без дисплазії, ці спостереження дозволяють припустити, що ДНС може і не асоціюватися з підвищеним ризиком КРК.¹⁰¹ Таким же чином проспективне шведське дослідження виявило відсутність прогресування до КРК і тільки 2 випадки прогресування до ДВС протягом 10 років.¹⁶⁵ Крім того, резюме 8 досліджень показало, що після постановки діагнозу ДНС наступне спостереження (із застосуванням в середньому 4,3 колоноскопій на пацієнта) виявило більше уражень ДВС (n = 47), ніж КРК (n = 18) чи ВУД (n = 8).¹⁶³ Це може бути важливим, якщо вважати, що метою спостереження є попередження смертності від КРК, а не виявлення ДВС.

Залежно від того, чи була дисплазія виявлена при проведенні первинної скринінгової колоноскопії (превалентна дисплазія) або під час спостережної колоноскопії (інцидентна дисплазія), може відзначатися різниця у природньому перебігу. Розгляд 10 проспективних ДНС досліджень повідомив про те, що ДВС чи КРК розвинулися у 15/55 пацієнтів із превалентною дисплазією (29%) у порівнянні з 33/204 (16%) пацієнтів з інцидентною дисплазією.¹⁶⁰ Що стосується значення осередковості дисплазії, іноді припускають, що уніфокальне ураження може нести

нижчий ризик прогресування, ніж мультифокальна дисплазія. Тим не менше, нещодавнє дослідження виявило, що загальна 5-річна швидкість прогресування пласкої ДНС як до ДВС, так і до КРК, була однаковою при уніфокальній і мультифокальній дисплазії.¹⁶⁴

Сьогодні ми не маємо достатньо доказів для оцінки співвідношення користь/ризик колектомії з приводу пласкої ДНС. Таким чином, рішення щодо застосування колектомії або продовження спостереження у пацієнтів з пласкою ДНС необхідно приймати в індивідуальному порядку та обговорювати в діалозі між пацієнтом, гастроентерологом та колоректальним хірургом. Колектомія усуне ризик розвитку КРК, але у випадку, якщо пацієнт не хоче проходити цю процедуру, рекомендоване щорічне спостереження.¹³³

10. Психосоматика

10.1. Вступ

Розбіжності у думках щодо ролі психологічних факторів при ВК є предметом систематичних розглядів.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ Біопсихосоціальна модель^{170,171} демонструє перевагу над біомедичною моделлю тому, що вона втілює у собі складні біологічні та психосоціальні взаємодії, що пояснюють людські хвороби. Увага до психосоціальних факторів, пов'язаних із ВК, може мати наслідки не лише для соціально-психологічного благополуччя та якості життя, але й для активності самого захворювання.

10.2. Вплив на хворобу психологічних факторів

10.2.1. Етіологія

Положення ЕССО 10А

Немає жодних переконливих доказів того, що тривожність, депресія та психосоціальний стрес підвищують ризик початку ВК [EL 2с, RG D].

Ретроспективне когортне дослідження типу «випадок/контроль» за участю 12 500 учасників досліджувало часові відношення без потенційної помилки пам'яті, обмежуючись пацієнтами з ВК, які отримували лікування з приводу депресії або тривожності перед встановленням діагнозу ВК. Було виявлено істотний зв'язок між депресією та ВК (ВР 1,49, 95% ДІ 1,12-1,93), якщо до розвитку ВК депресія тривала протягом 5 років, й на неї вочевидь не впливали первинні симптоми ВК.¹⁷² Дотепер не було проведено проспективне дослідження психосоціального стресу в якості ризику розвитку ВК.

10.2.2. Перебіг захворювання

Положення ЕССО 10В

Психологічні фактори можуть мати вплив на перебіг ВК. Перенесені психологічний стрес [EL 2а, RG В] та депресія [EL 2а, RG В] є факторами ризику рецидиву захворювання. Депресія асоціюється з низькою якістю життя, пов'язаною із захворюванням [EL 3а, RG В]. Тривожність асоціюється з відсутністю комплаєнсності до лікування [EL4, RG С].

Систематичний розгляд продемонстрував зв'язок між психологічним стресом та активністю захворювання у пацієнтів з ВК.¹⁶⁷ Інший систематичний огляд повідомляв щодо значущого зв'язку між стресом та запаленням у 4 довгострокових дослідженнях, що оцінювали вплив стресу або депресії на перебіг захворювання.¹⁶⁹ Проспективне дослідження продемонструвало, що лише перенесений стрес високого ступеня (скориговане ВР = 2,40, 95% ДІ 1,35-4,26) асоціювався зі спалахами симптомів.¹⁷³

Підвищена тривожність та депресія на вихідному рівні були пов'язані із частішими рецидивами в контрольному періоді у другому проспективному дослідженні.¹⁷⁴ Ще одне дослідження не виявило підвищеного ризику рецидиву у пацієнтів, у яких депресивний розлад був діагностований шляхом проведення бесіди з психіатром.¹⁷⁵ Депресія^{176,177} та невротичність¹⁷⁸ асоціювалися з низькою якістю життя, пов'язаною зі здоров'ям. Тривожність та мінливість настрою асоціювалися з відсутністю комплаєнсності до лікування ВК.¹⁷⁹

10.3. Психологічні порушення при виразковому коліті

Положення ЕССО 10С

Психологічний дистрес та психічне захворювання частіше зустрічаються серед пацієнтів з активним виразковим колітом, аніж серед пацієнтів групи контролю, але не у стадії ремісії [EL3a, RG B].

Положення ЕССО 10D

Клініцисти мають особливо уважно ставитися до оцінки депресії у своїх пацієнтів з активним захворюванням та пацієнтів із черевним болем у стадії ремісії [EL 2b, RG B].

Систематичний розгляд продемонстрував, що тривожність і депресія асоціюються з активністю захворювання. Однак, поширеність психічних захворювань (тривожності і депресивних розладів) у пацієнтів з активним захворюванням може бути порівняною з поширеністю у пацієнтів з іншими хронічними соматичними захворюваннями.¹⁷⁶ Пацієнти у стадії ремісії не розрізнялися за обсягом психологічного дистресу і частотою психічних захворювань (тривожності і депресивних розладів) від контрольних пацієнтів загальної популяції.¹⁸⁰ Існують суперечливі дані стосовно зв'язку між статтю та депресією у пацієнтів з активним ВК.¹⁸⁰⁻¹⁸² Було повідомлено про стійкий зв'язок між тривожністю і станом депресії та поширеністю СРК-подібних симптомів у пацієнтів у стадії ремісії.¹⁸³⁻¹⁸⁵

10.4. Підхід до психологічних розладів

10.4.1. Спілкування з пацієнтами

Положення ЕССО 10Е

У клінічній практиці під час регулярних візитів слід брати до уваги психологічні наслідки і якість життя, пов'язані зі здоров'ям пацієнтів. Необхідно отримати особисту інформацію та пояснення стосовно захворювання шляхом особистої бесіди [EL 3b, RG B]. Контроль захворювання пацієнтів може бути покращений за

допомогою поєднання самопомоги й пацієнт-центричних консультацій [EL 1b, RG B].

Уявлення пацієнта щодо стану свого здоров'я впливають на перебіг хвороби.¹⁸⁶ Підвищення обізнаності лікарів стосовно того, що пацієнти в стані психологічного дистресу мають труднощі з обробкою клінічно важливої інформації,¹⁸⁷ може призвести до покращення комунікації «лікар-пацієнт».¹⁸⁸ Дуже важливо, щоб при проведенні особистої бесіди пацієнтів інформували щодо їхнього стану разом із наданням емоційної підтримки. Це пояснюється тим, що низький рівень інформованості асоціюється з гострим занепокоєнням.¹⁸⁹ Оскільки приблизно половина пацієнтів у спеціалізованих центрах вивчення ЗЗК застосовує інтернет для того, щоб збирати інформацію, пов'язану із ЗЗК,^{190,191} слід розглянути можливість запровадження веб-орієнтованих комунікаційних програм, що можуть підвищувати рівень спеціальних знань стосовно захворювання.¹⁹²

Психосоціальні фактори тісно пов'язані із застосуванням ресурсів охорони здоров'я.¹⁹³ Було повідомлено про відсутність комплаєнсності у близько 40% пацієнтів, і саме у цій ситуації ключову роль відіграє зв'язок пацієнт-лікар.¹⁹⁴ Довідник із самопомоги разом з пацієнт-центрованими консультаціями підсилюють контроль захворюваннями пацієнтами.^{195,196} Однак, слід визнати, що освітні буклети не мають користі самі по собі і можуть навіть погіршити якість життя пацієнтів, пов'язану зі здоров'ям, які відвідують спеціалізовані центри.¹⁹⁷ Крім того, освітні програми для пацієнтів мають досить обмежений вплив чи навіть не мають жодного впливу на перебіг їхнього захворювання, якість життя, пов'язану зі здоров'ям, або психологічний ефект.¹⁹⁸⁻²⁰²

10.4.2. Психологічна підтримка

Положення ECCO 10F

Лікарі повинні оцінювати пацієнтів на тривожність, депресію та потребу у додатковій психологічній допомозі та, за необхідності, рекомендувати психотерапію [EL 2b, RG B]. Також важливо інформувати пацієнтів щодо існування асоціацій пацієнтів [EL 5, RG D].

Наявність психологічних розладів сприяє низькій якості життя і збільшенню кількості візитів до лікаря незалежно від тяжкості стану.¹⁹³ Валідований опитувальник, що базується на симптомах ЗЗК, може застосовуватися для оцінки потреби в психологічній допомозі.^{203,204} Приблизно третина пацієнтів, що відвідує ЗЗК-центр, демонструє необхідність у психологічному втручанні.²⁰⁴ Тривожність, молодий вік, а також послаблена соціальна підтримка, підсилюють таку необхідність.

Виявлення та лікування психологічного дистресу має потенціал покращення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям.²⁰⁵ Два валідовані опитувальники щодо ЗЗК підтвердили свою чутливість, відтворюваність та швидкість реагування для застосування у клінічному випробуванні з метою оцінки якості життя: короткий опитувальник при ЗЗК (IBDQ)²⁰⁶ та форма оцінки побоювань пацієнта при ЗЗК (RFIPС).²⁰⁷

Оскільки стратегії, скеровані на підсилення соціальної підтримки, можуть мати сприятливий вплив на психологічний дистрес,^{208,209} навчання гастроентерологів з метою впровадження психосоціальних факторів у клінічну практику дуже важливе.

Оскільки пацієнти скаржаться на недоліки у наданні допомоги членам сім'ї, недостатність інформації й неналежний доступ до ресурсів охорони здоров'я,²¹⁰ слід намагатися надавати інтегровану психосоматичну допомогу.

Інтегровану психосоматичну допомогу можна визначити, як комбіновану соматичну (гастроентерологія) та психологічну (психотерапевт, психолог, психіатр) допомогу для пацієнтів, особливо у спеціалізованих центрах.

10.4.3. Терапевтичне втручання

Положення ECCO 10G

Психотерапевтичне втручання показане у випадку психологічних порушень і низької якості життя, асоційованої з виразковим колітом [EL 1b, RG B].

Деякі дослідження підтвердили, що психотерапія та методи розслаблення мають позитивний вплив на такі психологічні параметри хвороби, як психологічне благополуччя, стратегії вирішення проблем, якість життя та психологічний дистрес,²¹¹⁻²¹⁶ а також сприйняття болі.²¹⁷ Ефекти психосоціального втручання у якість життя, вирішення проблем, емоційний стан та активність захворювання при виразковому коліті оцінювалися в систематичному огляді.²¹⁸ Автори дійшли висновку, що психотерапевтичне втручання, у разі застосування до випадкових пацієнтів, не має відповідного позитивного ефекту. Таким чином, саме по собі діагностування виразкового коліту не надає підстав для рекомендації психотерапії дорослим пацієнтам, але для підлітків психологічне втручання може стати корисним.²¹⁸

10.4.4. Вибір методу лікування

Положення ECCO 10H

Вибір психотерапевтичного методу залежить від типу психологічного порушення і має здійснюватися спеціалістами (психотерапевт, спеціаліст із питань психосоматичної медицини, психіатр). Психотропні засоби необхідно призначати лише у випадку наявності певних симптомів [EL 5, RG D].

Немає підтвердження того, що той чи інший психотерапевтичний метод має перевагу. Дуже корисні розслаблюючі вправи,^{216,217} оскільки їх легко вчити та виконувати. Експертна думка вважає, що для пацієнта буде корисним, якщо психотерапевт має досвід у лікуванні пацієнтів із хронічним запальним захворюванням кишечника й співпрацює з гастроентерологом пацієнта. Не було проведено спеціального дослідження застосування конкретних психотропних засобів при виразковому коліті.²¹⁹ Незважаючи на цей факт, майже усі експерти вважають, що в деяких ситуаціях для лікування психологічного дистресу, пов'язаного з виразковим колітом, доцільно рекомендувати антидепресанти.

11. Позакишкові прояви виразкового коліту

11.1. Вступ

Позакишкові прояви (ПКП) є частим явищем при ВК, уражаючи до 35% пацієнтів.^{220,221} Детальні проспективні дослідження із використанням належних діагностичних критеріїв, проводяться рідко. Більшість звітів є ретроспективними й базуються на розгляді документів пацієнтів. Поява одного ПКП часто провокує появу інших. Активність певних ПКП, таких як периферичний артрит, вузлувата еритема, оральні афтозні виразки та епісклерит, пов'язана з активністю ВК. І навпаки, гангренозна піодермія, увеїт, аксіальна артропатія та первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) зазвичай мають незалежний перебіг.

Для тих ПКП, чия активність відображає коліт, лікування може протікати паралельно з основним захворюванням. У інших випадках лікування проводиться переважно на індивідуальній основі, оскільки з цього приводу не було проведено рандомізованих клінічних випробувань (РКВ---RCT). Цей розділ описує ті ПКП, що зустрічалися частіше за інші, і щодо яких існують певні кількісні дані, й не включає такі системні наслідки ВК тяжкого ступеня, як дефіцит заліза або недостатність відживлення.

Положення ЕССО ІІА

Діагноз «неаксіальний артрит та артропатія, асоційовані з ВК», ставиться на підставі клінічної картини, що базується на характерних особливостях, та виключенні інших специфічних форм артритів [EL 3b, RG C].

Тип I є пауциартикулярним і вражає великі суглоби під час активного ВК.

Тип II – це поліартикулярний артрит, що вражає велику кількість периферичних суглобів незалежно від активності ВК [EL 2b, RG B].

Аксіальний артрит, включає сакроілеїт та анкілозуючий спондиліт, діагностується на підставі традиційної ревматологічної картини та підтверджується характерними рентгенографічними змінами, при цьому найбільш чутливою є магнітно-резонансна томографія [EL 2b, RG B]. Хоча антиген HLA B27 представлений у надмірній кількості при аксіальному артриті, викликаному ВК, він не має діагностичної цінності [EL 2b, RG B].

11.2. Артропатія

11.2.1. Периферична артропатія

Оксфордська група підрозділяє периферичну артропатію на I та II типи, однак лише тип I асоціюється з активністю захворювання кишечника²²² Тип I є пауциартикулярним та вражає великі (головним чином пов'язані з навантаженням на ноги) суглоби, у тому числі щиколотки, коліна, стегна, зап'ястки й іноді лікті та плечі. Зазвичай, ураження стосується менше п'яти суглобів. Артрит є гострим, самообмеженим (триває протягом тижнів, а не місяців) і, як правило, асиметричним захворюванням. Подібна артропатія спостерігається у 4-17% пацієнтів з ВК. Тип II є поліартикулярним артритом з переважним ураженням дрібних суглобів рук незалежно від активності ВК і спостерігається у 2,5% пацієнтів з ВК.²²² Діагноз артрит ставиться клінічно на підставі виявлення болючих розпухлих суглобів

(синовіт). Диференційна діагностика включає остеоартрит, ревматоїдний артрит та артрит, пов'язаний із захворюваннями сполучної тканини, такими як вовчак. Його слід диференціювати від артралгії (що може ускладнити відміну кортикостероїдів), остеонекрозу, пов'язаного з кортикостероїдами, і вовчакоподібного синдрому, пов'язаного із застосуванням інфліксимабу.²²³

11.2.3. Аксиальна артропатія

Аксиальна артропатія включає сакроілеїт і спондиліт. Незалежно від присутності запального болю в спині, рентгенографічні ознаки ізольованого сакроілеїту були виявлені у 25-50% пацієнтів з ВК.²²⁴⁻²²⁶ Згідно з модифікованими римськими критеріями, діагноз «анкілозуючий спондиліт» (АС)²²⁷ включає хронічний запальний біль у спині (вночі та у стані спокою, який вщухає завдяки вправам), ранкову скутість, обмежене згинання хребта і, на останніх стадіях, зменшення екскурсії грудної клітки. Рентгенограми демонструють сакроілеїт, сіндесмофіт та патологічне розростання тканини кісток, що прогресує до анкілозу («бамбуковий хребет»). Хоча КТ більш чутлива до виявлення структурних відхилень, аніж проста рентгенографія, чинним золотим стандартом є МРТ завдяки її здатності знаходити запалення до того, як виникне ураження кісток.^{228,229} Загальна поширеність АС при ЗЗК варіює від 4 до 10%. Антиген HLA-B27 виявляють у 25-75% пацієнтів з ВК та анкілозуючим спондилітом^{224,230-232} але лише у 7-15% пацієнтів із ізольованим сакроілеїтом. HLA-B27-позитивні пацієнти із ЗЗК знаходяться в групі ризику розвитку АС.²³²

11.2.3. Лікування артропатії, пов'язаної з виразковим колітом

Положення ЕССО ІІВ

При периферичному артриті для полегшення симптомів ефективно застосовувати лікування основного захворювання ВК [EL 5, RGD]. До персистуючих симптомів за відсутності активного ВК застосовують короткий курс НПЗП. Також ефективні місцеві ін'єкції стероїдів та фізіотерапія [EL4, RG D]. У лікуванні персистуючого периферичного артрити важливу роль відіграє сульфасалазин [EL1a, RG B]. При аксіальній артропатії докази на підтримку застосування інтенсивної фізіотерапії [EL2a, RG B], пов'язаної з НПЗП, є більш вагомими, але через занепокоєння щодо безпеки пацієнтів краще уникати тривалого застосування НПЗП [EL1b, RG B]. У більшості випадків сульфасалазин [EL1a, RG B], метотрексат [EL1b, RG B] та азатіоприн [EL3b, RG C] демонструють відсутність ефективності або обмежену ефективність. Ефективність терапії анти-ФНП для пацієнтів з анкілозуючим спондилітом та ВК, нетолерантних або рефрактерних до НПЗП, вивчена добре [EL1b, RG B].

Рекомендації стосовно лікування артропатії, пов'язаної з ЗЗК, базуються на дослідженнях спондилоартропатії, здебільшого, анкілозуючого спондиліту. У літературних джерелах немає інформації щодо окремих проспективних контрольованих випробуваннях пацієнтів із ЗЗК. Були опубліковані лише невеликі відкриті випробування або історії хвороби.²³³⁻²³⁶

При периферичному артриті слід приділяти велику увагу лікуванню основного захворювання (ВК), застосовуючи у відповідних обставинах кортикостероїди, імуномодулятори та засоби анти-ФНП. Полегшення симптомів можна досягти за допомогою відпочинку та фізіотерапії. Хоча є побоювання, що НПЗП можуть

загострити перебіг ВК,^{237,238} цей ризик вважається досить низьким, особливо за умови призначення їх у низькій дозі протягом нетривалого періоду.²³⁹ Застосування таких інгібіторів ЦОГ-2, як еторикокиб і целекоксиб, є більш безпечним, при цьому ризик спалаху захворювання нижчий, аніж у разі застосування традиційних НПЗП.^{240,241} Сульфасалазин демонструє сприятливий вплив на артропатію великих суглобів.^{242,243} Декілька відкритих досліджень та деякі контрольовані випробування показали вражаючий вплив IFX на периферичний артрит.²⁴⁴

Лікування аксіальної артропатії при ВК базується на даних щодо лікування анкілозуючого спондиліту. Воно має включати інтенсивну фізіотерапію. НПЗП є наріжним каменем консервативної терапії, отже при АС їх слід рекомендувати у якості терапії першої лінії. Однак, тривале лікування із застосуванням високодозових НПЗП зазвичай не рекомендоване для пацієнтів з ВК. Ефект кортикостероїдів описаний недостатньо. Слід розглянути можливість застосування місцевих ін'єкцій кортикостероїдів. Сульфасалазин, метотрексат та азатіоприн вважаються неефективними або такими, що мають обмежену ефективність при АС з аксіальними симптомами.²⁴⁵

Пацієнтам з активним АС, рефрактерним або нетолерантним до НПЗП, рекомендовано застосовувати засоби анти-ФНП. Сьогодні ефективність та безпека IFX і ADA при анкілозуючому спондиліті вивчена добре.^{228,244,246-251}

11.3. Порушення метаболізму кісткової тканини

Низька кісткова маса і остеопороз однаково часто зустрічаються, як серед чоловіків, так і жінок з ВК (20%-50%). Сприяючі фактори включають хронічне запалення, лікування із застосуванням кортикостероїдів, вік, куріння, низьку фізичну активність та дефіцит поживних речовин.²⁵² Остеопороз слід діагностувати при проведенні рентгенографічної кісткової денситометрії на підставі значення *T*-показника < -2,5 (сканування DEXA) у пацієнтів віком більше 50 років, а у пацієнтів віком до 50 років «низька кісткова маса» визначається на підставі значення *Z*-показника < 2,0.

Положення ЕССО ІІС

Діагноз «остеопороз» у дорослих слід ставити при проведенні рентгенографічної кісткової денситометрії на підставі значення *T*-показника менше -2,5 [EL1a, RG A], усі інші діагностичні методи мають діючі обмеження [EL2b, RG B]. Наявність остеопорозу направляє пацієнтів у групу вище середнього ризику переломів, які мають отримати лікування [EL2b, RG B].

Точність і відтворюваність ультразвуку та кількісної комп'ютерної томографії (QCT) не є достатніми для повторних клінічних вимірювань.²⁵³ Сканування DEXA найкраще проводити всім пацієнтам із персистуючим активним ВК, а також тим, хто отримав повторний курс кортикостероїдів, та пацієнтам із тривалим захворюванням. При наявності остеопорозу пацієнти скеровуються до групи з високим ризиком переломів (вище середнього), та мають отримати лікування. Присутність остеопорозу є одним (але не єдиним) фактором ризику переломів хребта й периферичних довгих кісток. У останніх дослідженнях вертебральні переломи спостерігалися у пацієнток як зі зниженою, так і з нормальною щільністю кісток, кидаючи виклик концепції. Тому остеопороз є головним фактором ризику вертебральних переломів у пацієнток

молодого віку із ЗЗК.²⁵⁴⁻²⁵⁶

Найбільш достовірним провісником майбутнього перелому є попередній вертебральний перелом. Отже, існує потреба проведення проспективного дослідження з залученням молодих пацієнок у передменопаузі із ЗЗК, з метою визначення валідного інструменту оцінки, такого як індекс FRAX, що використовується для постменопаузальних жінок.^{257,258}

Положення ЕССО 11D

Остеопенія може бути прогностичним маркером майбутнього остеопорозу, але являє собою невеликий прямий ризик [EL2b, RG C]. Однак, якщо *T*-показник менший -1,5, слід рекомендувати лікування із застосуванням кальцію і вітаміну D [EL4, RG C]. Наявність перелому в анамнезі має достатню впевненість щодо негативного прогнозу, тому таких пацієнтів слід лікувати з приводу остеопорозу, навіть якщо *T*-показник у нормі [EL4, RG C].

Лікування із застосуванням кальцію у дозі 500-100 мг/добу і вітаміну D (800-1000 МО/добу) підвищує щільність кісток у пацієнтів із ЗЗК.²⁵² Корисність кальцію і вітаміну D у профілактиці переломів не було підтверджено у пацієнтів із ЗЗК, хоча їх застосування корисне для постменопаузального остеопорозу або остеопорозу, індукованого стероїдами.²⁵⁹ Різні бісфосфонати збільшують щільність кісток у пацієнтів з ВК (див. огляд INS; Ref).²⁵² Ефективність профілактики переломів за допомогою бісфосфонатів була підтверджена у випадках постменопаузального остеопорозу у жінок або остеопорозу, індукованого стероїдами, але не у молодих, предменопаузальних пацієнок з ВК. Тому недоречно давати загальну рекомендацію лікування із застосуванням бісфосфонатів на підставі зниженої щільності кісток. Слід брати до уваги низьку щільність кісток та додаткові фактори ризику лікування для кожного конкретного пацієнта.

Положення ЕССО 11E

Рекомендовані вправи з навантаженням на ноги [EL2b, RG B], відмова від куріння [EL3b, RG C], відмова від надмірного споживання алкоголю [EL4, RG D] та підтримка належного рівня кальцію в раціоні (> 1 г/доба) [EL2b, RG B]. У постменопаузальних жінок з остеопорозом регулярне використання бісфосфонатів, кальцитоніну та його похідних, а також ралоксифену, зменшує або запобігає подальшій втраті кісткової маси [EL2b, RG C]. Дані щодо чоловіків з остеопорозом менш беззаперечні, але й для них бісфосфонати, ймовірно, мають певну цінність [EL3b, RG C]. Нові дані також обґрунтовують використання солей стронцію [EL2a, RG B]. Пацієнти, що отримують системні стероїди, мають отримувати кальцій і вітамін D для профілактики остеопорозу [EL5, RG D].

Пацієнтів із персистуючим активним захворюванням потрібно лікувати відповідно до методичних рекомендацій імуносупресивної терапії (азатиоприн, антитіла до ФНП- α) з метою уникнення тривалого застосування стероїдів та загальної запальної активності. Було підтверджено, що значна частина пацієнтів із ЗЗК здатна нормалізувати щільність своїх кісток після 3 років у стабільному стані ремісії.²⁶⁰ Нові препарати, такі як терипаратид, ранелат стронцію або рекомбінантний ОПГ слід проспективно досліджувати на пацієнтах з ВК до рекомендації їх застосування.

11.4. Прояви з боку шкіри

Положення ECCO 11F

Діагностика проявів з боку шкіри при ЗЗК базується на клінічному підґрунті з урахуванням їх характерних рис і (деякою мірою) виключенні інших специфічних шкірних захворювань; в атипових випадках можна застосовувати біопсію [EL3b, RG C].

Положення ECCO 11G

Лікування вузликової еритеми зазвичай базується на лікуванні основного захворювання «виразковий коліт». Як правило, потрібне застосування системних стероїдів [EL4, RG D]. На першому етапі гангренозну піодермію лікують системними стероїдами, місцевими або пероральними інгібіторами кальциневрину [EL4, RG D], інфліксімабом [EL1b, RG C] або адаліумабом [EL3b, RG C].

11.4.1. Вузликова еритема (ВЕ)

ВЕ легко впізнається й характеризується піднятими, м'якими підшкірними вузликами червоного або фіолетового кольору діаметром 1-5 см. Зазвичай вона виникає на поверхні розгинальних м'язів кінцівок, особливо в передніх областях великогомілкової кістки, й виникає в період активності ВК. Діагноз можна упевнено ставити клінічним шляхом без застосування біопсії. Гістологія виявляє неспецифічний фокальний панікуліт.^{261,262}

Поширеність ВЕ при ЗЗК варіює від 4,2 до 7,5%^{221,263,264} і є вищою при ХК, аніж при ВК.²⁶⁴ Диференційна діагностика включає метастатичну ХК, яка може виникнути на будь-якій ділянці у вигляді окремого вузлика або численних вузликів, бляшок, виразок або фіалкових перифолікулярних папул, гістологія яких включає неказеозні гранульоми.²⁶⁵

Оскільки ВЕ тісно пов'язана з активністю захворювання, незважаючи на генетичний зв'язок,²⁶⁶ терапія базується на лікуванні основного захворювання ВК. Як правило, потрібне застосування системних стероїдів. У випадках резистентності або у разі частих рецидивів можна застосувати імуномодуляцію із застосуванням азатиоприну, інфліксімабу або адаліумабу.^{267,268}

11.4.2. Гангренозна піодермія (ГП)

Ураженню часто передують травми на ділянці за участі феномену, відомого як патергія.²⁶⁹ ГП може виникнути на будь-якій ділянці тіла, у тому числі на статевих органах, але найбільш поширені ділянки розташовані на гомілках та біля стоп. Спочатку вона приймає форму одного або декількох еритематозних папул або пустул, але подальший некроз дерми призводить до розвитку глибоких виразок, що містять гнійний матеріал, який є стерильним на культури до розвитку інфекції рани. В останніх публікаціях відзначалось, що у 0,6-2,1% пацієнтів з ВК розвинулася ГП.^{263,264,270} ГП може проходити паралельно з початком активності основного захворювання ВК або протікати незалежно від нього. ГП – це діагноз виключення і може бути поставлений невірно у суттєвому проценті випадків.²⁷¹ Гістопатологічні дані при ГП є неспецифічними, але біопсія може допомогти виключити інші специфічні захворювання шкіри.

Терапевтичною метою має стати швидке загоєння, оскільки ГП може мати тяжкий перебіг. Немає підтвердження того, що ефективність стратегій лікування з приводу ГП відрізняється у пацієнтів із ЗЗК та без ЗЗК. Імуносупресія є наріжним каменем лікування.

Традиційно найбільш часто використовуваними препаратами з кращим клінічним досвідом є системні кортикостероїди та циклоспорин.

Кортикостероїди вважаються препаратами першої лінії, при цьому внутрішньовенний циклоспорин та пероральний і внутрішньовенний такролімус залишаються для рефрактерних випадків.²⁷²⁻²⁷⁵ Інфліксимаб, однак, змінив принципи ведення ГП у пацієнтів з ВК. Спочатку його ефективність було продемонстровано у невеликому дослідженні випадку.²⁷⁶ Найбільше дослідження лікування ГП із застосуванням IFX було багатоцентровим рандомізованим плацебо-контрольованим випробуванням на 30 пацієнтах, включаючи 19 пацієнтів із ЗЗК.²⁷⁷ Пацієнти отримували IFX у дозі 5 мг/кг або плацебо на 0 тижні. На другому тижні (первинна кінцева точка) у значно більшій кількості пацієнтів у групі IFX спостерігалось покращення у порівнянні з плацебо (46% проти 6%, $p = 0,025$). На другому тижні піддослідним обох груп відкрито запропонували IFX. Усього 29 пацієнтів отримали IFX, при цьому більшість з них продемонстрували сприятливу клінічну відповідь: відповідь 69%, ремісія 31% на 6-му тижні. Частота загальної відповіді становила більше 90% у пацієнтів із невеликою тривалістю ГП (< 12 тижнів) і менше 50% у пацієнтів із захворюванням, яке триває більше 3 місяців.

Дотепер жодне дослідження не порівнювало ефективність різних імуносупресивних препаратів. У разі неможливості досягнення швидкої відповіді на кортикостероїди слід розглянути можливість застосування IFX. У пацієнтів з перистомальною ГП закриття стоми може призвести до розсмоктування ураження ГП.²⁷⁸ Альтернативою є такролімус місцевого застосування, але рекомендовано звернутися за консультацією до спеціаліста.

11.4.3. Синдром Світа

Синдром Світа характеризується м'якими запальними вузликами або папулами червоного кольору, які зазвичай уражають верхні кінцівки, обличчя або шию.²⁷⁹ Цей синдром лише відносно недавно був розпізнаний у якості позакишкового прояву ЗЗК.^{280,281} та належить до групи гострих нейтрофільних дерматозів, що включає гангренозну піодермію, але відрізняється за виглядом, розповсюдженням та гістологічними рисами. Серед жінок та пацієнтів з ураженням товстої кишки й іншими позакишковими проявами існує виражена схильність до його розвитку. Висип здебільшого асоціюється з активним захворюванням. Повідомлялося про ефективність системних кортикостероїдів.

11.4.4. Запалення шкіри, індуковане анти-ФНП

Положення ECCO 11H

Анти-ФНП-терапія може індукувати парадоксальне запалення шкіри [EL4], що притаманне цьому класу препаратів і, зазвичай, є зворотним після припинення його застосування [EL4]. Якщо немає впевненості щодо діагнозу, рекомендовано звернутися за консультацією до дерматолога [EL5 RG D]. Лікування майже повністю базується на екстраполяції від парадоксального запалення шкіри у інші хронічні

захворювання й може включати терапію стероїдами для місцевого застосування, кератолітиками, аналогами вітаміну D, метотрексатом, з наступним переходом на анти-ФНП або з припиненням анти-ФНП терапії[EL3b RG C].

Декілька центрів повідомили про розвиток псоріатичного екзематозного ураження у пацієнтів з ХК та ВК, які отримують анти-ФНП-терапію, спостереження, що не пов'язане з віком пацієнта або тривалістю лікування.²⁸² Були описані деякі ізольовані випадки й опубліковані контрольовані дослідження серії випадків.^{282,283}

Приблизно у 22% пацієнтів, які отримували анти-ФНП-терапію, спостерігалися ураження шкіри. Псоріазоподібна екзема, екзема та ксероз були найпоширенішими типами ураження шкіри, а антинейтрофільні антитіла (АНА) позитивно асоціювалися із парадоксальним запаленням шкіри.²⁸⁴

У французькому спільному дослідженні Rahier et al. оцінювали клінічні характеристики, фактори ризику та наслідки захворювань шкіри у пацієнтів із запальним захворюванням кишечника, у яких спостерігалися псоріатичні й екзематозні ураження, індуковані засобами анти-ФНП- α .²⁸³ У дослідження були включені 85 пацієнтів, у тому числі з ХК та ВК, у яких розвивалися псоріатичні (62 пацієнтів) й екзематозні ураження (23 ураження). Розташування екзематозних уражень варіювало, при цьому найбільше страждали скальп та різні складки. Ураження шкіри не асоціювалися з активністю ЗЗК, але найчастіше відзначалися серед жінок й виникали при застосуванні будь-якого типу засобів анти-ФНП- α (інфліксимаб, адаліумаб або сертолізумаб). Терапія місцевими кортикостероїдами, кератолітиками (саліциловою кислотою, сечовиною), пом'якшувальними засобами, аналогами вітаміну D й ультрафіолетова (УФ) терапія (ультрафіолетові промені спектру А або В вузького діапазону) призвела до часткової або повної ремісії майже у 50% пацієнтів. У пацієнтів із псоріатичними ураженнями, у яких не було покращення після застосування місцевої терапії і які перейшли на терапію засобами анти-ФНП- α , іноді розвивалися рецидивуючі ураження, вказуючи на ефект класу препаратів. Усього 34% пацієнтів були вимушені припинити застосування засобів анти-ФНП унаслідок неконтрольованих уражень шкіри.²⁸³ Дані про найбільше дослідження серії випадків, однак, були отримані із ревматологічної літератури, і лікування здебільшого базується на експертному висновку.^{285,286}

11.5. Прояви з боку очей

Положення ЕССО III

Пацієнтів зі скаргами з боку органу зору потрібно направляти до офтальмолога [EL5, RG D]. Епісклерит може не потребувати системного лікування, і зазвичай, відповідає на місцеві стероїди або НПЗП [EL4, RG D]. Увєїт лікують за допомогою стероїдів (може знадобитися застосування як місцевого, так і системного шляхів) [EL3b, RG C]. У резистентних випадках корисною може стати імунomodуюча терапія, включаючи анти-ФНП препарати[EL4, RG D].

Увєїт та епісклерит є найпоширенішими проявами з боку органу зору при ЗЗК. Епісклерит може бути безболісним із симптомами у вигляді гіперемічної склери й кон'юнктиви, але також може виникати свербіж та відчуття печіння.²⁸⁷ Епісклерит може бути самообмеженим, але зазвичай відповідає на місцеві стероїди або НПЗП, прості анальгетики разом із лікуванням основного захворювання ВК.²⁸⁷

Увеїт є менш поширеним, але з потенційно більш тяжкими наслідками. Якщо він викликаний ВК, то часто є білатеральним, довготривалим, з несподіваним початком.²⁸⁷ Пацієнти скаржаться на біль в очах, нечіткість зору, фотофобію та головний біль. Імовірність прогресування до втрати зору потребує негайного звернення за консультацією до офтальмолога. Огляд ока із застосуванням щілинної лампи підтвердить діагноз і дозволить диференціацію між переднім та заднім увеїтом. Лікування завжди складається із застосування як місцевих, так і системних стероїдів.²⁸⁷ Повідомлялося про ефективність застосування кожного з таких препаратів, як азатіоприн, метотрексат, інфліксимаб та адалімумаб у резистентних випадках.

11.6. Захворювання печінки і жовчних шляхів

Положення ECCO 11L

Діагностика порушень з боку печінки і жовчовивідних шляхів, які асоціюються з виразковим колітом, протікає з дотриманням стандартних методів дослідження, базуючись на відхиленнях у результатах функціональних проб печінки із застосуванням УЗ дослідження й серології для виявлення конкретних аутоімунних та інфекційних причин [EL2a, RG B]. Магнітно-резонансна холангіографія сьогодні вважається діагностичним тестом першої лінії для ПСХ [EL2a, RG B]. ПСХ істотно збільшує ризик розвитку як холангіокарциноми, так і колоректальної карциноми [EL1a, RG A].

Відхилення печінкових проб часто зустрічаються при ЗЗК і асоціюються з низьким, але суттєвим зниженням виживаності.²⁸⁸ Первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) є найбільш важливим станом, характерним для основного захворювання ЗЗК. Проте, також широко представлені періхолангіт, стеатоз, хронічний гепатит, цироз печінки та утворення каменів у жовчному міхурі. Крім того, багато з препаратів, що використовуються при ЗЗК, є гепатотоксичними. У більшості випадків це можна виявити за допомогою відхилень на печінкових пробах при рутинному скринінгу на відміну від симптомів або ознак захворювання печінки. Переважно обструктивний характер ферментів печінки або присутність жовчних симптомів обґрунтовує необхідність ультрасонографічної оцінки, яка може виявити жовчний камінь, стеатоз або явний цироз; рідше вона показує аномальну структуру протоки, що вказує на ПСХ. Якщо результати УЗД в нормі, поява побічних ефектів препарату є малоімовірною, а у випадку, коли серологічні тести на інше захворювання печінки є негативними, імовірність ПСХ значно збільшується.

Звичайний діагностичний тест – це магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ), що демонструє характерну структуру нерегулярних жовчних протоків, що містить зони як звуження, так і дилатації.^{289,290} Якщо результати МРХПГ у нормі, біопсія печінки буде безпечнішим і можливо більш ефективним діагностичним інструментом (беручи до уваги частіше ураження малого протоку) для підтвердження ПСХ, аніж ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ).^{290,291} ПСХ є головним фактором ризику розвитку холангіокарциноми та раку товстої кишки.²⁹¹

Положення ECCO 11M

Урсодезоксихолева кислота покращує аномальні результати печінкових проб [EL1b, RG B], але не має впливу на гістологію та прогнозування при ПСХ. ЕРХПГ слід

використовувати для лікування основних стриктур шляхом дилатації та/або шунтування [EL4, RG C]. Захворювання печінки на пізній стадії може потребувати трансплантації [EL2a, RG B].

Урсодеооксихолеву кислоту (урсодіол) було терміново прийнято у якості лікування ПСХ, як тільки вона продемонструвала позитивний вплив на печінкові ферменти,²⁹² але отримання переконливих доказів для виявлення справжньої користі застосування добової дози 20 мг/кг з урахуванням гістологічного прогресування зайняло певний час.²⁹³ Тим не менше, нещодавно у плацебо-контрольованому дослідженні із застосуванням високих доз урсодіолу (28-30 мг/кг/доба) у пацієнтів відмічалися значно гірші результати, незважаючи на покращення результатів печінкових проб.²⁹⁴ Отже, дози урсодіолу не повинні перевищувати 20 мг/кг/добу. Урсодіол здатний знижувати ризик розвитку раку товстої кишки у пацієнтів з ПСХ.^{143,295}

Користь стероїдної терапії була досліджена з отриманням суперечливих результатів. Застосування такролімусу призвело до швидкого зменшення рівня печінкових ферментів, але не до гістологічного покращення.²⁹⁶ У нечисленних випадках для підтвердження діагнозу ПСХ все ще може знадобитися ЕРХП, й вона залишається процедурою вибору в лікуванні основних жовчних стриктур.²⁹¹ На пізній стадії захворювання з печінковою недостатністю немає альтернативи трансплантації печінки, але рецидив ПСХ у трансплантованій печінці трапляється приблизно у 20% пацієнтів.²⁹⁷ Зазвичай вважається, що через підвищений ризик розвитку колоректального раку слід виконувати щорічну скринінгову колоноскопію з моменту діагностування.

11.7. Венозна тромбоемболія

Положення ЕССО ІІН

Ризик розвитку тромбозу та пов'язаної з цим смертності подвоюється у пацієнтів з ВК у порівнянні з контрольною групою [EL2, RG C]. У пацієнтів групи ризику розвитку тромбоемболії слід розглянути можливість профілактики як механічним шляхом, так і за допомогою гепарину (LMWH чи UFH) [EL5, RG D]. При запровадженні лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ) при ЗЗК слід дотримуватися визнаних методів антитромботичної терапії [EL 1a, RG A], беручи до уваги потенційно підвищений ризик кровотечі [EL5, RG D].

Пацієнти із ЗЗК знаходяться у групі підвищеного ризику розвитку ВТЕ, яка є однією з важливих причини захворюваності та смертності. У клінічних дослідженнях поширеність ВТЕ на фоні ЗЗК варіює від 1,2 до 6,7%.²⁹⁸⁻³⁰¹ Популяційні дослідження та дослідження типу «випадок-контроль» виявили, що цей ризик у 2 рази вищий для пацієнтів із ЗЗК, аніж для загальної популяції й контрольної групи відповідно.^{299,302,303} До того ж, ризик рецидиву зростає у пацієнтів із ЗЗК у порівнянні з пацієнтами без ЗЗК.³⁰⁴ Тромбоз глибоких вен (ТГВ) ніг та легенева емболія (ЛЕ) є найбільш поширеними тромбоемболічними проявами, але іноді зустрічаються незвичайні ділянки ВТЕ, такі як цереброваскулярні, порталні, брижові та ретинальні вени. Причина підвищення ризику є не повністю зрозумілою. Набуті фактори ризику виглядають найбільш підходящою причиною, а більшість гемостатичних змін відбувається паралельно з активізацією запалення.³⁰¹ Отже, більшість випадків ВТЕ

виникає під час активної фази ЗЗК.²⁹⁹

У діагностиці ВТЕ слід дотримуватися міжнародних методичних рекомендацій,^{305,306} що базуються на відповідних методах візуалізації. Найбільш уживаними процедурами є ультразвук та венографія для діагностики ТГВ й вентиляційно-перфузійне сканування легень та мультиспіральна комп'ютерна аксіальна томографія для діагностування ЛЕ.

Стандартом терапії гострого ТГВ та ЛЕ є антикоагуляція, щодо якої слід дотримуватися міжнародних керівництв.^{307,308} Перевагою лікування антикоагулянтами є те, що воно не залежить від діагностики ВК. У пацієнтів із гострим ТГВ та/або ЛЕ антикоагулянтна терапія із застосуванням низькомолекулярного або нефракціонованого гепарину чи фондапаринуксу на початку лікування з наступним застосуванням антагоністів вітаміну К, має тривати, за можливості, протягом щонайменше 3 місяців. Для пацієнтів із другим епізодом неспровокованої венозної тромбоемболії слід розглянути можливість застосування тривалого лікування.

Ризик виникнення кровотечі у пацієнтів із ЗЗК під час проведення антикоагуляційної терапії у порівнянні з пацієнтами без ЗЗК невідомий. Може виникнути обширна шлунково-кишкова кровотеча, але такі випадки дуже рідкі. Мета-аналіз, який оцінював застосування гепарину для лікування ВК, включав 8 рандомізованих контрольованих випробувань.³⁰⁹ У 6 з 268 пацієнтів у групах застосування гепарину спостерігався зріст випадків ректальної кровотечі: тільки 3 з них були вимушені виключити з дослідження, в тому числі одного пацієнта, який потребував негайного хірургічного втручання.

Госпіталізація з приводу гострого періоду хвороби незалежно асоціюється з 8-разовим підвищенням ризику ВТЕ.³¹⁰ Цей ризик може бути знижений за допомогою антикоагуляційної профілактики із застосуванням низькомолекулярного або нефракціонованого гепарину або фондапаринуксу.^{310,311} Кількість пацієнтів із ЗЗК, включених до дослідження, була настільки невеликою, що не можна було зробити жодних обґрунтованих висновків стосовно ефективності антикоагулянтної профілактики, особливо у випадку ЗЗК.^{312,313} Тим не менше, серед госпіталізованих пацієнтів із ЗЗК частота виникнення ВТЕ вища за таку серед госпіталізованих пацієнтів без ЗЗК, при цьому спостерігається підвищена смертність від ВТЕ, пов'язана з віком та супутніми патологіями.^{298,300} Госпіталізовані пацієнти з гострим тяжким чи швидкоплинним захворюванням зазвичай отримують відповідну антикоагулянтну профілактику із застосуванням низькомолекулярного або нефракціонованого гепарину, або фондапаринуксу, особливо у випадку тривалої іммобілізації.^{299,300,311-313} При запровадженні антикоагуляційної профілактики після черевної операції слід дотримуватися офіційних методичних рекомендацій.³¹⁰ Специфічні фактори ризику розвитку ВТЕ, що не мають відношення до ЗЗК, також можуть підвищувати ризик. Таким чином, пацієнтів з ВК необхідно інформувати про такі фактори ризику розвитку ВТЕ, як застосування пероральних контрацептивних засобів та подорожі на далекі відстані.

11.8. Захворювання з боку серця і легень

Ураження серця слід вважати не лише рідкісним явищем але, зазвичай, субклінічним. Лікування серцевого ураження на фоні ЗЗК залежить від конкретної структури ураження, отже пацієнти мають пройти обстеження у кардіолога.

Захворювання з боку легень є найменш поширеним позакишковим проявом ЗЗК, але вочевидь їх справжня поширеність невідома. Респіраторні симптоми можуть бути присутніми у > 50% пацієнтів із ЗЗК, однак вони не є вираженими, їх появу пов'язують з курінням, або ігнорують. Препарати, включаючи сульфасалазин, месалазин та метотрексат, можуть викликати пневмоніт. Ніколи не можна ігнорувати респіраторні симптоми у пацієнтів на терапії засобами анти-ФНП, оскільки вони можуть вказувати на початок серйозної опортуністичної інфекції. Лікування респіраторного захворювання на фоні ЗЗК залежить від конкретної структури ураження. Операції на товстій кишці можуть посилити попереднє захворювання дихальних шляхів.

11.9. Анемія

11.9.1. Вступ

Раніше питанню анемії приділялося небагато уваги,³¹⁴ і в першому виданні цього керівництва не вважалося окремою проблемою. Тим не менше, анемія є найбільш поширеним позакишковим проявом ЗЗК. Не завжди легко отримати специфічну інформацію щодо ВК, але останні епідеміологічні дані підтверджують, що анемія часто виникає як у випадку ХК, так і ВК.³¹⁵ Анемія особливо часто зустрічається у випадку захворювання тяжкого ступеня, уражаючи 66% усіх госпіталізованих хворих³¹⁶ й 40% пацієнтів у спеціалізованих центрах.³¹⁵ Дефіцит заліза більш розповсюджений, аніж анемія, будучи наявним у 45% пацієнтів із ЗЗК.^{316,317}

Анемія є дуже серйозним клінічним станом, який може погіршити працездатність та якість життя.³¹⁸ До того ж, вона може асоціюватися з такими тяжкими супутніми патологіями, як гепатит С, викликаний трансфузією, післяопераційні ускладнення³¹⁹ або навіть ризиком смерті.³²⁰ Більшість цих факторів були ідентифіковані лише в останні роки,³¹⁶ на підставі чого міжнародна група експертів розробила методичні рекомендації.³²¹ Для отримання більш детальної інформації читач може звернутися до інших оглядів.^{322,323}

При ВК двома найбільш важливими факторами є дефіцит заліза та активне запалення, в той час як гемолітична анемія й анемія, індукована прийомом препаратів, виникають рідше.³²² Залізодефіцитна анемія (ЗДА) може розвинути на фоні хронічної втрати крові, зменшення споживання або абсорбції заліза, анемії хронічного захворювання (АХЗ), також відомої як анемія запалення й анемія змішаного походження (АЗП). Слід також не забувати про дефіцит вітаміну В₁₂ або фолату, а також анемію, індуковану прийомом препаратів (сульфасалазину, тіопуринів, метотрексату, інгібіторів кальциневрину), хоча вони трапляються нечасто. Визначення причинних факторів представляє не тільки академічний інтерес: ефективне лікування можливе тільки за умови, якщо фактори, що сприяють захворюванню, чітко встановлені у кожного конкретного пацієнта.³¹⁶

Положення ECCO 110

Анемія визначається відповідно до критеріїв BOO3 [EL5, RG D]. Основні форми анемії при виразковому коліті – це залізодефіцитна анемія, анемія хронічного захворювання й анемія змішаного походження [EL5, RG D].

BOO3 визначає анемію, як зниження концентрації гемоглобіну крові до < 12 г/дл

(120 г/л) у жінок і < 13 г/дл (130 г/л) у чоловіків. Ці параметри також можуть бути застосовані до пацієнтів із виразковим колітом. Однак, якщо встановлювати наявність анемії виключно за рівнем гемоглобіну, дуже важливо брати до уваги вагітність, висотну хворобу, куріння цигарок та, можливо, етнічну приналежність.³²⁴ Отже, ВООЗ визначила диференційовані міжнародні граничні значення гемоглобіну та гематокриту.³²¹

Повна оцінка пацієнта має включати не лише рівень гемоглобіну, але й гематологічні значення, рівень заліза, вітаміну В₁₂, фолієвої кислоти та маркери запалення.³²¹

11.9.2. Діагностика дефіциту заліза

Положення ЕССО ІІР

Діагностичні критерії дефіциту заліза залежать від ступеня запалення товстої кишки. У пацієнтів без жодної ознаки запалення рівень феритину в сироватці < 30 мкг/л або насичення трансферину < 16% характеризують дефіцит заліза. За наявності запалення нижча межа феритину в сироватці відповідає нормальному рівню заліза, що дорівнює 100 мкг/л [EL2, RG B]. За наявності біохімічного або клінічного підтвердження запалення діагностичні критерії анемії хронічного захворювання (АХЗ) – це рівень феритину у сироватці > 100 мкг/л й насичення трансферину < 16%. Якщо рівень феритину в сироватці знаходиться в діапазоні від 30 мкг/л до < 100 мкг/л, імовірна комбінація справжнього дефіциту заліза і АХЗ [EL 2, RG B].

У нормі низький середній об'єм еритроцитів (СОЕ) й низька середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (СКГЕ) є достовірними параметрами дефіциту заліза. Однак, при ВК нормальний СОЕ не виключає дефіцит заліза у якості причини анемії, оскільки пацієнти, які отримують азатіопрін або 6-меркаптопурин, можуть мати нормальний або навіть підвищений СОЕ. І навпаки, низький СОЕ не обов'язково вказує на дефіцит заліза, тому що в присутності АХЗ він може бути нормальним або низьким.^{317,325} Точність діагностування ЗДА може бути значно вдосконаленою шляхом включення параметрів метаболізму заліза.^{317,326}

На ізольований дефіцит заліза, за відсутності запалення, зазвичай вказує комбінація таких факторів, як низький рівень заліза, феритину та насичення трансферину (Тсф) з підвищеними концентраціями трансферинових рецепторів (РТсф). Однак, діагностика дефіциту заліза при ВК також може бути ускладненою тим фактом, що в даному контексті дефіцит заліза та анемія хронічного захворювання часто співіснують і взаємодіють складним чином,³²⁶ отже надійна диференціація із застосуванням цих лабораторних методів може бути неможливою.³²³ Для того, щоб визначити конкретний тип анемії, що протікає за будь-яким клінічним сценарієм, слід оцінювати комбінацію декількох параметрів.³²³

За відсутності біохімічного (підвищений рівень СРБ, лейкоцитоз) або клінічного запалення, феритин є достовірним індикатором рівня запасів заліза. Рівень феритину в сироватці < 15 мкг/л вказує на абсолютний дефіцит заліза.³²¹ Рівень (Тсф) нижче 16% також є чутливим маркером дефіциту заліза, хоча його специфічність становить лише 40-50%.³²⁷

Однак, оскільки феритин, як і трансферин, знаходиться під впливом гострофазової реакції, підвищення рівня феритину в сироватці може трапитися в перебігу запальних процесів, вказуючи на нормальний статус заліза у пацієнтів, які насправді мають його дефіцит. Таким чином, для того, щоб поставити правильний

діагноз, слід виконувати вимірювання параметрів запалення, що не залежать від метаболізму заліза (ШЗЕ, СРБ).^{321,323}

За наявності біохімічного підтвердження запалення, нижчу межу феритину, що відповідає нормальному рівню заліза, потрібно підвищити до значення 100 мг/л, а зменшений вміст заліза в крові можна вважати імовірним, якщо рівень (Тсф) становить < 16%, а рівень феритину в сироватці варіює від 30 до 100 г/л. Розвиток АХЗ є імовірним, якщо рівень феритину в сироватці становить > 100 мг/л, а рівень (Тсф) – < 16%.^{321,323,328}

У відповідних ситуаціях визначення рівня sTfR (високий у випадку дефіциту заліза, нормальний або низький при АХЗ) може допомогти поставити правильний діагноз.³²⁸ Було зроблено припущення, що концентрація гемоглобіну в ретикулоцитах є найбільш точним індикатором рівня заліза в контексті запалення, і також може бути корисним у цілях моніторингу відповіді на терапію, хоча подібний досвід при ЗЗК є досить обмеженим.^{323,329} Головним посилом для клініциста є те, що оцінка анемії у будь-якого конкретного пацієнта завжди є неповною, якщо чітко не визначений статус запалення.

11.9.3. Лікування анемії та дефіциту заліза

Положення ЕССО 11Q

Для усіх пацієнтів із рівнем гемоглобіну нижче норми слід розглянути можливість застосування терапії. Підхід до лікування здебільшого залежить від симптомів, ступеня тяжкості анемії та етіології [EL4, RG D].

Хронічне запалення часто є ключовою проблемою, що призводить до розвитку анемії у пацієнтів з ВК, й імовірність розвитку анемії зростає зі збільшенням ступеня тяжкості коліту.³¹⁶ Отже, лікування основного захворювання ВК є першим етапом у лікуванні анемії. Тим не менше, одного цього недостатньо для нормалізації рівня гемоглобіну, й реальна клінічна практика підтверджує, що анемія часто залишається недолікованою.^{315,321}

Як зазначалося раніше, анемія має глибокий вплив на якість життя. Нормалізація рівня гемоглобіну є об'єктивною й контрольованою метою лікування ВК.^{316,321} У клінічній практиці повернення анемії є поширеним явищем (у > 50% через 1 рік) й часто вказує на тривале кишкове запалення.³³⁰ Тривалий моніторинг пацієнтів, які отримали ефективне лікування з приводу анемії, виглядає обґрунтованим для виявлення та лікування пацієнтів із рецидивуючою анемією. Отже, слід оглядати пацієнтів з ВК у стадії ремісії та із захворюванням слабкого ступеня кожні 12 та 6 місяців відповідно.³²¹ Рівні вітаміну В₁₂ та фолату слід перевіряти щонайменше раз на рік або у разі присутності макроцитозу.³²¹

Положення ЕССО 11R

За наявності ЗДА слід ініціювати насичення залізом [EL1, RG A], й розглянути можливість його застосування за наявності дефіциту заліза без анемії [EL4, RG D]. Внутрішньовенні препарати заліза є більш ефективними й краще переносяться, ніж пероральні [EL1, RG A]. Абсолютні показання для внутрішньовенного застосування заліза включають анемію тяжкого ступеня (гемоглобін < 10,0 г/дл) та непереносимість або неналежну відповідь на пероральні препарати заліза [EL1a, RG A]. В окремих випадках, коли існує необхідність отримання швидкої відповіді, слід

розглянути можливість внутрішньовенного застосування заліза у комбінації зі стимуляторами еритропоезу [EL5, RG D].

За наявності анемії й підтвердження дефіциту заліза слід розпочати насичення залізом.³³¹ У випадках дефіциту заліза на фоні відсутності анемії потрібно використовувати індивідуальний підхід. Головною метою терапії з приводу ЗДА є підтримка достатнього рівня заліза з метою підвищення рівня гемоглобіну на > 2 г/дл або його підвищення до нормального рівня протягом 4 тижнів, а також поповнення запасів заліза (насичення трансферину $> 30\%$), полегшення симптомів, спричинених анемією, та покращення якості життя. Рівні насичення трансферину $> 50\%$ і феритину > 800 г/л вважаються токсичними, отже слід уникати їх досягнення.³²¹

На практиці для підрахунку індивідуальної потреби в залізі використовується формула Ганзоні (дефіцит заліза [мг] = маса тіла [кг] x (запланований Hb – реальний Hb [г/дл] x 2,4) + запаси заліза (500 мг)).³³² Однак, ця формула є незручною і не зовсім точною, до того ж вона доволі непослідовно застосовується в клінічній практиці та майже напевно недооцінює потребу в залізі при ЗЗК.³³³

Залізо можна застосовувати перорально, внутрішньом'язево або внутрішньовенно. Вибір методу насичення залежить від симптоматики, етіології та тяжкості стану, динаміки зменшення рівня гемоглобіну, супутніх патологій та ризиків терапії.^{321,323} Протягом багатьох років пероральні препарати заліза були переважною терапією. Сьогодні через занепокоєння, що стосується безпеки, використання внутрішньовенних препаратів заліза вважається останньою надією.³³⁴ Деякі пацієнти можуть відповісти на пероральні препарати заліза. Детальні спостережні дослідження продемонстрували, що пацієнтів з анемією помірного ступеня (Hb > 10 г/дл) можна лікувати у належний спосіб відповідно до чинних методичних рекомендацій³²¹ із застосуванням сульфату заліза у дозі 100 мг/добу.³³⁵ Однак, оскільки більше 90% проковтнутого заліза не абсорбується, пероральні препарати заліза часто викликають появу небажаних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи нудоту, метеоризм, діарею й ерозію слизової оболонки шлунка. Більше того, дослідження на тваринах і людях вказують на те, що утворення неабсорбованим залізом активних форм кисню (реакція Фентона) може потенційно призвести до загострення ЗЗК.³³⁵⁻³³⁹ З іншого боку, слід уникати внутрішньом'язевого застосування заліза,³²³ оскільки немає чіткого клінічного підтвердження того, що воно є менш токсичним та більш ефективним, ніж пероральні чи внутрішньовенні його препарати.

В останні роки було випущено декілька безпечних внутрішньовенних (ВВ) препаратів заліза, що стали стандартом залізозамісної терапії в деяких ситуаціях у сфері нефрології та онкології.^{334,340,341}

Незважаючи на проведення значної кількості спостережних і контрольованих досліджень при ВК та ХК, які підтвердили, що застосування ВВ препаратів заліза є не лише клінічно ефективним, але й також безпечним. Гастроентерологи до цього часу сумніваються, чи варто призначати залізо внутрішньовенно.³²⁸ Декілька нерандомізованих³²¹ та рандомізованих досліджень³⁴²⁻³⁴⁴ продемонстрували, що ВВ залізо є щонайменше настільки ж ефективним, як і пероральне, має більшу частоту відповіді на лікування, а також є більш безпечним для усіх пацієнтів, окрім невеличкої групи, у якій виникають побічні ефекти. Терапія із застосуванням внутрішньовенного заліза рекомендована: для пацієнтів із дефіцитом заліза, які не переносять та не відповідають на пероральне насичення залізом (тобто тих, які демонструють недостатнє підвищення параметрів заліза в сироватці протягом перших

2 тижнів лікування); для пацієнтів з важкою анемією (рівень гемоглобіну < 10 г/дл (100 г/л)); для пацієнтів із вираженою активністю захворювання; та для пацієнтів, які отримують стимулятори еритропоезу.³²³

Положення ЕССО ІІS

Слід розглянути можливість застосування еритропоетичної терапії у випадку, коли анемія не зникає, незважаючи на терапію із застосуванням внутрішньовенних препаратів заліза та контроль запалення [EL 2, RG B]. Для оптимізації ефекту еритропоетичних засобів лікування необхідно поєднувати із внутрішньовенним насиченням залізом [EL 2, RGB].

Для деяких пацієнтів лікування основного захворювання ЗЗК у поєднанні з насиченням залізом, фолієвою кислотою та вітаміном В12 не має успіху в корекції анемії. У таких випадках дієвим варіантом є лікування із застосуванням стимуляторів еритропоезу (СЕ).³⁴⁵ Рандомізоване клінічне випробування продемонструвало, що еритропоетин у комбінації з ВВ залізом є ефективним для корекції анемії у більшості пацієнтів із ЗЗК, що було підтверджено в інших дослідженнях.^{314,345,346} Оскільки дані щодо точної дози препарату є обмеженими, й інформація з цього питання постійно оновлюється, слід звернутися за консультацією до гематологів та нефрологів на місці.³⁴⁵

Однак індивідуальне дозування та успіх терапії залежать не лише від наявності достатнього обсягу заліза, але також від рівня активності запалення. Підсилення еритропоезу потребує додаткового заліза для виробництва гемів. Насичення залізом вважається оптимальним, коли рівень насичення трансферину досягає 30-40%, а концентрація феритину в сироватці – 200-500 мкг/л.^{321,323} Внаслідок цього, терапію із застосуванням стимуляторів еритропоезу завжди слід поєднувати із прийомом внутрішньовенних препаратів заліза, оскільки у подібних ситуаціях завжди слід очікувати функціонального дефіциту заліза.^{321,323} Необхідно пам'ятати, що застосування СЕ є фактором ризику тромбозу, іншого поширеного ускладнення при ЗЗК й особливо при ВК.

Великий досвід у сфері нефрології та онкології^{347,348} дозволяє припустити, що терапевтичною метою застосування СЕ має бути рівень гемоглобіну 11-13 г/дл. Наразі не зрозуміло, чи слід намагатися досягти подібної мети у лікуванні анемії у пацієнтів із ЗЗК.

Положення ЕССО ІІТ

Застосування трансфузії крові має бути обмежене досить специфічними клінічними ситуаціями, такими як гостра анемія тяжкого ступеня на фоні гемодинамічної нестабільності, важка втома, викликана анемією та/або неефективністю інших методів лікування [EL 5 RG D].

У минулому трансфузія червоних кров'яних тілець (ЧКТ) використовувалася досить часто. Однак, навіть якщо вдалося значно знизити ризики інфікування,³⁴⁹ трансфузія ЧКТ усе ще асоціюється з підвищеними ризиками венозних та артеріальних тромбоемболій,³⁵⁰ гострих і відтермінованих реакцій на трансфузію та індуковану трансфузією імунотуляцію.^{317,349,351} До того ж, червоні кров'яні тілця є досить дорогим і дефіцитним ресурсом.³⁵² Таким чином, використання трансфузії ЧКТ має бути обмежене лише певними специфічними ситуаціями: гострою анемією

на фоні гемодинамічної нестабільності, важкою втомою, викликаною анемією, та/або неефективністю інших методів лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis, 2012

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 north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690–7.
2. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 2006;12: 6102–8.
3. Ghosh S, Mitchell R. Results of the European Federation of Crohn's and Colitis Associations (EFCCA) patient survey: prevalence and impact on quality of life. *Gut* 2006;55:A72.
4. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571–607.
5. Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, et al. (Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011) *Z Gastroenterol* 2011;49:1276–341.
6. 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.
7. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns Colitis* 2008;2:24–62.
8. Biancone L, Michetti P, Travis SP, Escher J, Moser G, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohns Colitis* 2008;2: 63–92.
9. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P, et al. European evidenced-based Consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:493–510.
10. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: a joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012.
11. Turner D, Travis SP, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine A, Benchimol EI, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011;106:574–88.
12. 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.
13. 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.
14. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 1984;74:979–83.
15. Anonymous CfEBM. Levels of evidence and grades of recommendations.

16. 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.
17. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53.
18. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease—‘colitis indeterminate’. *J Clin Pathol* 1978;31:567–77.
19. Picco MF, Krishna M, Cangemi JR, Shelton D. Oral mesalamine and clinical remission are associated with a decrease in the extent of long-standing ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:537–42.
20. Barreiro-de-Acosta M, Magro F, Carpio D, et al. Ulcerative colitis in Northern Portugal and Galicia in Spain. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1227–38.
21. 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.
22. 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.
23. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041–8.
24. 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.
25. D’Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763–86.
26. Rice-Oxley JM, Truelove SC. Ulcerative colitis course and prognosis. *Lancet* 1950;255:663–6.
27. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1371–85.
28. Brown SR, Haboubi N, Hampton J, George B, Travis SP. The management of acute severe colitis: ACPGIBI position statement. *Colorectal Dis* 2008;10:8–29.
29. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut* 2007;56:453–5.
30. Travis SP, Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract Gastroenterol* 2010;30:17–20.
31. Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, Riis L, Wolters F, Odes S, et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion* 2007;75: 113–21.
32. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1963;4:299–315.
33. 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.

34. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228–33.
35. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3–11.
36. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991;32: 174–8.
37. 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.
38. 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;12:351–9.
39. 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;11:707–12.
40. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423–32.
41. Herrlinger KR, Dittmann R, Weitz G, Wehkamp J, Ludwig D, Schwab M, et al. Serum procalcitonin differentiates inflammatory bowel disease and self-limited colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:229–33.
42. 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;2:580–6.
43. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003;35:642–7.
44. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lysterly D, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 1309–14.
45. Angriman I, Scarpa M, D'Inca R, Basso D, Ruffolo C, Polese L, et al. Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 2007;381:63–8.
46. Adeyemi EO, Hodgson HJ. Faecal elastase reflects disease activity in active ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:139–42.
47. 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;56:1706–13.
48. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1190–8.
49. von Roon AC, K.L., Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:803–13.
50. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, Schaffer T, Mueller S, Nicod L, et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 2799–806.
51. 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.
52. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, Sutherland LR, Shanahan F. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Comparison with other colitides/diarrheal illnesses. *Gastroenterology* 1991;100:1590–6.
53. Sandborn WJ. Serologic markers in inflammatory bowel disease: state of the art. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4: 167–74.
54. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1998;42:788–91.
55. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115:822–9.
56. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:730–4.
57. 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.
58. Mow WS, Landers CJ, Steinhart AH, Feagan BG, Croitoru K, Seidman E, et al. High-level serum antibodies to bacterial antigens are associated with antibiotic-induced clinical remission in Crohn's disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2004;49: 1280–6.
59. Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MJ, Cong Y, Papadakis KA, et al. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:2020–8.
60. Dotan I, Fishman S, Dgani Y, Schwartz M, Karban A, Lerner A, et al. Antibodies against laminaribioside and chitobioside are novel serologic markers in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;131:366–78.
61. Papadakis KA, Yang H, Ippoliti A, Mei L, Elson CO, Hershberg RM, et al. Anti-flagellin (CBir1) phenotypic and genetic Crohn's disease associations. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13: 524–30.
62. Cho JH, Weaver CT. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;133:1327–39.
63. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314: 1461–3.
64. Stoll M, Corneliussen B, Costello CM, Waetzig GH, Mellgard B, Koch WA, et al. Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2004;36:476–80.
65. Brant SR, Panhuysen CI, Nicolae D, Reddy DM, Bonen DK, Karaliukas R, et al. MDR1 Ala893 polymorphism is associated with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2003;73: 1282–92.
66. Farrell RJ, Murphy A, Long A, Donnelly S, Cherikuri A, O'Toole D, et al. High multidrug resistance (P-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. *Gastroenterology* 2000;118:279–88.

67. Croucher PJ, Mascheretti S, Foelsch UR, Hampe J, Schreiber S. Lack of association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and inflammatory bowel disease in two independent Northern European populations. *Gastroenterology* 2003;125:1919–20.
68. Potocnik U, Ferkolj I, Glavac D, Dean M. Polymorphisms in multidrug resistance 1 (MDR1) gene are associated with refractory Crohn disease and ulcerative colitis. *Genes Immun* 2004;5:530–9.
69. Ho GT, Nimmo ER, Tenesa A, Fennell J, Drummond H, Mowat C, et al. Allelic variations of the multidrug resistance gene determine susceptibility and disease behavior in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2005;128:288–96.
70. Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, Pierik M, Van Steen K, Gustot T, et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:987–92.
71. Torok HP, Glas J, Tonenchi L, Mussack T, Folwaczny C. Polymorphisms of the lipopolysaccharide-signaling complex in inflammatory bowel disease: association of a mutation in the Toll-like receptor 4 gene with ulcerative colitis. *Clin Immunol* 2004;112:85–91.
72. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, Louis E, Fanning G, Targan S, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112: 1845–53.
73. Giallourakis C, Stoll M, Miller K, Hampe J, Lander ES, Daly MJ, et al. IBD5 is a general risk factor for inflammatory bowel disease: replication of association with Crohn disease and identification of a novel association with ulcerative colitis. *Am J Hum Genet* 2003;73:205–11.
74. McGovern DP, Gardet A, Torkvist L, Goyette P, Essers J, Taylor KD, et al. Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:332–7.
75. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:1118–25.
76. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet* 2011;43:246–52.
77. Loftus Jr EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504–17.
78. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:11–24.
79. Powell-Tuck J, Day DW, Buckell NA, Wadsworth J, Lennard-Jones JE. Correlations between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1982;27:533–7.
80. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, Hendriksen C, Binder V. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:987–91.
81. Gomes P, du Boulay C, Smith CL, Holdstock G. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut* 1986;27: 92–5.
82. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988;29:342–5.

83. Drossman DA, Li Z, Leserman J, Patrick DL. Ulcerative colitis and Crohn's disease health status scales for research and clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 1992;15:104–12.
84. 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;9:353–9.
85. Rath HC, Andus T, Caesar I, Sch'lmerich J. (Initial symptoms, extra-intestinal manifestations and course of pregnancy in chronic inflammatory bowel diseases) *Med Klin (Munich)* 1998;93: 395–400.
86. Seo M, Okada M, Maeda K, Oh K. Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2124–9.
87. Illescas L, Garcia L, Faggioni F, Velasco L. (Ulcerative colitis: a 52 years retrospective study) *Rev Gastroenterol Peru* 1999;19: 116–23.
88. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126:1518–32.
89. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *BMJ* 2006;333:340–3.
90. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1464–86.
91. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641–57.
92. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:7227–36.
93. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: the clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 174–86.
94. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462–71.
95. Hoie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1692–701.
96. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2113–6.
97. Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:848–59.
98. Rudra T, Motley R, Rhodes J. Does smoking improve colitis? *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;170:61–3.
99. Loftus Jr EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Mahoney DW, Zinsmeister AR, Offord KP, et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with nonsmoking: a case–control study. *Gastroenterology* 1996;110:1496–502.
100. Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M, Jewell DO. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:362–4.
101. Joelsson M, Benoni C, Oresland T. Does smoking influence the risk of pouchitis following ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol* 2006;41: 929–33.
102. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106:1251–3.

103. Frisch M, Johansen C, Mellekjaer L, Engels EA, Gridley G, Biggar RJ, et al. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery* 2001;130:36–43.
104. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8: 277–86.
105. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Blain A, Reijasse D, Gendre JP. Effects of appendectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut* 2002;51:803–7.
106. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002;51: 808–13.
107. Florin TH, Pandeya N, Radford-Smith GL. Epidemiology of appendectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behaviour of these diseases. *Gut* 2004;53:973–9.
108. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1035–43.
109. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse inpatients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:196–202.
110. Korzenik JR, Podolsky DK. Selective use of selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:157–9.
111. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203–11.
112. 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;17:1371–80.
113. Vermeire S. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl 3): 2–10.
114. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84–8.
115. Van Kruiningen HJ, Joossens M, Vermeire S, Joossens S, Debeugny S, Gower-Rousseau C, et al. Familial Crohn's disease in Belgium: pedigrees, temporal relationships among cases, and family histories. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:583–90.
116. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl 5): V1–V16.
117. Hanauer SB. Update on the etiology, pathogenesis and diagnosis of ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004;1: 26–31.
118. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427–34.
119. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006;101:993–1002.
120. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:309–15.

121. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Vatn MH, Moum B. Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1955–63.
122. Travis SP, Jewell DP. Ulcerative colitis: clinical presentation and diagnosis. In: Satsangi J, Sutherland LR, editors. *Inflammatory bowel diseases*. London: Churchill Livingstone; 2003. p. 169–81.
123. Hoie O, Wolters FL, Riis L, Bernklev T, Aamodt G, Clofent J, et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007;132:507–15.
124. 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.
125. Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007;52: 2063–8.
126. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, Pallone F, Marcheggiano A, Iannoni C, et al. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:41–5.
127. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:661–5.
128. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905–10.
129. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Lofberg R, Persson TB, Sjodahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:831–5.
130. Brown WJ, Hudson MJ, Patrick S, Matthews SC, Hill MJ, Gent AE, et al. Search for enteric microbial pathogens in patients with ulcerative colitis. *Digestion* 1992;53:121–8.
131. Weber P, Koch M, Heizmann WR, Scheurlen M, Jenss H, Hartmann F. Microbic superinfection in relapse of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:302–8.
132. Rolny P, Jarnerot G, Mollby R. Occurrence of *Clostridium difficile* toxin in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:61–4.
133. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1443–50.
134. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 345–51.
135. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo DH, Stone CD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:339–44.
136. Johal SS, Hammond J, Solomon K, James PD, Mahida YR. *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2004;53:673–7.
137. Minami M, Ohta M, Ohkura T, Ando T, Ohmiya N, Niwa Y, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol* 2007;13:754–60.

138. Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:331–7.
139. Dimitroulia E, Spanakis N, Konstantinidou AE, Legakis NJ, Tsakris A. Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:879–84.
140. Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ, Tytgat GN, Weel J. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10: 245–50.
141. Kojima T, Watanabe T, Hata K, Shinozaki M, Yokoyama T, Nagawa H. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:706–11.
142. Riis L, Vind I, Vermeire S, Wolters F, Katsanos K, Politi P, et al. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:24–32.
143. Joossens S, Daperno M, Shums Z, Van SK, Goeken JA, Trapani C, et al. Interassay and interobserver variability in the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with ulcerative colitis. *Clin Chem* 2004;50:1422–5.
144. Plevy S. Do serological markers and cytokines determine the indeterminate? *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S51–6.
145. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55: 426–31.
146. Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA. Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:675–81.
147. Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, Rueffer A, Spahn G, Michalsen A, et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:1085–91.
148. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:524–34.
149. Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P, et al. Calprotectin helps to distinguish between an acute IBD episode and symptoms related to IBS. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1432–9.
150. Mindemark M, Larsson A. Ruling out IBD: estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clin Biochem* 2012;45:552–5.
151. Deutsch DE, Olson AD. Colonoscopy or sigmoidoscopy as the initial evaluation of pediatric patients with colitis: a survey of physician behavior and a cost analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:26–31.
152. 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.
153. 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.
154. Latella G, Vernia P, Viscido A, et al. GI distension in severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1169–75.
155. 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.

156. Lopes S, Figueiredo P, Portela F, et al. Capsule endoscopy in inflammatory bowel disease type unclassified and indeterminate colitis serologically negative. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16: 1663–8.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. Kim B, Barnett JL, Kleer CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3258–62.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. Matsumoto T, Nakamura S, Shimizu M, Iida M. Significance of appendiceal involvement in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:180–5.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. Jakobovits SL, Travis SP. Management of acute severe colitis. *Br Med Bull* 2005;75–76:131–44.
171. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975;16: 579–84.
172. Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in severe ulcerative colitis. *Gut* 1991;32:1535–7.
173. Criscuoli V, Casa A, Orlando A, Pecoraro G, Oliva L, Traina M, et al. Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. *Dig Liver Dis* 2004;36:818–20.
174. Orlandi F, Brunelli E, Feliciangeli G, Svegliati-Baroni G, Di Sario A, Benedetti A, et al. Observer agreement in endoscopic assessment of ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:539–41.

175. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian populationbased cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412–22.
176. 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.
177. Meucci G, Fasoli R, Saibeni S. Prognostic significance of endoscopy remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130.
178. Waye JD. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 1977;23: 150–4.
179. Floren CH, Benoni C, Willen R. Histologic and colonoscopic assessment of disease extension in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:459–62.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. Thia KT, Loftus EVJ, Pardi DS, et al. Measurement of disease activity in ulcerative colitis: Interobserver agreement and predictors of severity. *Inflamm Bowel Dis* 2010.
184. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Validation of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS): a randomized, blinded, validation study in an independent cohort. *Gastroenterology* in press.
185. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J* 1964;1:89–92.
186. Cooney RM, Warren BF, Altman DG, Abreu MT, Travis SP. Outcome measurement in clinical trials for ulcerative colitis: towards standardisation. *Trials* 2007;8:17.
187. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012
188. 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.
189. Parente F, Greco S, Molteni M, Cucino C, Maconi G, Sampietro GM, et al. Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1009–16.
190. Hollerbach S, Geissler A, Schiegl H, Kullmann F, Lock G, Schmidt J, et al. The accuracy of abdominal ultrasound in the assessment of bowel disorders. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1201–8.
191. Maconi G, Ardizzone S, Parente F, Bianchi PG. Ultrasonography in the evaluation of extension, activity, and follow-up of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1103–7.
192. Parente F, Molteni M, Marino B, et al. Are colonoscopy and bowel ultrasound useful for assessing response to short-term therapy predicting disease outcome of moderate-to-severe form of ulcerative colitis?: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1150–7.

193. Dixit R, Chowdhury V, Kumar N. Hydrocolonic sonography in the evaluation of colonic lesions. *Abdom Imaging* 1999;24:497–505.
194. Ludwig D, Wiener S, Bruning A, Schwarting K, Jantschek G, Fellermann K, et al. Mesenteric blood flow is related to disease activity and risk of relapse in ulcerative colitis: a prospective follow up study. *Gut* 1999;45:546–52.
195. Homann N, Klarmann U, Fellermann K, Bruning A, Klingenberg-Noftz R, Witthoft T, et al. Mesenteric pulsatility index analysis predicts response to azathioprine in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:126–32.
196. Koutroubakis IE, Koukouraki SI, Dimoulios PD, Velidaki AA, Karkavitsas NS, Kouroumalis EA. Active inflammatory bowel disease: evaluation with 99mTc (V) DMSA scintigraphy. *Radiology* 2003;229:70–4.
197. Charron M, di Lorenzo C, Kocoshis S. CT and 99mTc-WBC vs colonoscopy in the evaluation of inflammation and complications of inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol* 2002;37:23–8.
198. 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;54:257–63.
199. Schreyer AG, Scheibl K, Heiss P, Feuerbach S, Seitz J, Herfarth H MR colonography in inflammatory bowel disease. *Abdom Imaging* 2006;31:302–7.
200. Bartram CI. Radiology in the current assessment of ulcerative colitis. *Gastrointest Radiol* 1977;1:383–92.
201. Andersen K, Vogt C, Blondin D, Beck A, Heinen W, Aurich V, et al. Multi-detector CT-colonography in inflammatory bowel disease: prospective analysis of CT-findings to high-resolution video colonoscopy. *Eur J Radiol* 2006;58:140–6.
202. Myren J, Serck-Hanssen A, Solberg L. Routine and blind histological diagnoses on colonoscopic biopsies compared to clinical–colonoscopic observations in patients without and with colitis. *Scand J Gastroenterol* 1976;11:135–40.
203. Nostrant TT, Kumar NB, Appelman HD. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987;92:318–28.
204. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SG, Schipper NW, Lindeman J, Meijer CJ. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut* 1991;32:1514–20.
205. 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.
206. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, Soma Y, Hidaka H, Kudo H. 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. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:55–67.
207. Tanaka M, Saito H, Fukuda S, Sasaki Y, Munakata A, Kudo H. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol* 2000;35: 281–6.
208. Washington K, Greenson JK, Montgomery E, Shyr Y, Crissinger KD, Polk DB, et al. Histopathology of ulcerative colitis in initial rectal biopsy in children. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1441–9.
209. 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.

210. 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.
211. 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. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:318–32.
212. Therkildsen MH, Jensen BN, Teglbjaerg PS, Rasmussen SN. The final outcome of patients presenting with their first episode of acute diarrhoea and an inflamed rectal mucosa with preserved crypt architecture. A clinicopathologic study. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:158–64.
213. Schmitz-Moormann P, Himmelmann GW. Does quantitative histology of rectal biopsy improve the differential diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis in adults? *Pathol Res Pract* 1988;183:481–8.
214. Dundas SA, Dutton J, Skipworth P. Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. *Histopathology* 1997;31:60–6.
215. 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.
216. Surawicz CM, Belic L. Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984;86:104–13.
217. Ottewell PD, Duckworth CA, Varro A, Dimaline R, Wang TC, Watson AJ, et al. Gastrin increases murine intestinal crypt regeneration following injury. *Gastroenterology* 2006;130: 1169–80.
218. Tanaka M, Saito H, Kusumi T, Fukuda S, Shimoyama T, Sasaki Y, et al. Spatial distribution and histogenesis of colorectal Paneth cell metaplasia in idiopathic inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1353–9.
219. Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Krokos I, Leung J, Zimmermann EM. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. *Gut* 2005;54:782–8.
220. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000;47:804–11.
221. Kler CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *Am J Surg Pathol* 1998;22:983–9.
222. Rubio CA, Johansson C, Kock Y. A quantitative method of estimating inflammation in the rectal mucosa. III. Chronic ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:1083–7.
223. Soundy VC, Davies SE, Warren BF. The double muscularis mucosa in ulcerative colitis: is it all new? *Histopathology* 1998;32:484–5.
224. Notteghem B, Salomez JL, Gower-Rousseau C, Marti R, Lemahieu M, Nuttens MC, et al. (What is the prognosis in unclassified colitis? Results of a cohort study of 104 patients in the Northern-Pas-de-Calais region) *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:811–5.
225. 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.

226. 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.
227. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:13–20.
228. Nishio Y, Ando T, Maeda O, Ishiguro K, Watanabe O, Ohmiya N, et al. Predictors of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1760–7.
229. Yantiss RK, Sapp HL, Farraye FA, El-Zammar O, O'Brien MJ, Fruin AB, et al. Histologic predictors of pouchitis in patients with chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2004;28:999–1006.
230. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, Jones R, Gauttill T, Bagin R, et al. Once-daily budesonide MMX(R) extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis—results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012.
231. 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.
232. Escher JC, ten KF, Lichtenbelt K, Schornagel I, Buller H, Derkx B, et al. Value of rectosigmoidoscopy with biopsies for diagnosis of inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:16–22. 26 A. Dignass et al.

Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management

1. 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.
2. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763–86.
3. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041–8.
4. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103–10.
5. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905–10.
6. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1356–63.
7. Torres J, Billioud V, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis as a sole mucosal disease: another misunderstanding? *Gut* 2012;61:633.
8. Munkholm P, Michetti P, Probert CS, Elkjaer M, Marteau P. Best practice in the management of mild-to-moderately active ulcerative colitis and achieving maintenance of remission using mesalazine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:912–6.

9. Su C, Lewis JD, Goldberg B, Brensinger C, Lichtenstein GR. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:516–26.
10. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 [CD004115-CD004115].
11. van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, Tuynman HA, Sindram JW. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:327–32.
12. Andus T, Kocjan A, Müser M, Baranovsky A, Mikhailova TL, Zvyagintseva TD, et al. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1947–56.
13. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:513–22.
14. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40: 775–81.
15. Regueiro M, Loftus Jr EV, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:979–94.
16. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ferretti M, Brignola C, Miglioli M, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:93–7.
17. Ito H, Iida M, Matsumoto T, Suzuki Y, Sasaki H, Yoshida T, et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1567–74.
18. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1867–71.
19. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:549–53.
20. Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:601–16.
21. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005;54:960–5.
22. Pimpo MT, Galletti B, Palumbo G, Viscido A, Gentile P, Caprilli R, et al. Mesalazine vanishing time from rectal mucosa following its topical administration. *J Crohns Colitis* 2010;4:102–5.
23. Frieri G, Pimpo M, Galletti B, Palumbo G, Corrao G, Latella G, et al. Long-term oral plus topical mesalazine in frequently relapsing ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2005;37:92–6.

24. Cortot A, Maetz D, Degoutte E, Delette O, Meunier P, Tan G, et al. Mesalamine foam enema versus mesalamine liquid enema in active left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3106–14.
25. Eliakim R, Tulassay Z, Kupcinskis L, Adamonis K, Pokrotnieks J, Bar-Meir S, et al. Clinical trial: randomized-controlled clinical study comparing the efficacy and safety of a low-volume vs. A high-volume mesalazine foam in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1237–49.
26. Manguso F, Balzano A. Meta-analysis: the efficacy of rectal beclomethasone dipropionate vs. 5-aminosalicylic acid in mild to moderate distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:21–9.
27. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000543.
28. Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:143–9.
29. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, Gubergrits N, Lyne A, Butler T, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 95–102.
30. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66–75.
31. Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, Lyne A, Butler T, Joseph RE. MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:205–15.
32. Kruis W, Kiudelis G, Racz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009;58:233–40.
33. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Katz S, Safdi M, Woogen S, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2478–85.
34. Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing—ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:672–8.
35. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, Belousova E, Jovic N, Lukas M, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2009;137: 1934–43 [e1-3-1934-1943.e1-3].
36. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1–8.
37. Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:210–8.
38. Truelove SC, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J* 1962;2: 1708–11.
39. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, Wilson CW, Jones FA. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut* 1960;1:217–22.

40. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962;2:441–3.
41. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 [CD007698-CD007698].
42. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, D'Arienzo A, D'Albasio G, Pitzalis M, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1471–80.
43. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, Jones R, Gaultile T, Bagin R, et al. Once-daily budesonide MMX(R) extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis—results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012.
44. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1963;4:299–315.
45. Hardy TL, Bulmer E. Ulcerative colitis: a survey of ninety-five cases. *Br Med J* 1933;2:812–5.
46. Rice-Oxley JM, Truelove SC. Ulcerative colitis course and prognosis. *Lancet* 1950;255:663–6.
47. Jakobovits SL, Travis SP. Management of acute severe colitis. *Br Med Bull* 2005;75–76:131–44.
48. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut* 2011;60:130–3.
49. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974;1:1067–70.
50. Roberts SE, Williams JG, Yeates D, Goldacre MJ. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies. *BMJ* 2007;335:1033–6.
51. Randall JSB, Warren BF, Travis SP, Mortensen NJ, George BD. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010;97: 404–9.
52. Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:40–1.
53. Bossa F, Fiorella S, Caruso N, Accadia L, Napolitano G, Valvano MR, et al. Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2007;102:601–8.
54. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van AF, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323–9.
55. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025–31.
56. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2363–71.
57. Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 2137–42.
58. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, Krishnani N, Kumar S, Singh M, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol* 2004;53:1155–60.

59. Domenech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández A, Garcia-Planella E, Bernal I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1373–9.
60. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, DeMunter 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.
61. Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14: 1432–42.
62. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:345–51.
63. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1443–50.
64. Jen MH, Saxena S, Bottle A, Aylin P, Pollok RCG. Increased health burden associated with Clostridium difficile diarrhoea in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1322–31.
65. Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, Maul J, Shapira Y, Bojic D, et al. Combination immunomodulator and antibiotic treatment in patients with inflammatory bowel disease and Clostridium difficile infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:981–7.
66. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin DT, Ullman TA, Pedersen L, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011;60:937–43.
67. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010;375:657–63.
68. Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, Abad-Lacruz A, Cabre E, Acero D, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:227–32.
69. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, Lennard-Jones JE, Lerebours E, Heeketsweiler P, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut* 1986;27:481–5.
70. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 196–202.
71. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:963–70.
72. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986;27:1210–2.
73. Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, Triadaphyllou G. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:43–6.
74. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, Amberiadis P, Kourtessas D, Christidou A, et al. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36: 971–4. 30 A. Dignass et al.

75. Travis S, Satsangi J, Lemann M. Predicting the need for colectomy in severe ulcerative colitis: a critical appraisal of clinical parameters and currently available biomarkers. *Gut* 2011;60:3–9.
76. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, Louis E, Fanning G, Targan S, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112: 1845–53.
77. Ho GT, Nimmo ER, Tenesa A, Fennell J, Drummond H, Mowat C, et al. Allelic variations of the multidrug resistance gene determine susceptibility and disease behavior in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2005;128:288–96.
78. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975;16:579–84.
79. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Lofberg R, Persson TB, Sjobahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:831–5.
80. Benazzato L, D'Inca R, Grigoletto F, Perissinotto E, Medici V, Angriman I, et al. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment. *Dig Liver Dis* 2004;36:461–6.
81. Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in severe ulcerative colitis. *Gut* 1991;32:1535–7.
82. Almer S, Bodemar G, Franzen L, Lindstrom E, Nystrom P, Strom M. Use of air enema radiography to assess depth of ulceration during acute attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1996;347: 1731–5.
83. 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.
84. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1079–87.
85. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841–5.
86. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587–92.
87. Moskovitz DN, Van AG, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 760–5.
88. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004277.
89. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:79–84.
90. Cheifetz AS, Stern J, Garud S, Goldstein E, Malter L, Moss AC, et al. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45: 107–12.
91. Bamba S, Tsujikawa T, Inatomi O, Nakahara T, Koizumi Y, Saitoh Y, et al. Factors affecting the efficacy of cyclosporin A therapy for refractory ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:494–8.

92. Walch A, Meshkat M, Vogelsang H, Novacek G, Dejaco C, Angelberger S, et al. Long-term outcome in patients with ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine A is determined by previous exposure to thiopurines. *J Crohns Colitis* 2010;4:398–404.
93. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55: 1255–62.
94. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, Witthoef T, Homann N, Bruening A, et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:317–24.
95. Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1273–81.
96. Hogenauer C, Wenzl HH, Hinterleitner TA, Petritsch W. Effect of oral tacrolimus (FK 506) on steroid-refractory moderate/severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:415–23.
97. Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease—a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 1048–56.
98. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebocontrolled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805–11.
99. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:83–8.
100. Lees CW, Heys D, Ho GT, Noble CL, Shand AG, Mowat C, et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:411–9.
101. Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis—3-year follow-up of the Swedish–Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:984–9.
102. Regueiro M, Curtis J, Plevy S. Infliximab for hospitalized patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:476–81.
103. Jakobovits SL, Jewell DP, Travis SP. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1055–60.
104. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Schnitzler F, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13: 123–8.
105. Jürgens M, Laubender RP, Hartl F, Weidinger M, Seiderer J, Wagner J, et al. Disease activity, ANCA, and IL23R genotype status determine early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 1811–9.
106. Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Cappello M, Biancone L, Orlando A, et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:747–56.
107. Sjöberg M, Walch A, Meshkat M, Gustavsson A, Järnerot G, Vogelsang H, et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2011.

108. Laharie D, Bourreille A, Branche A, et al. Cyclosporin versus infliximab in severe acute ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized study (CYSIF). *J Crohns Colitis* 2011;5.
109. 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.
110. Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S, et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1062–70.
111. Hyde GM, Jewell DP, Kettlewell MG, Mortensen NJ. Cyclosporin for severe ulcerative colitis does not increase the rate of perioperative complications. *Dis Colon Rectum* 2001;44: 1436–40.
112. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Young-Fadok T, 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.
113. 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;12:1730–6 [discussion 1736–1737].
114. Yang Z, Wu Q, Wu K, Fan D. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:486–92.
115. Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S, Declerck S, Noman M, Van Assche G, et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1062–70.
116. Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, Ullman T, Present DH, Kornbluth A. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1112–6.
117. Leblanc S, Allez M, Seksik P, et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in severe ulcerative colitis (UC). *Am J Gastroenterol* 2011;106:771–7.
118. Herrlinger KR, Barthel DN, Schmidt KJ, Büning J, Barthel CS, Wehkamp J, et al. Infliximab as rescue medication for patients with severe ulcerative/indeterminate colitis refractory to tacrolimus. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1036–41.
119. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Masuda S, Inui K-I, et al. Efficacy and safety of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:886–91.
120. Panos MZ, Wood MJ, Asquith P. Toxic megacolon: the knee–elbow position relieves bowel distension. *Gut* 1993;34:1726–7.
121. Bojic D, Al-Ali M, Jewell DP, Nedeljkovic-Protic M, Travis SP. Pattern and outcome of severe ulcerative colitis: 15 year data. *Gut* 2005;54:A155.
122. 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.
123. Lakatos PL, Lakatos L. Ulcerative proctitis: a review of pharmacotherapy and management. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:741–9.

124. Hebden JM, Blackshaw PE, Perkins AC, Wilson CG, Spiller RC. Limited exposure of the healthy distal colon to orally-dosed formulation is further exaggerated in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:155–61.
125. Järnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985;89: 1005–13.
126. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, Batts KP, Lawson GM, Steiner BL, et al. A placebo-controlled trial of cyclosporine enemas for mildly to moderately active left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106:1429–35.
127. Lawrance IC, Copeland TS. Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1214–20.
128. van Dieren JM, van Bodegraven AA, Kuipers EJ, Bakker EN, Poen AC, van Dekken H, et al. Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:193–8.
129. Bouguen G, Roblin X, Bourreille A, Feier L, Filippi J, Nancey S, et al. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1178–85.
130. Breuer RI, Soergel KH, Lashner BA, Christ ML, Hanauer SB, Vanaganas A, et al. Short chain fatty acid rectal irrigation for left-sided ulcerative colitis: a randomised, placebo controlled trial. *Gut* 1997;40:485–91.
131. Scheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo-controlled trial. German–Austrian SCFA Study Group. *Dig Dis Sci* 1996;41:2254–9.
132. Saibil FG. Lidocaine enemas for intractable distal ulcerative colitis: efficacy and safety. *Gastroenterology* 1998;114:A1073.
133. Sinha A, Nightingale J, West KP, Berlanga-Acosta J, Playford RJ. Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. *N Engl J Med* 2003;349:350–7.
134. Guslandi M, Frego R, Viale E, Testoni PA. Distal ulcerative colitis refractory to rectal mesalamine: role of transdermal nicotine versus oral mesalamine. *Can J Gastroenterol* 2002;16:293–6.
135. Forbes A, Britton TC, House IM, Gazzard BG. Safety and efficacy of acetarsol suppositories in unresponsive proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1989;3:553–6.
136. Lawrance IC. Topical agents for idiopathic distal colitis and proctitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:36–43.
137. Bolin TD, Wong S, Crouch R, Engelman JL, Riordan SM. Appendicectomy as a therapy for ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2476–82.
138. Brunel M, Penna C, Tiret E, Balladur P, Parc R. Restorative proctocolectomy for distal ulcerative colitis. *Gut* 1999;45: 542–5.
139. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009;137:1250–60 [quiz 1520–1250–1260; quiz 1520].
140. Froslic 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.
141. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi PG. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47–53.

142. Chebli LA, LDdM Chaves, Pimentel FF, Guerra DM, RMdF Barros, Gaburri PD, et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:613–9.
143. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Infliximab, azathioprine or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis. The UC SUCCESS trial. *J Crohns Colitis* 2011;5:13.
144. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780–7.
145. Baumgart DC, Macdonald JK, Feagan B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD007216.
146. Benson A, Barrett T, Sparberg M, Buchman AL. Efficacy and safety of tacrolimus in refractory ulcerative colitis and Crohn's disease: a single-center experience. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:7–12. 32 A. Dignass et al.
147. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, Inoue S, Yoshino T, Takeda Y, et al. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:589–97.
148. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005112.
149. Reinisch W, Sandborn WJ, Kumar A, et al. 52-week clinical efficacy with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *J Crohns Colitis* 2011;5: 10.
150. Gies N, Kroeker KI, Wong K, Fedorak RN. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:522–8.
151. Leifeld L, Pfutzer R, Morgenstern J, Gibson PR, Marakhouski Y, Greinwald R, et al. Mesalazine granules are superior to dragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis—a pooled analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1115–22.
152. Lichtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ, Lyne A, Joseph RE. MMX mesalazine for the induction of remission of mild-to-moderately active ulcerative colitis: efficacy and tolerability in specific patient subpopulations. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1094–102.
153. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2009;54:1157–70.
154. Green JR, Lobo AJ, Holdsworth CD, Leicester RJ, Gibson JA, Kerr GD, et al. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis. The Abacus Investigator Group. *Gastroenterology* 1998;114:15–22.
155. Levine DS, Riff DS, Pruitt R, Wruble L, Koval G, Sales D, et al. A randomized, double blind, dose–response comparison of balsalazide (6.75 g), balsalazide (2.25 g), and mesalamine (2.4 g) in the treatment of active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1398–407.
156. Pruitt R, Hanson J, Safdi M, Wruble L, Hardi R, Johanson J, et al. Balsalazide is superior to mesalamine in the time to improvement of signs and symptoms of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 3078–86.

157. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Comparison of mesalazine and balsalazide in induction and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2009;54:712–21.
158. Forbes A, Al-Damluji A, Ashworth S, Bramble M, Herbert K, Ho J, et al. Multicentre randomized-controlled clinical trial of Ipocol, a new enteric-coated form of mesalazine, in comparison with Asacol in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1099–104.
159. Travis SPL, Higgins PDR, Orchard T, Van Der Woude CJ, Panaccione R, Bitton A, et al. Review article: defining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:113–24.
160. Forbes A, Cartwright A, Marchant S, McIntyre P, Newton M. Review article: oral, modified-release mesalazine formulations—proprietary versus generic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17: 1207–14.
161. Loftus Jr 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.
162. Gibson PR, Fixa B, Pekárková B, Bátorvský M, Radford-Smith G, Tibitanzl J, et al. Comparison of the efficacy and safety of Eudragit-L-coated mesalazine tablets with ethylcellulosecoated mesalazine tablets in patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23: 1017–26.
163. van Staa TP, Travis S, Leufkens HG, Logan RF. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology* 2004;126:1733–9.
164. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1954;2:375–8.
165. Travis SP, Stange EF, Lemann 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* 2006;55:i16–35.
166. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010;4: 28–62.
167. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257–65 [e1–3].
168. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Roblin X, Bigard M-A. Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *World J Gastroenterol* 2007;13:2328–32.
169. Oussalah A, Laclotte C, Chevaux JB, Bensenane M, Babouri A, Serre AA, et al. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:966–72.
170. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB, Loftus Jr EV, Faubion WA, Pardi DS, et al. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1302–7.
171. Taxonera C, Estellés J, Fernández-Blanco I, Merino O, Marín-Jiménez I, Barreiro-de Acosta M, et al. Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:340–8.
172. Sandborn WJ, Feagan B, Marano C, Strauss R, Johanns J, Zhang H, et al. A phase 2/3 randomized, placebo-controlled double-blind study to evaluate the safety and efficacy of

- subcutaneous golimumab induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: pursuit SC. *Gastroenterology* 2012;142(Suppl 1):S161.
173. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, et al. Induction and maintenance of clinical remission by adalimumab in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2011;5:68.
174. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010;59:1363–8.
175. Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010;59:49–54.
176. Arijs I, Li K, Toedter G, Quintens R, Van Lommel L, Van Steen K, et al. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2009;58:1612–9.
177. 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* 2006;4:621–30.
178. Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, Pedersen N, Mortensen C, Jess T, et al. Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999–2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1212–7.
179. 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.
180. Feagan BG, Rutgeerts PJ, Sands BE, Sandborn WJ, Colombel JF, Hanauer S, et al. Vedolizumab induction therapy for ulcerative colitis: results of GEMINI I, a randomized placebo-controlled double-blind multicenter phase 3 trial. *Gastroenterology* 2012;142(Suppl 1):S160–1.
181. Sandborn WJ, Colombel JF, Frankel M, Hommes D, Lowder JN, Mayer L, et al. Anti-CD3 antibody visilizumab is not effective in patients with intravenous corticosteroid-refractory ulcerative colitis. *Gut* 2010;59:1485–92.
182. Creed TJ, Probert CS, Norman MN, Moorghen M, Shepherd NA, Hearing SD, et al. Basiliximab for the treatment of steroid-resistant ulcerative colitis: further experience in moderate and severe disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1435–42.
183. 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.
184. Sandborn WJ, Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Targan SR, Panaccione R, et al. Abatacept for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;143:62–9 [e4].
185. Tilg H, Vogelsang H, Ludwiczek O, Lochs H, Kaser A, Colombel JF, et al. A randomised placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. *Gut* 2003;52:1728–33.
186. Hanauer SB, Rutgeerts P, Clark M, et al. AGA Institute Consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;133: 312–39.
187. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012;367:616–24.

188. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mate J, Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:126–37.
189. Ghosh S, Chaudhary R, Carpani M, Playford RJ. Is thiopurine therapy in ulcerative colitis as effective as in Crohn's disease? *Gut* 2006;55:6–8.
190. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996;110: 1416–21.
191. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1227–33.
192. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989;110:353–6.
193. El-Matary W, Vandermeer B, Griffiths AM. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007560.
194. Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, Limdi JK, McCartney SA, Lindsay JO, et al. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine/mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30: 614–20.
195. Grant D, Kneteman N, Tchervenkov J, Roy A, Murphy G, Tan A, et al. Peak cyclosporine levels (Cmax) correlate with freedom from liver graft rejection: results of a prospective, randomized comparison of neoral and sandimmune for liver transplantation (NOF-8). *Transplantation* 1999;67:1133–7.
196. Herrlinger KR, Koc H, Winter S, Teml A, Stange EF, Fellermann K, et al. ABCB1 single-nucleotide polymorphisms determine tacrolimus response in patients with ulcerative colitis. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:422–8.
197. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, Van Assche G, Hiele M, D'Hoore A, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:73–8.
198. Dickinson RJ, O'Connor HJ, Pinder I, Hamilton I, Johnston D, Axon AT. Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of idiopathic colitis. *Gut* 1985;26:1380–4.
199. Burke DA, Axon AT, Clayden SA, Dixon MF, Johnston D, Lacey RW. The efficacy of tobramycin in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;4:123–9.
200. Perencevich M, Burakoff R. Use of antibiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:651–64.
201. Ohkusa T, Kato K, Terao S, Chiba T, Mabe K, Murakami K, et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1820–9.
202. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Abadir A, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:661–73.
203. Summers RW, Elliott DE, Urban Jr JF, Thompson RA, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128: 825–32.
204. Malhotra S, Bhasin D, Shafiq N, Pandhi P. Drug treatment of ulcerative colitis: unfractionated heparin, low molecular weight heparins and beyond. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:329–34.

205. Pastorelli L, Saibeni S, Spina L, Signorelli C, Celasco G, de Franchis R, et al. Oral, colonic-release low-molecular-weight heparin: an initial open study of Parnaparin-MMX for the treatment of mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:581–8.
206. Dignass AU, Eriksson A, Kilander A, Pukitis A, Rhodes JM, Vavricka S. Clinical trial: five or ten cycles of granulocyte-monocyte apheresis show equivalent efficacy and safety in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1286–95.
207. Kruis W, Dignass A, Steinhagen-Thiessen E, Morgenstern J, Mossner J, Schreiber S, et al. Open label trial of granulocyte apheresis suggests therapeutic efficacy in chronically active steroid refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2005;11:7001–6.
208. Oxelmark L, Hilleras P, Dignass A, Mossner J, Schreiber S, Kruis W, et al. Quality of life in patients with active ulcerative colitis treated with selective leukocyte apheresis. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:406–7.
209. Sandborn WJ. Preliminary data on the use of apheresis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(Suppl 1):S15–21.
210. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, Löfberg R, Hibi T, Wang T, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008;135:400–9.
211. Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, Bamba T, Munakata A, Hibi T, et al. Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case–control study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1362–9. 34 A. Dignass et al.
212. Sawada K, Muto T, Shimoyama T, Satomi M, Sawada T, Nagawa H, et al. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des* 2003;9:307–21.
213. Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Yasuda Y, Yamada Y, Takahashi D, et al. Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the treatment of active distal ulcerative colitis: a prospective, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20: 783–92.
214. Thanaraj S, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review: granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1297–306.
215. Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proc Nutr Soc* 2007;66:307–15.
216. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 CD005573-CD005573.
217. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 2218–27.
218. Wu H, Chen H, Hua X, Shi Z, Zhang L, Chen J. Clinical therapeutic effect of drug-separated moxibustion on chronic diarrhea and its immunologic mechanisms. *J Tradit Chin Med* 1997;17:253–8.
219. Zhang X. 23 cases of chronic nonspecific ulcerative colitis treated by acupuncture and moxibustion. *J Tradit Chin Med* 1998;18:188–91.
220. Yang C, Yan H. Observation of the efficacy of acupuncture and moxibustion in 62 cases of chronic colitis. *J Tradit Chin Med* 1999;19:111–4.
221. Gupta I, Parihar A, Malhotra P, Singh GB, Ludtke R, Safayhi H, et al. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *Eur J Med Res* 1997;2:37–43.

222. Holtmeier W, Zeuzem S, Preiss J, Kruis W, Bohm S, Maaser C, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of *Boswellia serrata* in maintaining remission of Crohn's disease: good safety profile but lack of efficacy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:573–82.
223. Bamba T, Kanauchi O, Andoh A, Fujiyama Y. A new prebiotic from germinated barley for nutraceutical treatment of ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:818–24.
224. Krag A, Israelsen H, von Ryberg B, Andersen KK, Bendtsen F. Safety and efficacy of Profermin® to induce remission in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2012;18: 1773–80.
225. Hanai H, Kanauchi O, Mitsuyama K, Andoh A, Takeuchi K, Takayuki I, et al. Germinated barley foodstuff prolongs remission in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med* 2004;13:643–7.
226. Kanauchi O, Mitsuyama K, Homma T, Takahama K, Fujiyama Y, Andoh A, et al. Treatment of ulcerative colitis patients by long-term administration of germinated barley foodstuff: multi-center open trial. *Int J Mol Med* 2003;12: 701–4.
227. Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S, Holt H, Tsironi E, De Silva A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera gel for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:739–47.
228. Jiang GT, Chen BT, Kong BY, Huang S, Yang SF, Pan JH, et al. Treatment of mucous membrane diseases of the digestive tract with jing jie lian qiao tang—therapeutic effect in 168 cases. *J Tradit Chin Med* 1989;9:287–9.
229. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1502–6.
230. Langmead L, Rampton DS. Review article: complementary and alternative therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:341–9.
231. Tang T, Targan SR, Li ZS, Xu C, Byers VS, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: herbal extract HMPL-004 in active ulcerative colitis—a double-blind comparison with sustained release mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:194–202.
232. Meyers S, Janowitz HD. The “natural history” of ulcerative colitis: an analysis of the placebo response. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:33–7.
233. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:481–9.
234. 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.
235. Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, Crispino P, Marcheggiano A, Consolazio A, et al. Comparison of two different daily dosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenance of remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1111–9.
236. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Borner N, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:762–9.

237. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008;57:893–902.
238. Leo S, Leandro G, Di Matteo G, Caruso ML, Lorusso D. Ulcerative colitis in remission: it is possible to predict the risk of relapse? *Digestion* 1989;44:217–21.
239. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Lucas S. Why do patients with ulcerative colitis relapse? *Gut* 1990;31:179–83.
240. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:13–20.
241. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, deB Edwardes MD, Shah S, Ransil B, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2203–8.
242. Vidal A, Gomez-Gil E, Sans M, Portella MJ, Salamero M, Pique JM, et al. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2006;101:775–81.
243. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991;32: 174–8.
244. 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.
245. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1213–20.
246. Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, Cheang M. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 1994–2002
247. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003;114:39–43.
248. Faubion Jr WA, Loftus Jr EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255–60.
249. 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.
250. Ananthakrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, Skaros S, Knox JF, Lemke K, et al. History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:176–81.
251. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, Cummings F, Warren BF, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis* 2010;4:431–7.
252. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000544.
253. Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Connell AM, Baron JH, Avery Jones F. Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet* 1965;285:185–8.
254. Dissanayake AS, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphazalazine (Salazopyrin). *Gut* 1973;14:923–6.
255. Riis P, Anthonisen P, Wulff HR, Folkenborg O, Bonnevie O, Binder V. The prophylactic effect of salazosulphapyridine in ulcerative colitis during long-term treatment.

- A double-blind trial on patients asymptomatic for one year. *Scand J Gastroenterol* 1973;8:71–4.
256. Sandberg-Gertzen H, Jarnerot G, Kraaz W. Azodisal sodium in the treatment of ulcerative colitis. A study of tolerance and relapseprevention properties. *Gastroenterology* 1986;90:1024–30.
257. Miner P, Hanauer S, Robinson M, Schwartz J, Arora S. Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Pentasa UC Maintenance Study Group. *Dig Dis Sci* 1995;40:296–304.
258. Hawkey CJ, Dube LM, Rountree LV, Linnen PJ, Lancaster JF. A trial of zileuton versus mesalazine or placebo in the maintenance of remission of ulcerative colitis. The European Zileuton Study Group For Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 1997;112:718–24.
259. Prantera C, Kohn A, Campieri M, Caprilli R, Cottone M, Pallone F, et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30: 908–18.
260. Kruis W, Judmaier G, Kayasseh L, Stolte M, Theuer D, Scheurlen C, et al. Double-blind dose-finding study of olsalazine versus sulphasalazine as maintenance therapy for ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:391–6.
261. Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, Leighton JA, Mahadevan U, Marion JF, et al. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010;138:1286–96 [1296 e1–3].
262. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, Mikhailova TL, Horynski M, Batovsky M, et al. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:313–22.
263. Mantzaris GJ, Hatzis A, Petraki K, Spiliadi C, Triantaphyllou G. Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas maintains remission in ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 1994;37:58–62.
264. Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud JC. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998;42:195–9.
265. D'Albasio G, Paoluzi P, Campieri M, Bianchi PG, Pera A, Prantera C, et al. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories: a double-blind placebo-controlled trial. The Italian IBD Study Group. *Am J Gastroenterol* 1998;93: 799–803.
266. d'Albasio G, Pacini F, Camarri E, Messori A, Trallori G, Bonanomi AG, et al. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 1143–7.
267. d'Albasio G, Trallori G, Ghetti A, Milla M, Nucci A, Pacini F, et al. Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas for maintaining remission in ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 1990;33:394–7.
268. Miner P, Daly R, Nester T, et al. The effect of varying dose intervals of mesalamine enemas for the prevention of relapse in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106: A736. *Gastroenterology* 1994;106:A736.
269. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosallylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:293–300.

270. Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, Takahashi S, Takahashi H, Iwabuchi M, et al. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1115–20.
271. Moody GA, Eaden JA, Helyes Z, Mayberry JF. Oral or rectal administration of drugs in IBD? *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:999–1000.
272. Casellas F, Vaquero E, Armengol JR, Malagelada JR. Practicality of 5-aminosalicylic suppositories for long-term treatment of inactive distal ulcerative colitis. *Hepato-gastroenterology* 1999;46:2343–6.
273. Travis S. What is the optimal dosage of mesalazine to maintain remission in patients with ulcerative colitis? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:564–5.
274. Fockens P, Mulder CJ, Tytgat GN, Blok P, Ferwerda J, Meuwissen SG, et al. Comparison of the efficacy and safety of 1.5 compared with 3.0 g oral slow-release mesalazine (Pentasa) in the maintenance treatment of ulcerative colitis. Dutch Pentasa Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:1025–30.
275. Hanauer SB. Review article: high-dose aminosalicylates to induce and maintain remissions in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl 3):37–40.
276. Ardizzone S, Petrillo M, Molteni P, Desideri S, Bianchi PG. Coated oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) is equivalent to sulfasalazine for remission maintenance in ulcerative colitis. A double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:287–9.
277. Hanauer S, Sninsky CA, Robinson M, et al. An oral preparation of mesalamine as long-term maintenance therapy for ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1996;124:204–11.
278. Azad Khan AK, Howes DT, Piris J, Truelove SC. Optimum dose of sulphasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis. *Gut* 1980;21:232–40.
279. Ireland A, Mason CH, Jewell DP. Controlled trial comparing olsalazine and sulphasalazine for the maintenance treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1988;29:835–7.
280. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Herd ME, Dutt S, Turnberg LA. Comparison of delayed-release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulfasalazine as maintenance treatment for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988;94: 1383–9.
281. Mulder CJ, Tytgat GN, Weterman IT, Dekker W, Blok P, Schrijver M, et al. Double-blind comparison of slow-release 5-aminosalicylate and sulfasalazine in remission maintenance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988;95: 1449–53.
282. McIntyre PB, Rodrigues CA, Lennard-Jones JE, Barrison IG, Walker JG, Baron JH, et al. Balsalazide in the maintenance treatment of patients with ulcerative colitis, a double-blind comparison with sulphasalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 1988;2:237–43.
283. Kiilerich S, Ladefoged K, Rannem T, Ranlov PJ. Prophylactic effects of olsalazine v sulphasalazine during 12 months maintenance treatment of ulcerative colitis. The Danish Olsalazine Study Group. *Gut* 1992;33:252–5.
284. Kruis W, Schreiber S, Theuer D, Brandes JW, Schutz E, Howaldt S, et al. Low dose balsalazide (1.5 g twice daily) and mesalazine (0.5 g three times daily) maintained remission of ulcerative colitis but high dose balsalazide (3.0 g twice daily) was superior in preventing relapses. *Gut* 2001;49:783–9.
285. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2929–33.
286. Kane S, Huo D, Magnanti K. A pilot feasibility study of once daily versus conventional dosing mesalamine for maintenance of ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1: 170–3.

287. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992;305:20–2.
288. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974;4: 627–30.
289. Sood A, Kaushal V, Midha V, Bhatia KL, Sood N, Malhotra V. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2002;37:270–4.
290. Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G. Azathioprine versus sulfasalazine in maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:79–81.
291. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2760–7.
292. Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000478.
293. George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1711–4.
294. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;50:485–9.
295. Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V, Bollani S, Bianchi PG. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:330–3.
296. Lobo AJ, Foster PN, Burke DA, Johnston D, Axon AT. The role of azathioprine in the management of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1990;33:374–7.
297. Khan ZH, Mayberry JF, Spiers N, Wicks AC. Retrospective case series analysis of patients with inflammatory bowel disease on azathioprine. A district general hospital experience. *Digestion* 2000;62:249–54.
298. Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:717–22.
299. Actis GC, Fadda M, David E, Sapino A. Colectomy rate in steroidrefractory colitis initially responsive to cyclosporin: a long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2007;7:13.
300. Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Lemann M, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci* 1996;41:2471–6.
301. Fernandez-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M, Cabre E, Menacho M, Humbert P, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2498–9.
302. Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabre E, Fluvia L, et al. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2061–5.
303. Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2008;2:219–25.
304. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van AG, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601–8.

305. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin GastroenterolHepatol* 2006;4:1248–54.
306. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861–8.
307. Kruis W, Schutz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:853–8.
308. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:635–9.
309. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617–23.
310. Henker J, Muller S, Laass MW, Schreiner A, Schulze J. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. *Z Gastroenterol* 2008;46:874–5.
311. Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A, Otani T. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteriafermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003;22: 56–63.
312. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1567–74.
313. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:437–43.
314. Turunen UM, Farkkila MA, Hakala K, Seppala K, Sivonen A, Ogren M, et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1998;115:1072–8.
315. Present DH. Ciprofloxacin as a treatment for ulcerative colitis-not yet. *Gastroenterology* 1998;115:1289–91.
316. Gilat T, Leichtman G, Delpre G, Eshchar J, Bar Meir S, Fireman Z. A comparison of metronidazole and sulfasalazine in the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:392–5.
317. Kono T, Nomura M, Kasai S, Kohgo Y. Effect of ecabet sodium enema on mildly to moderately active ulcerative proctosigmoiditis: an open-label study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:793–7.
318. Ardizzone S, Petrillo M, Imbesi V, Cerutti R, Bollani S, Bianchi PG. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:373–9.
319. Oussalah A, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Curr Drug Targets* 2009.
320. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:201–11.

321. Berndtsson I, Lindholm E, Ekman I. Thirty years of experience living with a continent ileostomy: bad restrooms—not my reservoir—decide my life. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2005;32:321–6 [quiz 327–8].
322. Richards DM, Hughes SA, Irving MH, Scott NA. Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal. *Colorectal Dis* 2001;3:223–6.
323. Berndtsson I, Oresland T. Quality of life before and after proctocolectomy and IPAA in patients with ulcerative proctocolitis—a prospective study. *Colorectal Dis* 2003;5:173–9.
324. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Maylin V, Lavergne-Slove A, Valleur P. Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *J Am Coll Surg* 2003;197:379–85.
325. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002;184:45–51.
326. Hyman NH, Cataldo P, Osler T. Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2005;48: 70–3.
327. Holubar SD, Larson DW, Dozois EJ, Pattana-Arun J, Pemberton JH, Cima RR. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? *Dis Colon Rectum* 2009;52:187–92.
328. Marceau C, Alves A, Ouaisi M, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery* 2007;141:640.
329. McKee RF, Keenan RA, Munro A. Colectomy for acute colitis: is it safe to close the rectal stump? *Int J Colorectal Dis* 1995;10:222–4.
330. Carter FM, McLeod RS, Cohen Z. Subtotal colectomy for ulcerative colitis: complications related to the rectal remnant. *Dis Colon Rectum* 1991;34:1005–9.
331. Annibali R, Oresland T, Hulten L. Does the level of stapled ileoanal anastomosis influence physiologic and functional outcome? *Dis Colon Rectum* 1994;37:321–9.
332. Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, Athanasiou T, Darzi A, Remzi FH, et al. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4183 patients. *Ann Surg* 2006;244:18–26.
333. Kirat HT, Remzi FH, Kiran RP, Fazio VW. Comparison of outcome after hand-sewn versus stapled ileal pouch-anal anastomosis in 3,109 patients. *Surgery* 2009;146:723–9.
334. Heppell J, Weiland LH, Perrault J, Pemberton JH, Telander RL, RWj Beart. Fate of the rectal mucosa after rectal mucosectomy and ileoanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1983;26:768–71.
335. Al-Sukhni W, McLeod RS, MacRae H, O'Connor B, Huang H, Cohen Z. Oncologic outcome in patients with ulcerative colitis associated with dysplasia or cancer who underwent stapled or handsewn ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1495–500.
336. Scarpa M, van Koperen PJ, Ubbink DT, Hommes DW, Ten Kate FJW, Bemelman WA. Systematic review of dysplasia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2007;94:534–45.
337. 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.
338. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Lucas M, Heuschen G, Herfarth C. One- or two-stage procedure for restorative proctocolectomy: rationale for a surgical strategy in ulcerative colitis. *Ann Surg* 2001;234:788–94.

339. Garcia-Botello SA, Garcia-Armengol J, Garcia-Granero E, Espi A, Juan C, Lopez-Mozos F, et al. A prospective audit of the complications of loop ileostomy construction and takedown. *Dig Surg* 2004;21:440–6.
340. Weston-Petrides GK, Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, Nicholls RJ, Mortensen NJ, et al. Comparison of outcomes after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Arch Surg* 2008;143:406–12.
341. Hainsworth PJ, Bartolo DC. Selective omission of loop ileostomy in restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 1998;13:119–23.
342. Galandiuk S, Wolff BG, Dozois RR, Beart Jr RW. Ileal pouch-anal anastomosis without ileostomy. *Dis Colon Rectum* 1991;34:870–3.
343. Gignoux BM, Dehni N, Parc R, Tiret E. Ileal pouch anal-anastomosis without protective ileostomy. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:671–4.
344. Lovegrove RE, Tilney HS, Remzi FH, Nicholls J, Fazio V, Tekkis P. To divert or not to divert: a retrospective analysis of variables that influence ileostomy omission in ileal pouch surgery. *Arch Surg* 2011;146:82–8.
345. Tekkis PP, Fazio VW, Lavery IC, Remzi FH, Senagore AJ, Wu JS, et al. Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. *Ann Surg* 2005;241:262–8.
346. Burns EM, Bottle A, Aylin P, Clark SK, Tekkis P, Darzi A, et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2011;98:408–17.
347. RavalMJ, Schnitzler M, O'Connor BI, Cohen Z, McLeod R. Improved outcome due to increased experience and individualized management of leaks after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 2007;246:763–70.
348. Tulchinsky H, Hawley PR, Nicholls J. Long-term failure after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Ann Surg* 2003;238:229–34.
349. Karoui M, Cohen R, Nicholls J. Results of surgical removal of the pouch after failed restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2004;47:869–75.
350. Borjesson L, Oresland T, Hulten L. The failed pelvic pouch: conversion to a continent ileostomy. *Tech Coloproctol* 2004;8: 102–5.
351. Baixauli J, Delaney CP, Wu JS, Remzi FH, Lavery IC, Fazio VW. Functional outcome and quality of life after repeat ileal pouch-anal anastomosis for complications of ileoanal surgery. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2–11.
352. Das P, Johnson MW, Tekkis P, Nicholls RJ. Risk of dysplasia and adenocarcinoma following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 2007;9:15–27.
353. McLaughlin SD, Clark SK, Thomas-Gibson S, Tekkis P, 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.
354. 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. 38 A. Dignass et al.
355. Hulten L, Willen R, Nilsson O, Safarani N, Haboubi N. Mucosal assessment for dysplasia and cancer in the ileal pouch mucosa in patients operated on for ulcerative colitis—a 30-year follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:448–52.
356. Olsen KO, Joelsson M, Laurberg S, Oresland T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg* 1999;86:493–5.
357. Ording OK, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002;122:15–9.

358. Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, Thornton J, Bast J, Hull TL, et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery* 2004;136:795–803.
359. Johnson P, Richard C, Ravid A, Spencer L, Pinto E, Hanna M, et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1119–26.
360. Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, Berndtsson I, Crona N, Hulten L. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 1994;9:77–81.
361. Mortier PE, Gambiez L, Karoui M, Cortot A, Paris JC, Quandalle P, et al. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:594–7.
362. Olsen KO, Juul S, Bulow S, Jarvinen HJ, Bakka A, Bjork J, et al. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003;90:227–31.
363. Borjesson L, Lundstam U, Oresland T, Brevinge H, Hulten L. The place for colectomy and ileorectal anastomosis: a valid surgical option for colitis? *Tech Coloproctol* 2006;10:237–41.
364. da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery IC. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2010;97: 65–9.
365. Zetterstrom J, Lopez A, Holmstrom B, Nilsson BY, Tisell A, Anzen B, et al. Obstetric sphincter tears and anal incontinence: an observational follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:921–8.
366. Walsh CJ, Mooney EF, Upton GJ, Motson RW. Incidence of third-degree perineal tears in labour and outcome after primary repair. *Br J Surg* 1996;83:218–21.
367. Snooks SJ, Swash M, Mathers SE, Henry MM. Effect of vaginal delivery on the pelvic floor: a 5-year follow-up. *Br J Surg* 1990;77: 1358–60.
368. Snooks SJ, Setchell M, Swash M, Henry MM. Injury to innervation of pelvic floor sphincter musculature in childbirth. *Lancet* 1984;2:546–50.
369. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson D, Harrington J, Farouk R, et al. 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.
370. Remzi FH, Gorgun E, Bast J, Schroeder T, Hammel J, Philipson E, et al. Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1691–9.
371. Cornish JA, Tan E, Teare JP, Teoh TG, Rai R, Darzi AW, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1128–38.
372. Polle SW, Vlug MS, Slors JF, Zwinderman AH, van der Hoop AG, Cuesta MA, et al. Effect of vaginal delivery on long-term pouch function. *Br J Surg* 2006;93:1394–401.
373. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:493–510.
374. Pinto RA, Canedo J, Murad-Regadas S, Regadas SF, Weiss EG, Wexner SD. Ileal pouch-anal anastomosis in elderly patients: is there a difference in morbidity compared with younger patients? *Colorectal Dis* 2011;13:177–83.

375. Chapman JR, Larson DW, Wolff BG, Dozois EJ, Cima RR, Pemberton JH, et al. Ileal pouch-anal anastomosis: does age at the time of surgery affect outcome? *Arch Surg* 2005;140:534–40.
376. Church JM. Functional outcome and quality of life in an elderly patient with an ileal pouch-anal anastomosis: a 10-year follow up. *Aust N Z J Surg* 2000;70:906–7.
377. Delaney CP, Dadvand B, Remzi FH, Church JM, Fazio VW. Functional outcome, quality of life, and complications after ileal pouch-anal anastomosis in selected septuagenarians. *Dis Colon Rectum* 2002;45:890–4.
378. Kiran RP, El-Gazzaz G, Remzi FH, Church JM, Lavery IC, Hammel J, et al. Influence of age at ileoanal pouch creation on long-term changes in functional outcomes. *Colorectal Dis* 2011;13:184–90.
379. Litle VR, Barbour S, Schrock TR, Welton ML. The continent ileostomy: long-term durability and patient satisfaction. *J Gastrointest Surg* 1999;3:625–32.
380. Nessar G, Fazio VW, Tekkis P, Connor J, Wu J, Bast J, et al. Long-term outcome and quality of life after continent ileostomy. *Dis Colon Rectum* 2006;49:336–44.
381. Castillo E, Thomassie LM, Whitlow CB, Margolin DA, Malcolm J, Beck DE. Continent ileostomy: current experience. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1263–8.
382. Ecker KW, Haberer M, Feifel G. Conversion of the failing ileoanal pouch to reservoir-ileostomy rather than to ileostomy alone. *Dis Colon Rectum* 1996;39:977–80.
383. Lian L, Fazio VW, Remzi FH, Shen B, Dietz D, Kiran RP. Outcomes for patients undergoing continent ileostomy after a failed ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1409–14.
384. Leijonmarck CE, Lofberg R, Ost A, Hellers G. Long-term results of ileorectal anastomosis in ulcerative colitis in Stockholm County. *Dis Colon Rectum* 1990;33:195–200.
385. Elton C, Makin G, Hitos K, Cohen CR. Mortality, morbidity and functional outcome after ileorectal anastomosis. *Br J Surg* 2003;90:59–65.
386. Lepisto A, J. JH.. Fate of the rectum after colectomy with ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Surg* 2005;94:40–2.
387. May RE. Sexual dysfunction following rectal excision for ulcerative colitis. *Br J Surg* 1966;53:29–30.
388. Johnson WR, McDermott FT, Hughes ES, Pihl EA, Milne BJ, Price AB. The risk of rectal carcinoma following colectomy in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1983;26:44–6.
389. Böhm G, O'Dwyer ST. The fate of the rectal stump after subtotal colectomy for ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:277–82.
390. Lavery IC, Jagelman DG. Cancer in the excluded rectum following surgery for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 1982;25:522–4.
391. Winther KV, Bruun E, Federspiel B, Guldberg P, Binder V, Brynskov J. Screening for dysplasia and TP53 mutations in closed rectal stumps of patients with ulcerative colitis or Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:232–7.
392. Das P, Smith JJ, Lyons AP, Tekkis P, Clark SK, Nicholls RJ. Assessment of the mucosa of the indefinitely diverted ileo-anal pouch. *Colorectal Dis* 2008;10:512–7.
393. Das P, Smith JJ, Tekkis P, Heriot AG, Antropoli M, Nicholls RJ. Quality of life after indefinite diversion/pouch excision in ileal pouch failure patients. *Colorectal Dis* 2007;9:718–24.

394. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, Cuesta MA, Gouma DJ, van Deventer SJ, et al. Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a randomized trial. *Ann Surg* 2004;240:984–91 [discussion 991–2].
395. Pishori T, Dinnewitzer A, Zmora O, Oberwalder M, Hajjar L, Cotman K, et al. Outcome of patients with indeterminate colitis undergoing a double-stapled ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2004;47:717–21.
396. Ouassi M, Lefevre JH, Bretagnol F, Alves A, Valleur P, Panis Y. Laparoscopic 3-step restorative proctocolectomy: comparative study with open approach in 45 patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008;18:357–62.
397. Goede A, Reeves A, Dixon A. Laparoscopic restorative proctocolectomy: a 10-year experience evolving technique. *Colorectal Dis* 2010.
398. Marcello PW, Milsom JW, 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.
399. Lefevre JH, Bretagnol F, Ouassi M, Taleb P, Alves A, Panis Y. Total laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis: prospective series of 82 patients. *Surg Endosc* 2009;23:166–73.
400. Zhang H, Hu S, Zhang G, Wang K, Chen B, Li B, et al. Laparoscopic versus open proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2007;16:187–91.
401. Larson DW, Dozois EJ, Piotrowicz K, Cima RR, Wolff BG, Young-Fadok TM. Laparoscopic-assisted vs. open ileal pouchanal anastomosis: functional outcome in a case-matched series. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1845–50.
402. Fajardo AD, Dharmarajan S, George V, Hunt SR, Birnbaum EH, Fleshman JW, et al. Laparoscopic versus open 2-stage ileal pouch: laparoscopic approach allows for faster restoration of intestinal continuity. *J Am Coll Surg* 2010;211:377–83.
403. Birnbaum DJ, Berdah SV, Eyre-Brooke I, Moutardier V, Brunet C. Very low stapling of the anal canal in laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1093–6.
404. Ahmed Ali U, Keus F, Heikens JT, Bemelman WA, Berdah SV, Gooszen HG, et al. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21:CD006267.
405. Delaney CP, Remzi FH, Gramlich T, Dadvand B, Fazio VW. Equivalent function, quality of life and pouch survival rates after ileal pouch-anal anastomosis for indeterminate and ulcerative colitis. *Ann Surg* 2002;236:43–8.
406. Regimbeau JM, Panis Y, Pocard M, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A, Rufat P, et al. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis for colorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001;44:769–78.
407. Lake JP, Firoozmand E, Kang JC, Vassiliu P, Chan LS, Vukasin P, et al. Effect of high-dose steroids on anastomotic complications after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *J Gastrointest Surg* 2004;8:547–51.
408. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;125:320–7.
409. Mahadevan U, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Harmsen WS, Schleck CD, 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.

410. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, et al. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2373–81.
411. Pugliese D, Armuzzi A, Rizzo G, et al. Effect of anti-TNF-alpha treatment on short-term post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2010;59(Suppl III):A13.
412. Subramanian V, Pollok RC, Kang JY, Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg* 2006;93:793–9.
413. Zmora O, Khaikin M, Pishori T, et al. Should ileoanal pouch surgery be staged for patients with mucosal ulcerative colitis on immunosuppressives? *Int J Colorectal Dis* 2007;22:289–92.
414. Patton D, Gupta N, Wojcicki JM, et al. Postoperative outcome of colectomy for pediatric patients with ulcerative colitis. *JPGN* 2010;51:151–4.
415. Hait EJ, Bousvaros A, Schuman M, et al. Pouch outcomes among children with ulcerative colitis treated with calcineurin inhibitors before ileal pouch anal anastomosis surgery. *J Pediatr Surg* 2007;42:31–4.
416. Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, Dozois EJ, Harrington JR, Harmsen WS, et al. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg* 2007;204: 956–62.
417. Schluender SJ, Ippoliti A, Dubinsky M, et al. Does infliximab influence surgical morbidity of ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis? *Dis Colon Rectum* 2007;50: 1747–53.
418. Mor IJ, Vogel JD, Da Luz Moreira A, et al. Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1202–7.
419. Coquet-Reinier B, Berdah SV, Grimaud JC, et al. Preoperative infliximab treatment and postoperative complications after laparoscopic restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis: a case-matched study. *Surg Endosc* 2010;24: 1866–71.
420. Bordeianou L, Kunitake H, Shellito P, et al. Preoperative infliximab treatment in patients with ulcerative and indeterminate colitis does not increase the rate of conversion to emergent and multistep abdominal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2010;25: 401–4.
421. Rizzo G, Armuzzi A, Pugliese D, Verbo A, Papa A, Mattana C, et al. Anti-TNF-alpha therapies do not increase early postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease. An Italian single-center experience. *Int J Colorectal Dis* 2011;26: 1435–44.
422. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009;137:1250–60 [quiz 1520].
423. Leblanc S, Allez M, Seksik P, Flourie B, Peeters H, Dupas JL, et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:771–7.
424. Mañosa M, López San Román A, Garcia-Planella E, et al. Infliximab rescue therapy after cyclosporin failure in steroid-refractory ulcerative colitis. *Digestion* 2009;80:30–5.
425. Manosa M, Lopez San Roman A, Garcia-Planella E, Bastida G, Hinojosa J, Gonzalez-Lama Y, et al. Infliximab rescue therapy after cyclosporin failure in steroid-refractory ulcerative colitis. *Digestion* 2009;80:30–5.

Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Special situations, 2012

1. 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.
2. Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment. *Gastroenterology* 1994;107:1856–60.
3. Hurst RD, Molinari M, Chung TP, Rubin M, Michelassi F. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. *Arch Surg* 1996;131:497–500 [discussion 501–2].
4. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, Pemberton JH. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998;85:800–3.
5. Penna C, Dozois R, Tremaine W, Sandborn W, LaRusso N, Schleck C, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:234–9.
6. Simchuk EJ, Thirlby RC. Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomoses. *World J Surg* 2000;24:851–6.
7. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Lashner BA. Clinical approach to diseases of ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2796–807.
8. Stahlberg D, Gullberg K, Liljeqvist L, Hellers G, Lofberg R. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. Incidence, cumulative risk, and risk factors. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1012–8.
9. Svaninger G, Nordgren S, Oresland T, Hulten L. Incidence and characteristics of pouchitis in the Kock continent ileostomy and the pelvic pouch. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:695–700.
10. Penna C, Turet E, Kartheuser A, Hannoun L, Nordlinger B, Parc R. Function of ileal J pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1993;80:765–7.
11. Tjandra JJ, Fazio VW, Church JM, Oakley JR, Milsom JW, Lavery IC. Similar functional results after restorative proctocolectomy in patients with familial adenomatous polyposis and mucosal ulcerative colitis. *Am J Surg* 1993;165:322–5.
12. Dozois RR, Goldberg SM, Rothenberger DA, Utsunomiya J, Nicholls RJ, Cohen Z, et al. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir. *Int J Colorectal Dis* 1986;1:2–19.
13. Marcello PW, Roberts PL, Schoetz Jr DJ, Coller JA, Murray JJ, Veidenheimer MC. Long-term results of the ileoanal pouchprocedure. *Arch Surg* 1993;128:500–3 [discussion 503–4].
14. Sagar PM, Pemberton JH. Ileo-anal pouch function and dysfunction. *Dig Dis* 1997;15:172–88.
15. 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.
16. Shen B, Lashner BA, Bennett AE, Remzi FH, Brzezinski A, Achkar JP, et al. Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1527–31.
17. Tytgat GN, van Deventer SJ. Pouchitis. *Int J Colorectal Dis* 1988;3:226–8.
18. Pemberton JH. The problem with pouchitis. *Gastroenterology* 1993;104:1209–11.

19. Shepherd NA, Hulten L, Tytgat GN, Nicholls RJ, Nasmyth DG, Hill MJ, et al. Pouchitis. *Int J Colorectal Dis* 1989;4:205–29.
20. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Brzezinski A, Soffer EE, et al. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:972–7.
21. Pardi DS, Shen B. Endoscopy in the management of patients after ileal pouch surgery for ulcerative colitis. *Endoscopy* 2008;40:529–33.
22. 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.
23. Shepherd NA, Jass JR, Duval I, Moskowitz RL, Nicholls RJ, Morson BC. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1987;40:601–7.
24. Setti Carraro PG, Talbot IC, Nicholls JR. Patterns of distribution of endoscopic and histological changes in the ileal reservoir after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. A long-term follow-up study. *Int J Colorectal Dis* 1998;13:103–7.
25. Shepherd NA, Healey CJ, Warren BF, Richman PI, Thomson WH, Wilkinson SP. Distribution of mucosal pathology and an assessment of colonic phenotypic change in the pelvic ileal reservoir. *Gut* 1993;34:101–5.
26. Ruseler-van Embden JG, Schouten WR, van Lieshout LM. Pouchitis: result of microbial imbalance? *Gut* 1994;35:658–64.
27. Biancone L, Palmieri G, Lombardi A, Colantoni A, Tonelli F, Das KM, et al. Tropomyosin expression in the ileal pouch: a relationship with the development of pouchitis in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2719–26.
28. Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1087–96.
29. Shen B, Bennett AE, Fazio VW, Sherman KK, Sun J, Remzi FH, et al. Collagenous pouchitis. *Dig Liver Dis* 2006;38:704–9.
30. Shen B, Goldblum JR, Hull TL, Remzi FH, Bennett AE, Fazio VW. Clostridium difficile-associated pouchitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:2361–4.
31. Bell AJ, Price AB, Forbes A, Ciclitira PJ, Groves C, Nicholls RJ. Pre-pouch ileitis: a disease of the ileum in ulcerative colitis after restorative proctocolectomy. *Colorectal Dis* 2006;8:402–10.
32. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Bennett AE, Lopez R, Lavery IC, et al. Effect of withdrawal of nonsteroidal anti-inflammatory drug use on ileal pouch disorders. *Dig Dis Sci* 2007;52:3321–8.
33. Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD, Knight SC, Ciclitira PJ, Nicholls RJ, et al. Etiology of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1146–55.
34. Schmidt CM, Lazenby AJ, Hendrickson RJ, Sitzmann JV. Preoperative terminal ileal and colonic resection histopathology predicts risk of pouchitis in patients after ileoanal pullthrough procedure. *Ann Surg* 1998;227:654–62 [discussion 663–5].
35. Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR, Ilstrup D, van Heerden J. Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 1990;211:622–7 [discussion 627–9].
36. Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M, Jewell DO. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:362–4.

37. Achkar JP, Al-Haddad M, Lashner B, Remzi FH, Brzezinski A, Shen B, et al. Differentiating risk factors for acute and chronic pouchitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:60–6.
38. Carter MJ, Di Giovine FS, Cox A, Goodfellow P, Jones S, Shorthouse AJ, et al. The interleukin 1 receptor antagonist gene allele 2 as a predictor of pouchitis following colectomy and IPAA in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;121: 805–11.
39. Fleshner PR, Vasiliauskas EA, Kam LY, Fleshner NE, Gaiennie J, Abreu-Martin MT, et al. High level perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Gut* 2001;49: 671–7.
40. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Brzezinski A, Bennett AE, Lopez R, et al. Risk factors for diseases of ileal pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:81–9 [quiz 2–3].
41. Shen B, Sanmiguel C, Bennett AE, et al. Irritable pouch syndrome is characterized by visceral hypersensitivity. *Inflamm Bowel Dis* 2010.
42. Lipman JM, Kiran RP, Shen B, Remzi F, Fazio VW. Perioperative factors during ileal pouch-anal anastomosis predict pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2011;54:311–7.
43. Sandborn W. Pouchitis: risk factors, frequency, natural history, classification and public health perspective. *Trends in Inflammatory Bowel Disease*. Lancaster, UK: Kluwer Academic Publishers; 1997. p. 51–63.
44. Pardi DS, D'Haens G, Shen B, Campbell S, Gionchetti P. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1424–31.
45. 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.
46. Evgenikos N, Bartolo DC, Hamer-Hodges DW, Ghosh S. Comparison of the Moskowitz criteria and the pouchitis disease activity index (PDAI) for diagnosis of ileoanal pouch inflammation. *Colorectal Dis* 2001;3:161–4.
47. Heuschen UA, Allemeyer EH, Hinz U, Autschbach F, Uehlein T, Herfarth C, et al. Diagnosing pouchitis: comparative validation of two scoring systems in routine follow-up. *Dis Colon Rectum* 2002;45:776–86 [discussion 786–8].
48. Sandborn W, McLeod R, Jewell D. Pharmacotherapy for inducing and maintaining remission in pouchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001176.
49. Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci* 1994;39:1193–6.
50. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Remzi FH, Brzezinski A, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:301–5.
51. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal-pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6: CD001176.
52. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Bennett AE, Lopez R, Brzezinski A, et al. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:498–508.
53. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ugolini F, Rossi M, Brigidi P, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13: 713–8.

54. Abdelrazeq AS, Kelly SM, Lund JN, Leveson SH. Rifaximin/ciprofloxacin combination therapy is effective in chronic active refractory pouchitis. *Colorectal Dis* 2005;7:182–6.
55. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:909–17.
56. Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, Pierangeli F, Laureti S, Morselli C, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1231–6.
57. Navaneethan U, Venkatesh PG, Bennett AE, Patel V, Hammel J, Kiran RP, et al. Impact of budesonide on liver function tests and gut inflammation in patients with primary sclerosing cholangitis and ileal pouch anal anastomosis. *J Crohns Colitis* 2012;6:536–42.
58. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, Gil A, Camartino G, Huernos S, et al. Budesonide enema in pouchitis—a double-blind, doubledummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:27–34.
59. Winter TA, Dalton HR, Merrett MN, Campbell A, Jewell DP. Cyclosporin A retention enemas in refractory distal ulcerative colitis and 'pouchitis'. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:701–4.
60. de Silva HJ, Ireland A, Kettlewell M, Mortensen N, Jewell DP. Short-chain fatty acid irrigation in severe pouchitis. *N Engl J Med* 1989;321:1416–7.
61. Tremaine W, Sandborn W, Phillips SF, et al. Short-chain fatty acid (SCFA) enema therapy for treatment-resistant pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999;106:A784.
62. Wischmeyer P, Pemberton JH, Phillips SF. Chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: responses to butyrate and glutamine suppositories in a pilot study. *Mayo Clin Proc* 1993;68: 978–81.
63. Ferrante M, D' Haens G, Dewit O, et al. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: a Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16: 243–9.
64. Calabrese C, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Short-term treatment with infliximab in chronic refractory pouchitis and ileitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:759–64.
65. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Souto R, Manosa M, Miranda J, Garcia-Sanchez V, et al. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: a multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:812–7.
66. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Gordillo J, Manosa M, Menchen L, Souto R, et al. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:756–8.
67. Miner P, Wedel M, Bane B, Bradley J. An enema formulation of molecule-1, in the treatment of chronic, unremitting pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:281–6.
68. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305–9.
69. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004;53:108–14.
70. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202–9.

71. Kuhbacher T, Ott SJ, Helwig U, Mimura T, Rizzello F, Kleessen B, et al. Bacterial and fungal microbiota in relation to probiotic therapy (VSL#3) in pouchitis. *Gut* 2006;55:833–41.
72. 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.
73. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526–35.
74. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses Jr AH. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer* 1981;48:2742–5.
75. Baars JE, Looman CW, Steyerberg EW, Beukers R, Tan AC, Weusten BL, et al. The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: results from a nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;106: 319–28.
76. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088–95.
77. 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.
78. 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.
79. Lutgens MW, Vleggaar FP, Schipper ME, Stokkers PC, van der Woude CJ, Hommes DW, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57:1246–51.
80. Mathy C, Schneider K, Chen YY, Varma M, Terdiman JP, Mahadevan U. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:351–5.
81. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009;50:158–64.
82. Bergeron V, Vienne A, Sokol H, Seksik P, Nion-Larmurier I, Ruskone-Fourmestraux A, et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol* 2010, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.248> [advance online publication, 15 June 2010].
83. Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut* 2001;48:430–4.
84. 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.
85. 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 [quiz 1340–1].
86. 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.

87. 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.
88. Gyde SN, Prior P, Allan RN, Stevens A, Jewell DP, Truelove SC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988;29:206-17.
89. 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.
90. Jonsson B, Ahsgren L, Andersson LO, Stenling R, Rutegard J. Colorectal cancer surveillance in patients with ulcerative colitis. *Br J Surg* 1994;81:689-91.
91. Nugent FW, Haggitt RC, Gilpin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1241-8.
92. Lofberg R, Brostrom O, Karlen P, Tribukait B, Ost A. Colonoscopic surveillance in long-standing total ulcerative colitis—a 15-year follow-up study. *Gastroenterology* 1990;99:1021-31.
93. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145-53.
94. Rosenstock E, Farmer RG, Petras R, Sivak Jr MV, Rankin GB, Sullivan BH. Surveillance for colonic carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985;89:1342-6.
95. Giardiello FMGA, Baylews TM, Goodman SN, Yardley JH. Colorectal cancer in ulcerative colitis: survival in patients with and without colorectal cancer symptoms. *Inflamm Bowel Dis* 1996;2:6-10.
96. Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O, Lofberg R, Persson PG, Ekbom A. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 1998;42:711-4.
97. Lashner BA, Turner BC, Bostwick DG, Frank PH, Hanauer SB. Dysplasia and cancer complicating strictures in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1990;35:349-52.
98. 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.
99. Collins PD, Mpofo 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Melville DM, Jass JR, Morson BC, Pollock DJ, Richman PI, Shepherd NA, et al. Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis: comparison with clinical outcome. *Hum Pathol* 1989;20:1008-14.

105. Claessen MM, Lutgens MW, van Buuren HR, Oldenburg B, Stokkers PC, van der Woude CJ, et al. More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1331–6.
106. Scarpa M, van Koperen PJ, Ubbink DT, Hommes DW, Ten Kate FJW, Bemelman WA. Systematic review of dysplasia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2007;94:534–45.
107. Thomas-Gibson S, Rogers P, Cooper S, Man R, Rutter MD, Suzuki N, et al. Judgement of the quality of bowel preparation at screening flexible sigmoidoscopy is associated with variability in adenoma detection rates. *Endoscopy* 2006;38: 456–60.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. Rubin CE, Haggitt RC, Burner GC, Brentnall TA, Stevens AC, Levine DS, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1611–20.
113. Awais D, Siegel CA, Higgins PD. Modelling dysplasia detection in ulcerative colitis: clinical implications of surveillance intensity. *Gut* 2009;58:1498–503.
114. Kaltz B, Bokemeyer B, Hoffmann J, Porschen R, Rogler G, Schmiegel W. Surveillance colonoscopy in ulcerative colitis patients in Germany. *Z Gastroenterol* 2007;45:325–31.
115. Kottachchi D, Yung D, Marshall JK. Adherence to guidelines for surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis at a Canadian quaternary care hospital. *Can J Gastroenterol* 2009;23: 613–7.
116. van Rijn AF, Fockens P, Siersema PD, Oldenburg B. Adherence to surveillance guidelines for dysplasia and colorectal carcinoma in ulcerative and Crohn's colitis patients in the Netherlands. *World J Gastroenterol* 2009;15:226–30.
117. Velayos FS, Liu L, Lewis JD, Allison JE, Flowers N, Hutfless S, et al. Prevalence of colorectal cancer surveillance for ulcerative colitis in an integrated health care delivery system. *Gastroenterology* 2010;139:1511–8.
118. 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.
119. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonial indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004;53: 256–60.
120. 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.
121. 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.
122. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, Knesebeck A, Brzezinski A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:29–32.
123. Lindberg BU, Broome U, Persson B. Proximal colorectal dysplasia or cancer in ulcerative colitis. The impact of primary sclerosing cholangitis and sulfasalazine: results from a 20-year surveillance study. *Dis Colon Rectum* 2001;44:77–85.
124. Moody GA, Jayanthi V, Probert CS, Mac Kay H, Mayberry JF. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8: 1179–83.
125. Pinczowski D, Ekblom A, Baron J, Yuen J, Adami HO. Riskfactors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case–control study. *Gastroenterology* 1994;107:117–20.
126. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, Yogendran M. Does the use of 5-aminosalicylates in inflammatory bowel disease prevent the development of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2003;98: 2784–8.
127. Rubin DT, LoSavio A, Yadron N, Huo D, Hanauer SB. Aminosalicylate therapy in the prevention of dysplasia and colorectal cancer in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1346–50.
128. van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005;54:1573–8.
129. Terdiman JP, Steinbuch M, Blumentals WA, Ullman TA, Rubin DT. 5-Aminosalicylic acid therapy and the risk of colorectal cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:367–71.
130. Bernstein CN, Nugent Z, Blanchard JF. 5-Aminosalicylate is not chemoprophylactic for colorectal cancer in IBD: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:731–6.
131. Biancone L, Michetti P, Travis SP, Escher J, Moser G, Forbes A, et al. ECCO f. European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohns Colitis* 2008;2:63–92.
132. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH, McCabe RP, Dassopoulos T, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:738–45.
133. 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.
134. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:746–74 [774 e1-4; quiz e12-3].
135. Beaugerie L, Seksik P, Bouvier AM, Carbonnel F, Colombel JF, Faivre J, et al. Thiopurine therapy is associated with a three-fold decrease in the incidence of advanced colorectal neoplasia in IBD patients with longstanding extensive colitis: results from the CESAME cohort. *Gastroenterology* 2009;136:A-54.
136. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126:1634–48.

137. Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:202–9.
138. Ullman T, Croog V, Harpaz N, Hossain S, Kornbluth A, Bodian C, et al. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6: 1225–30 [quiz 1177].
139. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89–95.
140. Matula S, Croog V, Itzkowitz S, Harpaz N, Bodian C, Hossain S, et al. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1015–21.
141. Bergeron V, Nion-Larmurier I, Vienne A, Seksik P, Ruskone-Fourmestreaux A, Florent C, et al. Azathioprine (AZA) is associated with less histological inflammation of the colon in inactive IBD. *Gastroenterology* 2010;138:S-693.
142. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617–25.
143. Pardi DS, Loftus Jr EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889–93.
144. Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1746–50.
145. 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.
146. Goldman H. Significance and detection of dysplasia in chronic colitis. *Cancer* 1996;78:2261–3.
147. 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.
148. Eaden J, Abrams K, McKay H, Denley H, Mayberry J. Interobserver variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol* 2001;194:152–7.
149. 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.
150. 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.
151. Butt JH, Konishi F, Morson BC, Lennard-Jones JE, Ritchie JK. Macroscopic lesions in dysplasia and carcinoma complicating ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1983;28:18–26.
152. Vieth M, Behrens H, Stolte M. Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut* 2006;55:1151–5.
153. 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.

154. Suzuki K, Muto T, Shinozaki M, Yokoyama T, Matsuda K, Masaki T. Differential diagnosis of dysplasia-associated lesion or mass and coincidental adenoma in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:322–7.
155. 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.
156. 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.
157. Friedman S, Odze RD, Farraye FA. Management of neoplastic polyps in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:260–6.
158. Hurlstone DP, Sanders DS, Atkinson R, Hunter MD, McAlindon ME, Lobo AJ, et al. Endoscopic mucosal resection for flat neoplasia in chronic ulcerative colitis: can we change the endoscopic management paradigm? *Gut* 2007;56:838–46.
159. Engelsgjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999;117:1288–94 [discussion 1488–91].
160. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343:71–4.
161. Hata K, Watanabe T, Kazama S, Suzuki K, Shinozaki M, Yokoyama T, et al. Earlier surveillance colonoscopy programme improves survival in patients with ulcerative colitis associated colorectal cancer: results of a 23-year surveillance programme in the Japanese population. *Br J Cancer* 2003;89: 1232–6.
162. 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.
163. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, Mayberry JF. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:657–68.
164. Ullman TA, Loftus Jr EV, Kakar S, Burgart LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:922–7.
165. 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.
166. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1105–18.
167. Camara RJ, Ziegler R, Begre S, Schoepfer AM, von Kanel R. The role of psychological stress in inflammatory bowel disease: quality assessment of methods of 18 prospective studies and suggestions for future research. *Digestion* 2009;80:129–39.
168. Rampton D. Does stress influence inflammatory bowel disease? The clinical data. *Dig Dis* 2009;27(Suppl 1):76–9.
169. Maunder RG, Levenstein S. The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: epidemiological evidence. *Curr Mol Med* 2008;8:247–52.
170. Drossman DA. Presidential address: gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. *Psychosom Med* 1998;60:258–67.
171. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 1977;196:129–36.
172. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Gill LE. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:716–20.

173. Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, Cheang M. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1994–2002.
174. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med* 2004;66:79–84.
175. Vidal A, Gomez-Gil E, Sans M, Portella MJ, Salamero M, Pique JM, et al. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2006;101:775–81.
176. Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, Wilson IG, Andrews JM, Holtmann GJ. Controversies surrounding the comorbidity of depression and anxiety in inflammatory bowel disease patients: a literature review. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:225–34.
177. Janke K-H, Klump B, Gregor M, Meisner C, Haeuser W. Determinants of life satisfaction in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:272–86.
178. Boye B, Jahnsen J, Mogleby K, Leganger S, Jantschek G, Jantschek I, et al. The INSPIRE study: are different personality traits related to disease-specific quality of life (IBDQ) in distressed patients with ulcerative colitis and Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:680–6.
179. Nahon S, Lahmek P, Saas C, Durance C, Olympie A, Lesgourgues B, et al. Socioeconomic and psychological factors associated with nonadherence to treatment in inflammatory bowel disease patients: results of the ISSEO survey. *Inflamm Bowel Dis* 2010.
180. Häuser W, Janke K-H, Klump B, Hinz A. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: comparisons with chronic liver disease patients and the general population. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:621–32.
181. Fuller-Thomson E, Sulman J. Depression and inflammatory bowel disease: findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:697–707.
182. Hardt J, Muche-Borowski C, Conrad S, Balzer K, Bokemeyer B, Raspe H. Inflammatory bowel diseases as multi-focal disorders: results from a multi-regional survey on bodily and psychosocial problems in IBD patients. *Z Gastroenterol* 2010;48:381–91.
183. Simren M, Axelsson J, Gillberg R, Abrahamsson H, Svedlund J, Bjornsson 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.
184. Pace F, Molteni P, Bollani S, Sarzi-Puttini P, Stockbrugger R, Bianchi Porro G, et al. Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:1031–8.
185. Jones MP, Wessinger S, Crowell MD. Coping strategies and interpersonal support in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:474–81.
186. Drossman DA, Leserman J, Mitchell CM, Li ZM, Zagami EA, Patrick DL. Health status and health care use in persons with inflammatory bowel disease. A national sample. *Dig Dis Sci* 1991;36:1746–55.
187. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Bitton A, Daly D, Wild GE, Cohen A, et al. Psychosocial correlates of patient-physician discordance in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 2174–83.
188. von Wietersheim J, Jantschek G, Sommer W, Zawarehi H. Education of patients with inflammatory bowel diseases. *Wien Med Wochenschr* 1999;149:352–4.

189. Moser G, Tillinger W, Sachs G, Genser D, Maier-Dobersberger T, Spiess K, et al. Disease-related worries and concerns: a study on out-patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:853–8.
190. Cima RR, Anderson KJ, Larson DW, Dozois EJ, Hassan I, Sandborn WJ, et al. Internet use by patients in an inflammatory bowel disease specialty clinic. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13: 1266–70.
191. Angelucci E, Orlando A, Ardizzone S, Guidi L, Sorrentino D, Fries W, et al. Internet use among inflammatory bowel disease patients: an Italian multicenter survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1036–41.
192. Elkjaer M, Burisch J, Avnstrøm S, Lyng E, Munkholm P. Development of a Web-based concept for patients with ulcerative colitis and 5-aminosalicylic acid treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:695–704.
193. de Boer AG, Sprangers MA, Bartelsman JF, de Haes HC. Predictors of health care utilization in patients with inflammatory bowel disease: a longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:783–9.
194. Lakatos PL. Prevalence, predictors, and clinical consequences of medical adherence in IBD: how to improve it? *World J Gastroenterol* 2009;15:4234–9.
195. Kennedy AP, Nelson E, Reeves D, Richardson G, Roberts C, Robinson A, 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.
196. Robinson A, Thompson DG, Wilkin D, Roberts C. Guided self-management and patient-directed follow-up of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:976–81.
197. 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.
198. Lange A, Haslbeck E, Andus T, et al. Patient education in inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol* 1996;34:411–5.
199. Larsson K, Sundberg Hjelm M, Karlbom U, Nordin K, Anderberg UM, Loof L. A group-based patient education programme for high-anxiety patients with Crohn disease or ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:763–9.
200. Bregenzer N, Lange A, Furst A, Gross V, Scholmerich J, Andus T. Patient education in inflammatory bowel disease does not influence patients knowledge and long-term psychosocial well-being. *Z Gastroenterol* 2005;43:367–71.
201. Oxelmark L, Magnusson A, Löfberg R, Hillerås P. Group-based intervention program in inflammatory bowel disease patients: effects on quality of life. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:182–90.
202. Jaghult S, Larson J, Wredling R, Kapraali M. A multiprofessional education programme for patients with inflammatory bowel disease: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1452–9.
203. Mihsler W, Weichselberger M, Offerlbauer-Ernst A, Dejaco C, Reinisch W, Vogelsang H, 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.
204. Mihsler W, Dejaco C, Moser G. Factor analysis of ADAPT questionnaire for assessment of subjective need for psychological interventions. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:142–3.

205. Guthrie E, Jackson J, Shaffer J, Thompson D, Tomenson B, Creed F. Psychological disorder and severity of inflammatory bowel disease predict health-related quality of life in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 1994–9.
206. Irvine EJ. Quality of life—measurement in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993;199:36–9.
207. Drossman DA, Leserman J, Li ZM, Mitchell CM, Zagami EA, Patrick DL. The rating form of IBD patient concerns: a new measure of health status. *Psychosom Med* 1991;53:701–12.
208. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Bitton A, Daly D, Wild GE, Cohen A, et al. Psychological distress, social support, and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1470–9.
209. Wahed M, Corser M, Goodhand JR, Rampton DS. Does psychological counseling alter the natural history of inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:664–9.
210. Casellas F, Fontanet G, Borruel N, Malagelada JR. The opinion of patients with inflammatory bowel disease on healthcare received. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:174–84.
211. Patterson M. An evaluation of the effectiveness of psychotherapy in the treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1964;71:286.
212. Mussell M, Böcker 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.
213. Schwarz SP, Blanchard EB. Evaluation of a psychological treatment for inflammatory bowel disease. *Behav Res Ther* 1991;29:167–77.
214. Milne B, Joachim G, Niedhardt J. A stress management program for inflammatory bowel disease. *J Adv Nurs* 1986;11:561–7.
215. Elsenbruch S, Langhorst J, Popkirowa K, Müller T, Luedtke R, Franken U, et al. Effects of mind-body therapy on quality of life and neuroendocrine and cellular immune functions in patients with ulcerative colitis. *Psychother Psychosom* 2005;74: 277–87.
216. Langhorst J, Mueller T, Luedtke R, Franken U, Paul A, Michalsen A, et al. Effects of a comprehensive lifestyle modification program on quality-of-life in patients with ulcerative colitis: a twelve-month follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:734–45.
217. Shaw L, Ehrlich A. Relaxation training as a treatment for chronic pain caused by ulcerative colitis. *Pain* 1987;29:287–93.
218. Timmer A, Preiss JC, Motschall E, Rucker G, Jantschek G, Moser G. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 CD006913-CD006913.
219. Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, Wilson IG, Andrews JM, Holtmann GJ. Antidepressants and inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:24.
220. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:7227–36.
221. Barreiro-de Acosta M, Dominguez-Munoz JE, Nunez-Pardo de Vera MC, Lozano-Leon A, Lorenzo A, Pena S. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:73–8.
222. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387–91.

223. Fornaciari G, Salvarani C, Beltrami M, Macchioni P, Stockbrugger RW, Russel MG. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2001;15: 399–403.
224. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000;27:2860–5.
225. Peeters H, Vander Cruyssen B, Mielants H, de Vlam K, Vermeire S, Louis E, et al. Clinical and genetic factors associated with sacroiliitis in Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23: 132–7.
226. Queiro R, Maiz O, Intxausti J, de Dios JR, Belzunegui J, Gonzalez C, et al. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol* 2000;19:445–9.
227. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27: 361–8.
228. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Hermann KG, Listing J, Brandt J, 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.
229. Puhakka KB, Jurik AG, Schiottz-Christensen B, Hansen GV, Egund N, Christiansen JV, et al. MRI abnormalities of sacroiliac joints in early spondylarthropathy: a 1-year follow-up study. *Scand J Rheumatol* 2004;33:332–8.
230. Steer S, Jones H, Hibbert J, Kondeatis E, Vaughan R, Sanderson J, et al. Low back pain, sacroiliitis, and the relationship with HLA-B27 in Crohn's disease. *J Rheumatol* 2003;30:518–22.
231. Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990;17: 1482–6.
232. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002;29:511–5.
233. Herfarth H, Obermeier F, Andus T, Rogler G, Nikolaus S, Kuehbacher T, et al. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2688–90.
234. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000;356:1821–2.
235. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, Fulminis A, Pignone A, Frieri G, et al. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1664–9.
236. Marzo-Ortega 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.
237. Cipolla G, Crema F, Sacco S, Moro E, de Ponti F, Frigo G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacol Res* 2002;46:1–6.

238. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1949-54.
239. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:751-7.
240. 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.
241. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203-11.
242. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39: 2004-12.
243. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-27.
244. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002;46:755-65.
245. 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.
246. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Alten R, Burmester G, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:340-5.
247. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359: 1187-93.
248. Gorman JD, Sack KE, Davis Jr JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.
249. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Arthritis Rheum* 2007;56:4005-14.
250. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebocontrolled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.
251. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.
252. Reinshagen M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2008;2:202-7.
253. Wahner H. Technical aspects and clinical interpretation of bone mineral measurements. *Public Health Rep* 1989;104(Suppl): 27-30.

254. Klaus J, Armbrrecht 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.
255. 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.
256. 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.
257. 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.
258. Goodhand JR, Kamperidis N, Nguyen H, Wahed M, Rampton DS. Application of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX) to predict need for DEXA scanning and treatment in patients with inflammatory bowel disease at risk of osteoporosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:551–8.
259. 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.
260. 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.
261. Requena L, Sanchez Yus E. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:114–25.
262. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005;81:580–5.
263. Freeman HJ. Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2005;19: 603–6.
264. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, Bromfield G, Bitton A, Stempak J, et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic Whites: characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1012–23.
265. Emanuel PO, Phelps RG. Metastatic Crohn's disease: a histopathologic study of 12 cases. *J Cutan Pathol* 2008;35:457–61.
266. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123:714–8.
267. Clayton TH, Walker BP, Stables GI. Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2006;31: 823–4.
268. Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Sanchez-Cano D, Caballero-Morales T. Refractory chronic erythema nodosum successfully treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:408–10.
269. Callen JP, Jackson JM. Pyoderma gangrenosum: an update. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:787–802 [vi].
270. Menachem Y, Gotsman I. Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J* 2004;6:88–90.
271. Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002;347:1412–8.

272. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ* 2006;333:181–4.
273. Juillerat P, Mottet C, Pittet V, Froehlich F, Felley C, Gonvers JJ, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion* 2007;76:141–8.
274. Matis WL, Ellis CN, Griffiths CE, Lazarus GS. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *Arch Dermatol* 1992;128:1060–4.
275. Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1273–81.
276. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 1821–6.
277. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505–9.
278. Poritz LS, Lebo MA, Bobb AD, Ardell CM, Koltun WA. Management of peristomal pyoderma gangrenosum. *J Am Coll Surg* 2008;206:311–5.
279. Cohen PR. Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:34.
280. Travis S, Innes N, Davies MG, Daneshmend T, Hughes S. Sweet's syndrome: an unusual cutaneous feature of Crohn's disease or ulcerative colitis. The South West Gastroenterology Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:715–20.
281. Ytting H, Vind I, Bang D, Munkholm P. Sweet's syndrome—an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2005;72:195–200.
282. Fiorino G, Allez M, Malesci A, Danese S. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:921–7.
283. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Duclos B, Louis E, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:1048–55.
284. Cleynen I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012.
285. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40: 233–40.
286. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996–1001.
287. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10: 135–9.
288. Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus Jr EV, Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:344–50.
289. Vitellas KM, Enns RA, Keogan MT, Freed KS, Spritzer CE, Baillie J, et al. Comparison of MR cholangiopancreatographic techniques with contrast-enhanced cholangiography in the evaluation of sclerosing cholangitis. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178: 327–34.

290. 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.
291. Cullen SN, Chapman RW. The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006;26:52–61.
292. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:691–5.
293. Mitchell SA, Bansil DS, Hunt N, Von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:900–7.
294. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808–14.
295. Sjoqvist U, Tribukait B, Ost A, Einarsson C, Oxelmark L, Lofberg R. 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.
296. Van Thiel DH, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodriguez-Rilo H, Irish W, McMichael J, et al. Tacrolimus (FK 506), a treatment for primary sclerosing cholangitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995;90:455–9.
297. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology* 1999;29:1050–6.
298. Bernstein CN, Nabalamba A. Hospitalization-based major comorbidity of inflammatory bowel disease in Canada. *Can J Gastroenterol* 2007;21:507–11.
299. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542–8.
300. 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: 2272–80.
301. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: the clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007;102:174–86.
302. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population based cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85:430–4.
303. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin DT, Ullman TA, Pedersen L, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011;60:937–43.
304. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2009;139:779–87.
305. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1301–36.
306. Qaseem A, Snow V, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolic T, 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.
307. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006;25:101–61.
308. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S–545S.
309. Shen J, Ran ZH, Tong JL, Xiao SD. Meta-analysis: the utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:653–63.
310. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S–453S.
311. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278–88.
312. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004;164:963–8.
313. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:793–800.
314. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:142–50 [discussion 151].
315. Voegtlin M, Vavricka SR, Schoepfer AM, Straumann A, Voegtlin J, Rogler G, Ballabeni P, Pittet V, Buser A, Fried M, Beglinger C. Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: a cross-sectional study in patients from private practices and university hospitals. *J Crohns Colitis*;4:642–8.
316. Gisbert JP, Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1299–307.
317. Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, Telen MJ, Ortel TL, Reid TS, et al. Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:17063–8.
318. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:123–30.
319. Bruewer M, Utech M, Rijcken EJ, Anthoni C, Laukoetter MG, Kersting S, et al. Preoperative steroid administration: effect on morbidity among patients undergoing intestinal bowel resection for Crohns disease. *World J Surg* 2003;27:1306–10.
320. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1507–23.
321. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1545–53.
322. Gomollon F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15:4659–65.

323. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev, Gastroenterol Hepatol*;7:599–610.
324. Sullivan KM, Mei Z, Grummer-Strawn L, Parvanta I. Haemoglobin adjustments to define anaemia. *Trop Med Int Health* 2008;13: 1267–71.
325. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl JMed* 2005;352:1011–23.
326. Bermejo F, Garcia-Lopez S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15:4638–43.
327. Guagnozzi D, Severi C, Ialongo P, Viscido A, Patrizi F, Testino G, et al. Ferritin as a simple indicator of iron deficiency in anemic IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:150–1.
328. Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009;15:4617–26.
329. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002;48:1066–76.
330. Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C, Waldhor T, Gasche C. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1460–7.
331. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000;46(Suppl 3–4):IV1–5.
332. Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr* 1970;100:301–3.
333. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1182–92.
334. Auerbach M, Coyne D, Ballard H. Intravenous iron: from anathema to standard of care. *Am J Hematol* 2008;83:580–8.
335. Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, Perez-Calle JL, Rodriguez M, Algaba A, et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1485–91.
336. Aghdassi E, Carrier J, Cullen J, Tischler M, Allard JP. Effect of iron supplementation on oxidative stress and intestinal inflammation in rats with acute colitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1088–94.
337. Carrier J, Aghdassi E, Cullen J, Allard JP. Iron supplementation increases disease activity and vitamin E ameliorates the effect in rats with dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Nutr* 2002;132:3146–50.
338. Carrier J, Aghdassi E, Platt I, Cullen J, Allard JP. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1989–99.
339. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1058–65.
340. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:378–82.
341. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116(Suppl 7A):11S–26S.

342. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger GF, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:782–7.
343. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Granno C, et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: a randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:838–45.
344. Schroder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease—a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2503–9.
345. Moreno Lopez R, Sicilia Aladren B, Gomollon Garcia F. Use of agents stimulating erythropoiesis in digestive diseases. *World J*
346. Koutroubakis IE, Karmiris K, Makreas S, Xidakis C, Niniraki M, Kouroumalis EA. Effectiveness of darbepoetin-alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:421–5.
347. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:381–8.
348. Singh AK. Resolved: targeting a higher hemoglobin is associated with greater risk in patients with CKD anemia: pro. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1436–41.
349. Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood* 2008;112:2617–26.
350. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008;168: 2377–81.
351. Jensen LS, Puhos E, Pedersen L, Mortensen FV, Sorensen HT. Long-term survival after colorectal surgery associated with buffy-coat-poor and leucocyte-depleted blood transfusion: a follow-up study. *Lancet* 2005;365:681–2.
352. Garcia-Erce JA, Gomollon F, Munoz M. Blood transfusion for the treatment of acute anaemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15: 4686–94.

**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, Klee 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, Dendrinos 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, Martellosi 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. Jarnerot 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 Bjorkesten 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, Trummeler 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, Waye 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, Jannerot 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. Hueting 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. Breyssem 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, Sahmoud 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, Arijis 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, Fidler 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. Ekobom 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. Ekobom 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, Mpfu 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, Vleggaar 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, Papatostas 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, Waye 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, Ragunath 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. Engelsgjerd 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.

