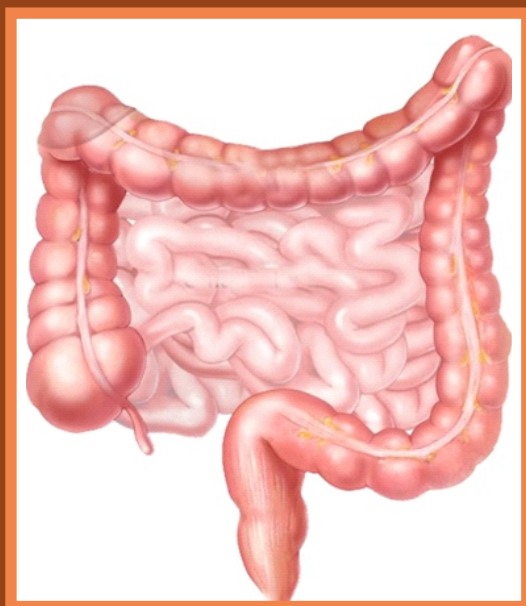


Е.Ш. Базаргалиев

# ДИАГНОСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Учебно-методическое пособие



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
КАЗАХСТАН  
НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени  
Марата Оспанова»**

**Е.Ш. Базаргалиев**

**ДИАГНОСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ  
ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА С ПОЗИЦИИ  
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

**Учебно-методическое пособие**

Актобе, 2021г.

**УДК 616.348-002:61:001.8(075.8)**

**ББК 54.133**

**Б17**

**Рецензенты:**

1. Бектаева Р.Р. – НАО «Медицинский университет Астана» профессор кафедры внутренних болезней №2 с курсом гастроэнтерологии, д.м.н., профессор

2. Калиаскарова К.С. – «Национальный научный-онкологический центр» главный внештатный гастроэнтеролог МЗ РК, д.м.н., профессор

**Автор:**

Базаргалиев Е.Ш. – к.м.н., ассоциированный профессор, руководитель кафедры внутренних болезней №1, ЗКМУ имени Марата Оспанова

**Диагностика и современные методы лечения язвенного колита, с позиции доказательной медицины:** Учебно-методическое пособие/ Базаргалиев Е.Ш.// Актобе: НАО Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, 2021. – 219с.

**ISBN 978-601-7311-96-4**

Настоящее учебно-методическое пособие описывает современные принципы диагностики и лечения язвенного колита, основанные на данных доказательной медицины с учетом международного опыта. Основой учебно-методического пособия явились рекомендации третьего Европейского консенсуса по диагностике и лечению язвенного колита 2018 года.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, врачей общей практики, резидентов, интернов и студентов старших курсов медицинских вузов.

Утверждено и разрешено к изданию типографическим способом решением Ученого совета ЗКМУ имени Марата Оспанова (протокол заседания №10 (786) от «24» июня 2021г.)

**УДК 616.348-002:61:001.8(075.8)**

**ББК 54.133**

**© ЗКМУ им.М.Оспанова, Базаргалиев Е.Ш., 2021**

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ЧАСТ 1: Определение, диагностика, внекишечные проявления, ведение беременности, профилактика онкологических заболеваний, хирургическое лечение и лечение при нарушении функции илеоанального резервуара.....</b>	<b>5</b>
Раздел 1. Определение .....	5
Раздел 2. Классификация.....	6
Раздел 3. Диагностика и визуализация.....	12
Раздел 4. Гистопатология .....	25
Раздел 5. Внекишечные проявления.....	29
Раздел 6. Оппортунистические инфекции .....	35
Раздел 7. Фертильность .....	39
Раздел 8. Наблюдение по поводу колоректального рака при язвенном колите .....	42
Раздел 9. Хирургическое лечение .....	55
Раздел 10. Паучит.....	66
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>74</b>
<b>ЧАСТЬ 2: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ.....</b>	<b>132</b>
Раздел 11. Медикаментозное лечение язвенного колита в активной стадии .....	132
Раздел 12. Поддержание ремиссии .....	165
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>189</b>

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

ACE2	- Ангиотензинпревращающий фермент 2
ASCA	- Антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
АГА	- Американская гастроэнтерологическая ассоциация
БК	- Болезнь Крона
ВЗК	- Воспалительное заболевание кишечника
ЖКТ	- Желудочно-кишечный тракт
ЕССО	- Европейская организация по изучению болезни Крона и колита
КТ	- Компьютерная томография
КРР	- Колоректальный рак
МРХГ	- Магнитно-резонансная холангиография
МОИВЗК	- Международная организация по изучению воспалительных заболеваний кишечника
ПСХ	- Первичный склерозирующий холангит
СРБ	- С-реактивный белок
COVID-19	- Коронавирусная инфекция COVID-2019
ЯК	- Язвенный колит
SARS-CoV	- Коронавирус, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром
p-ANCA	- Антинейтрофильные цитоплазматические антитела

# **ЧАСТ 1: Определение, диагностика, внекишечные проявления, ведение беременности, профилактика онкологических заболеваний, хирургическое лечение и лечение при нарушении функции илеоанального резервуара.**

## **Раздел 1. Определение**

### **Введение**

Язвенный колит является неизлечимым заболеванием, возникающим в результате взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды, встречающимся преимущественно в развитых странах мира. Точная этиология данного заболевания неизвестна, поэтому на данный момент не существует медикаментозной терапии, способной полностью излечить больных язвенным колитом. В Европе прослеживается возрастание заболеваемости с востока на запад и с севера на юг. Однако, в последние годы наблюдается рост заболеваемости в южных и восточных странах [1, 20]. Терапевтическое воздействие не всегда избавляет пациентов от тяжелых симптомов и высокого риска инвалидности. Тем не менее, назначение терапии пациентам следует проводить на основе имеющейся на данный момент информации.

Несмотря на веские доказательства, полученные в ходе строго контролируемых рандомизированных исследований, жесткие и в какой-то степени «осторожные» критерии включения и исключения, соответствующие дизайну исследования, могут ограничить экстраполяцию таких доказательств на реальную клиническую практику.

### **Определение**

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое воспалительное заболевание, вызывающее непрерывный воспалительный процесс в слизистой оболочке толстого кишечника, как правило, без формирования гранулем по данным биопсии. ЯК поражает прямую кишку и различные участки толстого кишечника, характеризуется рецидивирующе-ремиттирующим течением [22, 23]. Неклассифицированное воспалительное заболевание кишечника (НВЗК) – термин, который используется в случаях когда невозможно однозначно дифференцировать ЯК от болезни Крона или других типов колита, несмотря на данные анамнеза, результаты эндоскопического исследования, гистопатологического исследования множественных биопсийных материалов слизистой оболочки и адекватного радиологического

исследования [23, 24]. Недифференцированный колит – термин, который используется для описания материала, полученного при колэктомии, при наличии признаков общих как для ЯК, так и для болезни Крона [24, 25]. Подробная информация, касающаяся определений, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [1,23,24,26-39].

## Раздел 2. Классификация

**Таблица 1 - Локализация ЯК [на основе материалов Silverbergetal].**

Термин	Распределение	Описание
E1	Проктит	Поражение ограничено областью прямой кишки (т.е. проксимальная граница поражения расположена дистальнее ректосигмоидного перехода)
E2	Левосторонний колит	Поражение ограничено частью толстой кишки, расположенной дистальнее селезеночного угла (аналогично «дистальному» колиту)
E3	Распространенный колит	Поражение распространяется проксимальнее селезеночного угла, вплоть до панколита

**Таблица 2 - Монреальская классификация активности ЯК [на основе материалов Silverberget al. [23] и Satsangiet al. [24]**

	S0 Ремиссия	S1 Легкая степень	S2 Умеренная степень	S3 Тяжелая степень
Количество дефекаций, р/сутки	Отсутствие клинических симптомов	< 4	> 4	> 6
Кровь в кале		Возможно наличие	Присутствует	Присутствует
Пульс		В норме	Признаки системной токсичности отсутствуют или минимальны	> 90 уд/мин
Температура				> 37,5°C
Гемоглобин				< 10.5 г/дл
СОЭ				> 30 мм/ч

**Таблица 3 - Активность ЯК (на основе материалов Truelove и Witts)**

	<b>Легкая степень</b>	<b>Умеренная степень (между легкой и тяжелой)</b>	<b>Тяжелая степень</b>
Кровянистый стул, р/сут	< 4	≥ 4 и более	≥ 6
Пульс	< 90 уд/мин	≤ 90 уд/мин	> 90 уд/мин
Температура	< 37,5°C	≤ 37,8°C	> 37,8°C
Гемоглобин	> 11.5 г/дл	≥ 10.5 г/дл	< 10.5 г/дл
СОЭ	< 20 мм/ч	≤ 30 мм/ч	> 30 мм/ч
СРБ	Норма	≤ 30 мг/л	> 30 мг/л

**Классификация по степени распространенности заболевания****Положение ЕССО 2А**

Степень распространенности заболевания влияет на методы лечения, назначение пероральной и/или топической терапии [уровень доказательности, EL 1], определяет начало и частоту динамического наблюдения [EL 2]. Она определяется максимальной макроскопической протяженностью поражения по данным колоноскопии, классифицируется как проктит, левосторонний колит и распространенный колит.

Степень распространенности воспаления также влияет на выбор способа ведения пациента и метода доставки лекарственных препаратов. Например, для лечения проктита и левостороннего колита в качестве терапии первой линии обычно назначают топическую терапию с применением суппозитория или клизм, в то время как для лечения распространенного колита назначают терапию пероральными препаратами (часто в сочетании с топической терапией). Степень распространенности колита влияет на риск развития дисплазии или колоректального рака (КРР) и, следовательно, на сроки и частоту проведения колоноскопического исследования [40-42].

Наибольшему риску развития КРР подвержены пациенты с распространенным колитом, в то время как у пациентов с проктитом уровень риска сопоставим с уровнем риска в общей популяции. Пациенты с левосторонним колитом (включая проктосигмоидит) относятся к группе промежуточного риска, однако уровень риска у таких пациентов приближается к уровню риска пациентов с распространенным колитом по мере увеличения продолжительности заболевания [43-46]. Поэтому пациентам с левосторонним и распространенным колитом, как правило,



рекомендуется регулярное колоноскопическое наблюдение, тогда как пациентам с проктитом такое наблюдение не требуется [46].

Следует отметить, что визуальная оценка изменений слизистой при колоноскопии может недооценивать степень распространенности заболевания по сравнению с гистологическим исследованием, а биопсия необходима для определения степени воспаления толстой кишки, обеспечивая прогностическую информацию и стратификацию риска для контроля за дисплазией [13,47-51]. У 20-50% взрослых пациентов с ЯК возможно проксимальное распространение проктита и левостороннего колита [52-54].

### **Классификация по тяжести заболевания**

#### **Положение ЕССО 2В**

Тяжесть заболевания влияет на методы лечения и способ введения лекарственных средств [EL 1]. Клинические индексы тяжести заболевания не были должным образом валидизированы, хотя клинические данные, результаты лабораторных, визуализирующих и эндоскопических исследований, включая патогистологическое, влияют на лечение пациентов [EL 2]. Ремиссия определяется как частота стула  $\leq 3$  р/сут, отсутствие крови в фекальных массах, неизменная слизистая оболочка при эндоскопическом исследовании [EL 5]. Отсутствие гистологических признаков острого воспалительного инфильтрата прогнозирует бессимптомное течение заболевания [EL 3].

#### **Активность и течение заболевания**

До начала лечения следует в обязательном порядке подтвердить наличие активного колита посредством гибкой сигмоидоскопии и биопсии, поскольку с их помощью могут быть обнаружены другие причины симптомов, имитирующих активное заболевание, такие как цитомегаловирусный (CMV) колит, выпадение слизистой оболочки прямой кишки, болезнь Крона, злокачественная опухоль или даже синдром раздраженного кишечника и геморроидальное кровотечение. Кроме того, всем пациентам с подозрением на активное заболевание для исключения энтеральной инфекции рекомендуется проведение микробиологического исследования образцов кала, в том числе на наличие токсина *Clostridiumdifficile*. Пациентам с указанием в анамнезе на поездки в регионы неблагоприятные по паразитарным инфекциям также следует проводить микроскопическое исследование кала, чтобы исключить паразитарные инфекции.

В популяционном исследовании, проведенном в Копенгагене, примерно 50% пациентов находились в клинической ремиссии на протяжении всего отдельно взятого года [55]. Тем не менее, у 90% имелась вероятность рецидива после 25 лет наблюдения.

Результаты оценки активности заболевания в первые два года после постановки диагноза показали повышенную вероятность (от 70% до 80%) пяти лет активного заболевания подряд. В норвежском исследовании, в котором принял участие 781 пациент, была отмечена обратная связь между моментом первого рецидива и общим количеством рецидивов за 10-летний период [56]. В исследовании IBSEN совокупная частота рецидивов в течение 10 лет составила 83%, при этом у пациентов старше 50 лет частота рецидивов была значительно ниже [28, 56]. В клинических исследованиях, целью которых является поддержание ремиссии у пациентов с клинической ремиссией на момент включения в исследование, частота клинических рецидивов у пациентов, получающих плацебо, в течение 6 месяцев варьировалась от 29% до 43%, а в течение 12 месяцев - от 38% до 76% [33,57,58]. В публикации по популяционному исследованию, проведенному в Копенгагене, описаны исходы у 1575 пациентов в течение первых 5 лет после постановки диагноза ЯК в период с 1962 по 2005 год [59]. За последний рассматриваемый период процент пациентов с вялотекущим ЯК (отсутствие обострений в течение первых 5 лет после постановки диагноза) составил 13%, у 74% пациентов наблюдался ЯК умеренной степени тяжести (два и более обострений в течение первых 5 лет после постановки диагноза, но не каждый год), и у 13% была выявлена агрессивная форма заболевания (обострения не реже одного раза в год в течение первых 5 лет после постановки диагноза).

Было установлено, что результаты микроскопических исследований также играют важную роль. У всех пациентов с бессимптомным ЯК при анализе биоптатов был обнаружен хронический воспалительный клеточный инфильтрат, и у двух третьих - нарушения архитектоники крипт; после 12 месяцев наблюдения рецидив произошел у 52% пациентов с острым воспалительным клеточным инфильтратом и у только 25% пациентов без инфильтрата ( $p = 0,02$ ). Кроме того, частота рецидивов была выше у лиц с абсцессами крипт, истончением и разрывами слизистой оболочки. Степень тяжести микроскопического воспаления кишечника также является фактором риска КРР у пациентов с длительным и распространенным ЯК.

## **Расчет индекса**

Подробная информация, касающаяся расчета индекса, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [32,33].

### **Клинические и лабораторные маркеры тяжести заболевания**

Среди объективных клинических признаков надежными предсказателями исхода являются кровавый стул, количество дефекаций, температура тела и частота сердечных сокращений. Были проведены обширные исследования эффективности лабораторных маркеров кишечного воспаления. Широко используемый индикатор повреждения тканей при воспалении С-реактивный белок (СРБ), относящийся к группе белков острой фазы, не так эффективен для оценки активности заболевания при ЯК, как при болезни Крона [61-63]. Исключения составляют острые тяжелые колиты, поскольку для таких случаев установлена норма концентрации СРБ как для взрослых, так и для детей. У пациентов, получающих парентеральные стероиды, повышенный уровень СРБ > 45 мг/л через 48-72 ч. после госпитализации в связи с тяжелым колитом и частота стула 3-8 раз в сутки свидетельствуют о высокой вероятности колэктомии<sup>64</sup>. Изучены такие маркеры, как повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), повышенный уровень прокальцитонина [65] в сыворотке крови и пониженный уровень альбумина, но их эффективность в диагностике была ниже С-реактивного белка [66]. К наиболее изученным фекальными маркерам воспаления толстого кишечника являются фекальный кальпротектин и лактоферрин, хотя другие маркеры, такие как эластаза и S100A12, также достаточно эффективны [67-71]. Фекальный кальпротектин имеет значение для диагностики и оценки тяжести заболевания (продемонстрирована высокая корреляция уровня данного маркера с индексами эндоскопической активности, развитием рецидива заболевания, ответом на лечение) [72-76]. Фекальный кальпротектин может быть использован в качестве предиктора рецидива у пациентов с неактивным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК). Повышение уровня кальпротектина вдвое связано с повышенным риском рецидива (относительный риск (ОР) 2,01; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,52 - 2,65). Следует отметить, что ни один из этих маркеров не является специфическим для ЯК, так как они в основном свидетельствуют об активном воспалении толстой кишки.

## **Ремиссия**

Как и в случае с активностью заболевания, стандартизованное определение ремиссии до сих пор отсутствует. Участники консенсуса пришли к соглашению, что лучше всего определять ремиссию как полное отсутствие клинических симптомов (частота стула  $\leq 3$  р/сутки без кровотечения) без выявления каких-либо изменений слизистой оболочки при эндоскопии [77].

## **Классификация по возрасту пациента при манифестации заболевания или по наличию сопутствующего первичного склерозирующего холангита**

### **Положение ЕССО 2С**

Классификация ЯК в зависимости от возраста пациента на момент его возникновения имеет очень большое значение [EL 2], так как раннее начало заболевания характеризуется менее благоприятным течением. Классификация с учетом наличия сопутствующего первичного склерозирующего холангита (ПСХ) тоже важна, поскольку наличие этой патологии подчеркивает важность колоноскопического наблюдения и увеличивает частоту его проведения [EL 2].

У молодых пациентов (до 40 лет) с ЯК, как правило, более агрессивное течение заболевания, и им чаще требуются иммуномодуляторы (ИМ) и хирургическое лечение по сравнению с пациентами, у которых ЯК диагностирован в более старшем возрасте. Результаты исследований показали, что все доступные в настоящее время методы лечения ЯК одинаково эффективны как для взрослых, так и для детей. Длительность заболевания также отражает вроятность развития КРР. У пациентов с диагностированным ЯК в детстве более высокий риск развития КРР. Наличие сопутствующего первичного склерозирующего холангита (ПСХ) имеет важное значение у пациентов с ЯК, поскольку также повышает риск возникновения КРР.

## **Применение молекулярных маркеров**

### **Положение ЕССО 2D**

Рутинное клиническое применение генетических или серологических молекулярных маркеров для классификации язвенного колита не рекомендуется [EL 2].

Подробная информация, касающаяся применения молекулярных маркеров, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [78-101].

### **Раздел 3. Диагностика и визуализация**

#### **Клинические проявления и факторы риска**

##### **Положение ЕССО 3А**

Клинические проявления язвенного колита зависят от степени распространенности и тяжести заболевания и включают кровавую диарею, ректальное кровотечение, тенезмы, urgentные позывы к дефекации, недержание кала. Характерны ночные дефекации и усталость. Увеличение частоты дефекаций, абдоминальная боль, анорексия, лихорадка свидетельствуют о тяжелом течении заболевания [EL 5].

#### **Клинические проявления язвенного колита**

Обычно ЯК впервые проявляется в позднем подростковом возрасте и у молодых взрослых, хотя данный диагноз может быть установлен в любом возрасте. В некоторых популяциях небольшой пик встречаемости наблюдался на пятом десятилетии жизни [102]. Язвенный колит одинаково часто поражает представителей обоих полов. Воспаление обычно начинается в прямой кишке и распространяется в проксимальном направлении, при этом поражение имеет непрерывный сливающийся концентрический характер и затрагивает область толстой кишки или всю поверхность слизистой оболочки. Проксимальная граница воспаления со временем может прогрессировать или регрессировать, но после регрессии заболевания распределение воспаления в период обострения имеет тенденцию совпадать с протяженностью при предыдущих эпизодах. Точка зрения о том, что ЯК представляет собой непрерывное воспаление, была поставлена под сомнение сообщениями об отсутствии поражения прямой кишки (чаще наблюдается при ПСХ) и наличием периаппендикулярного очагового воспаления [103].

Более 90% пациентов с активным ЯК сообщали о наличии ректального кровотечения. Сопутствующие симптомы обычно отражают степень повреждения слизистой оболочки и могут различаться в зависимости от протяженности заболевания [104-114]. Жидкий стул (или изменение консистенции стула в сторону более жидкого) в течение более 6 недель позволяет дифференцировать распространенный ЯК от большинства типов

инфекционной диареи [115]. Пациенты с активным ЯК часто жалуются на императивные позывы на дефекацию, тенезмы, выделение слизистого экссудата, ночные дефекации и спастическую абдоминальную боль. Напротив, пациенты с проктитом обычно жалуются на ректальное кровотечение, императивные позывы, тенезмы и (иногда) тяжелый запор [17,109]. Несмотря на то, что при ЯК могут развиваться простые свищи, наличие рецидивирующих или сложных периаанальных свищей всегда должно вызывать подозрение на болезнь Крона [116].

ЯК обычно развивается постепенно и часто симптомы присутствуют в течение недель или даже месяцев до момента обращения за медицинской помощью. Заболевание может проявляться в виде сильных приступов (примерно у 15%), сопровождающихся системными проявлениями, включающими снижение массы тела, лихорадку, тахикардию, тошноту и рвоту [27,117,118]. Примерно в 10-20% случаев картину могут дополнять ВКП, прежде всего аксиальная или периферическая артропатия, эписклерит и узловая эритема, которые у 10% пациентов предшествуют кишечным симптомам [7,119-132].

### **Факторы риска развития язвенного колита**

#### **Положение ЕССО 3В**

Отягощенный семейный анамнез в отношении язвенного колита или болезни Крона увеличивает риск развития язвенного колита [EL 2]. Перенесенная аппендэктомия по поводу подтвержденного аппендицита до достижения совершеннолетия и курение уменьшают риск и тяжесть ЯК [EL 3]. Отказ от курения может предрасполагать к развитию ЯК [EL 3].

Семейный анамнез, отягощенный ЯК, увеличивает риск развития ЯК у других членов семьи [133]. Риск возникновения ЯК наиболее высок у родственников пациентов с ЯК (а также болезнью Крона, но менее выражено) первой степени родства (коэффициент заболеваемости (КЗ): 4,08; 95% ДИ: 3,81-4,38), однако также повышен у родственников второй степени родства (КЗ: 1,85; 95% ДИ: 1,60-2,13) и у родственников третьей степени родства (КЗ: 1,51; 95% ДИ: 1,07-2,12) [134].

Курение табака защищает от развития ЯК [56,135,137] и снижает его тяжесть, но не улучшает естественное течение заболевания. Напротив, бывшие курильщики имеют на 70% больший риск развития заболевания, которое часто имеет большую протяженность и резистентность, чем у лиц, которые никогда не курили [139-140]. Курение может также предотвратить

развитие ПСХ или паучита, однако данные об этом эффекте противоречивы [142-144].

Также считается, что аппендэктомия, проведенная по поводу аппендицита или мезентериального лимфаденита в детском или подростковом возрасте, снижает риск возникновения ЯК в зрелом возрасте [102,145-150]. Защитный эффект аппендэктомии дополняет протективное действие курения, но не защищает от развития ПСХ [151]. Если аппендэктомия проводится после манифестации ЯК, ее эффект на течение заболевания менее очевиден (если вообще присутствует) и является предметом текущих исследований [152].

Применение неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), судя по всему, увеличивает риск обострения язвенного колита [56,139-141,153-157]. Напротив, предварительные данные открытого исследования и двойного слепого контролируемого исследования дают основание полагать, что кратковременное лечение селективными ингибиторами ЦОГ-2 является безопасным [156,158].

### **Анамнез, обследование, диагностика**

#### **Анамнез**

Основанием для подозрения на наличие у пациента ЯК служат клинические симптомы. При диагностике необходимо исключить инфекционный и лекарственный колит. Следует также проанализировать семейный анамнез и уточнить наличие ВКП.

#### **Обследование**

##### **Положение 3D ЕССО**

Объективный осмотр должен включать измерение пульса, артериального давления, температуры, роста и массы тела, а также пальпацию живота для определения вздутия и болезненности. При необходимости могут быть выполнены перианальный осмотр и пальцевое ректальное исследование. Физикальное обследование может быть малоинформативным у пациентов с заболеванием низкой/умеренной тяжести [EL 5].

Результаты физикального обследования зависят от степени распространенности и тяжести ЯК. При легкой или умеренной активности заболевания физикальные данные, как правило, скудные (без особенностей), за исключением крови при ректальном исследовании. У пациентов с тяжелой атакой может наблюдаться лихорадка, тахикардия, снижение массы тела,

чувствительность в области живота, вздутие живота или уменьшение кишечных шумов [7,159-164].

### Диагностика

#### Положение ЕССО 3С

Полный медицинский осмотр должен включать подробный опрос о возникновении симптомов и ректальных кровотечений, консистенции и частоте стула, urgentных позывах к дефекации, тенезмах, абдоминальной боли, недержании, ночной диарее, внекишечных проявлениях. Следует учесть недавние путешествия, возможный контакт с возбудителями инфекционных заболеваний, прием медикаментов (включая антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты), курение, сексуальное поведение, отягощенный семейный анамнез в отношении воспалительных заболеваний кишечника или колоректального рака, перенесенную ранее аппендэктомию [УД 5].

#### Положение ЕССО 3Е

«Золотого стандарта» диагностики язвенного в настоящее время не существует. Диагностика ЯК основывается на клинических данных, результатах лабораторных, визуализирующих, эндоскопических исследований, включая патогистологический анализ. Следует исключить инфекционный генез заболевания. Может понадобиться повторная эндоскопия с патогистологической оценкой промежутков, если будут оставаться диагностические сомнения [EL 5].

Естественное течение ЯК характеризуется эпизодами обострений (рецидивов) и периодами ремиссий. В 5% случаев заболевание носит постоянный непрерывный характер. Единичный острый приступ с последующей длительной ремиссией также наблюдается у 5% пациентов. В исследовании IBSEN у около 60% пациентов отмечалось стихание симптомов с течением времени. Течение заболевания (частота обострений) обычно определяется в первые 3 года и может быть непрерывным (отсутствие периодов ремиссии), часто рецидивирующим ( $\geq 2$  обострений в год) или нечасто рецидивирующим ( $\leq 1$  обострения в год). Согласно данным недавно проведенного исследования Erisom, процент пациентов с ЯК в ремиссии увеличился с 11% на момент постановки диагноза до 71% через 1 год последующего наблюдения. Это помогает быстро установить диагноз, степень распространенности поражения и тяжесть заболевания, так как это



влияет на выбор лечения и, возможно, на прогрессирование заболевания. Нецелесообразно ожидать, что диагноз может быть установлен только на основании гистопатологического исследования, однако нормальные биоптаты слизистой оболочки позволяют исключить активный ЯК как причину симптомов. У 10% пациентов диагноз может быть изменен на болезнь Крона или опровергнут в течение первых 5 лет с момента появления симптомов [166].

## Исследования и процедуры для подтверждения диагноза

### Первоначальные обследования

#### Положение ЕССО 3F

Первоначальные обследования должны включать: полный клинический анализ крови, электролитный профиль, печеночные и почечные пробы, определение железа, витамина D, С-реактивного белка, фекального кальпротектина [EL 5]. Следует провести оценку иммунного статуса [EL 5]. Необходимо исключить инфекционную диарею, вызванную *C. difficile* [EL 2]. Следует также выполнить эндоскопическое и гистологическое исследования.

Я с распространенным колитом через год после начала заболевания уровень СРБ > 10 мг/л прогнозирует высокий риск хирургического вмешательства [122,171]. Ни СРБ, ни СОЭ не обладают достаточной специфичностью для точной диагностики ЯК и инфекционных или других типов колита. Для исключения заболеваний, причиной которых являются распространенные патогенные микроорганизмы, необходимо провести микробиологический анализ образца кала на наличие токсина *C. difficile*. Необходимость дополнительных тестов, таких как исследование свежего теплого кала на амебы или другие паразиты, может быть обусловлена медицинским анамнезом. При диагностике следует провести эндоскопическое (гибкая сигмоидоскопия или колоноскопия) и гистологическое исследование. Кроме того, они также могут потребоваться для подтверждения рецидива заболевания (см. 3.2.3.).

### Микробиологическое исследование

#### Положение ЕССО 3G

Микробиологическое исследование рекомендуется пациентам с рецидивом колита. Оно включает тестирование на *C. difficile* и цитомегаловирусную инфекцию [EL 3].

В связи с тем, что госпитальное инфицирование *C. difficile* является важным вопросом здравоохранения и ассоциировано с повышением смертности и объема используемых ресурсов [172-177], рекомендуется проводить обследование пациентов на наличие данного токсина при каждом обострении заболевания. Кроме того, микробиологическое исследование кала следует проводить пациентам при рефрактерных или тяжелых обострениях [178-182].

При язвенном колите часто встречается реактивация цитомегаловируса (CMV), особенно (но не только) у иммуносупрессированных пациентов с тяжелым колитом [183-185]. Несмотря на то, что реактивация CMV может и не вызвать рецидив заболевания, CMV-инфекция может привести к развитию резистентного или тяжелого обострения. Наличие данной инфекции необходимо исключить у пациентов, у которых рецидив заболевания произошел во время терапии иммуносупрессорами. Оптимальный метод для выявления клинически значимой CMV-инфекции у пациентов с колитом пока не установлен, однако большинство экспертов сходятся во мнении, что для этого требуется проведение гистологического/иммуногистохимического исследования, а не анализ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющий определить наличие CMV в крови. Отдельные внутриядерные включения, соответствующие CMV-инфекции, выявляемые при гистологическом исследовании, необязательно свидетельствуют о клинически значимом инфекционном процессе. Однако, множественные внутриядерные включения обычно являются значимыми [186,188-196]. Более подробная информация, в том числе информация о методах лечения, приведена в Консенсусе ECCO по оппортунистическим инфекциям и в опубликованном обзоре [189].

### **Биомаркеры**

Среди серологических биомаркеров язвенного колита наиболее изученными являются перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (p-ANCA) и антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Как правило, p-ANCA обнаруживаются до 65% у пациентов с ЯК и менее чем у 10% пациентов с болезнью Крона [190,191]. Однако, их чувствительность недостаточно высока, поэтому их использование для диагностики ЯК и для выбора метода лечения нецелесообразно.

Было проведено исследование некоторых белков, высвобождаемых из нейтрофилов, в частности, кальпротектина, эластазы, лизоцима и

лактоферрина, которые оценивали с точки зрения применения в качестве фекальных маркеров кишечного воспаления при ВЗК [192-195]. В ходе исследований было установлено, что наиболее чувствительным биомаркером является фекальный кальпротектин [196].

В ходе ряда исследований была выявлена значимость кальпротектина при выборе пациентов для диагностического исследования, оценке тяжести заболевания (коррелирует с эндоскопическими индексами), диагностике рецидива и оценке ответа на терапию [72-75,197]. Однако, как и другие фекальные маркеры, кальпротектин не обладает достаточной специфичностью для определения типа воспаления; тем не менее, он является эффективным неинвазивным маркером воспаления, используемым при наблюдении за пациентами с ЯК [198,199]. Оценка уровня кальпротектина, которую можно провести на дому, позволяет быстро определить наличие кишечного воспаления, является надежной альтернативой иммуноферментному твердофазному анализу (ИФА) и представляет собой новый способ наблюдения за пациентами с помощью системы eHealth [200].

### **Оценка степени распространенности, тяжести и активности заболевания**

#### **Признаки прерывистого воспаления при язвенном колите**

#### **Отсутствие поражения прямой кишки и очаговое поражение слепой кишки**

Отсутствие макроскопического и микроскопического поражения прямой кишки до лечения наблюдалось у детей с ЯК [201-203]. У взрослых нормальная слизистая оболочка или очаговое воспаление прямой кишки, вероятнее всего, являются следствием топической терапии ЯК [204,205]. Очаговое воспаление слепой кишки, называемое «saecalpatch», наблюдается у пациентов с левосторонним колитом. При отсутствии макроскопического и микроскопического поражения прямой кишки и очаговом воспалении слепой кишки у пациентов с впервые диагностированным колитом дополнительно к илеоколоноскопии показано исследование тонкой кишки. Естественное течение заболевания у пациентов с очаговым правосторонним воспалением кишки, судя по всему, сходно с течением изолированного левостороннего ЯК.

#### **Сегментарное поражение аппендикса**

Вовлечение аппендикса в патологический процесс, в частности

сегментарное поражение аппендикса, наблюдается у 75% пациентов с ЯК [206]. При воспалении аппендикса, как правило, отмечается лучший ответ на терапию, а также более высокий риск паучита после наложения илеоанального резервуарного анастомоза [207-210].

Хотя оба этих факта требуют подтверждения, результаты недавно проведенного ретроспективного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с атипичной локализацией воспаления клиническое течение заболевания (ремиссии, частота рецидивов, степень распространения заболевания, частота проведения колэктомии и смертность) соответствовало наблюдаемому характеру заболевания у пациентов с типичной локализацией воспаления [211].

### **Ретроградный илеит**

Распространение макроскопического или гистологического воспаления от слепой кишки на терминальный отдел подвздошной кишки обозначается как «ретроградный илеит». Такой тип воспаления наблюдается у 20% пациентов с распространенным колитом. В редких случаях эрозии в подвздошной кишке могут образовываться у пациентов без вовлечения прямой кишки, что ставит под сомнение патогенетическую теорию возникновения ретроградного илеита вследствие заброса содержимого слепой кишки в подвздошную [212-214]. У пациентов с ретроградным илеитом предполагается более резистентное течение ЯК [213], при котором может наблюдаться повышенный риск возникновения новообразований толстой кишки, выявляемых при проктоколэктомии [215]. Тем не менее, по-видимому, это не взаимосвязано с нарушением функции резервуара [216]. Для дифференциальной диагностики ЯК и болезни Крона при макроскопическом ретроградном илеите следует рассмотреть необходимость проведения дополнительных визуализирующих исследований тонкой кишки.

### **Тонкая кишка**

Рутинное проведение радиологических исследований (пассаж бария, КТ-энтерография, МР-энтерография) или капсульной эндоскопии тонкой кишки (обзор дан в Консенсусе ЕССО по диагностике болезни Крона [217] и проведению эндоскопического исследования тонкой кишки) при ВЗК не рекомендуется. Но при наличии диагностических трудностей (отсутствие поражения прямой кишки, атипичные симптомы, макроскопический ретроградный илеит), в дополнение к колоноскопии целесообразно провести

расширенное диагностическое исследование тонкой кишки для исключения болезни Крона.

### **Индексы активности**

#### **Положение ЕССО 3Н**

Для определения клинической и/или эндоскопической активности язвенного колита разработаны специальные оценочные шкалы. Желательно введение простой клинической и/или эндоскопической системы оценки с целью повышения качества ухода за больными язвенным колитом и для улучшения стандартизированной IT-системы для воспалительных заболеваний кишечника [EL 5]. Незамедлительная госпитализация показана всем пациентам, соответствующим критериям тяжелого колита, для предупреждения принятия отсроченных решений, которые могли бы привести к увеличению периоперационной заболеваемости и смертности [EL 4].

Первая классификация тяжести ЯК была предложена Truelove и Witts в 1955 году. До сих пор эта классификация остается «золотым стандартом», позволяющим быстро выявить среди амбулаторных пациентов тех, кто нуждается в немедленной госпитализации и интенсивном лечении [218,219].

#### **Исследования при госпитализации по поводу острого тяжелого колита**

При госпитализации необходимо проводить следующие анализы: развернутый анализ крови, определение уровня маркеров воспаления (СРБ или СОЭ) и электролитов, печеночные пробы, а также микробиологический анализ образца кала, в том числе на содержание токсина *C. Difficile* [219].

Обзорную рентгенографию брюшной полости следует проводить не только для исключения дилатации толстой кишки (5,5 см), но также для оценки степени распространенности поражения и поиска признаков, являющихся предикторами ответа на лечение. Проксимальное распространение патологического процесса в целом коррелирует с дистальным распределением остаточных каловых масс; в 51 случае тяжелого колита степень распространенности поражения, определяемая на основании данного признака, была переоценена у 18% и недооценена у 8% пациентов. Наличие островков слизистой оболочки (мелкие циркулярные затемнения, представляющие собой остатки слизистой оболочки, окруженные язвами) или более 2 петель тонкой кишки, наполненных газом, ассоциировано с плохим ответом на лечение [220-221].

Гибкая сигмоидоскопия проводится для подтверждения диагноза тяжелого колита и исключить инфекцию, в частности CMV-инфекцию [183,184,222]. Если имеются серьезные основания подозревать, что ухудшение состояния может быть связано с CMV (как, например, в случае приема пациентом иммуномодуляторов и при наличии выраженной лихорадки), целесообразно выполнить экстренное гистопатологическое исследование. Результаты исследования можно получить через 4 часа. Подготовка кишечника к сигмоидоскопии с помощью фосфатных клизм считается безопасной [223]. У пациентов с острым тяжелым колитом, особенно у пациентов, проходящих терапию кортикостероидами, проведение тотальной колоноскопии не рекомендуется [224]. Оценку эндоскопических признаков тяжелого колита, к которым относится геморрагическая слизистая оболочка с глубокими язвенными дефектами, отслойка слизистой оболочки по краю этих изъязвлений [225,226] и колодцеобразные язвы, можно провести с помощью гибкой сигмоидоскопии.

### **Повторная оценка степени распространенности и тяжести заболевания**

#### **Положение ЕССО 31**

Эндоскопическая ремиссия – это хороший прогностический признак [EL 2]. Повторная эндоскопическая оценка необходима при рецидиве заболевания, стероидзависимом или стероидрефрактерном течении язвенного колита, оценке целесообразности проведения колэктомии [EL 5].

Несмотря на важность информации о локализации поражения для определения прогноза, риска развития рака и выбора терапии, целесообразность периодических повторных колоноскопий с целью повторной оценки заболевания никогда не изучалась. В ходе Норвежского популяционного когортного исследования было установлено, что заживление слизистой на фоне терапии в течение года ассоциировано с низким риском колэктомии в будущем (1,6% пациентов с заживлением слизистой по сравнению с 7% без него) [227]. Согласно данным другого исследования, у 40% пациентов, достигших эндоскопической ремиссии (определялась как отсутствие активного воспаления при эндоскопическом исследовании и при ректальной биопсии), бессимптомное течение сохранялось в течение 1 года наблюдения по сравнению с 18% пациентов, не достигших эндоскопической ремиссии [228]. В ходе стационарного

исследования на исходной когорте у пациентов с недавно диагностированным ЯК, которым была назначена кортикостероидная терапия, течение заболевания оценивали по клиническим (индекс Powell-Tuck) и эндоскопическим (индекс Baron) показателям через 3 и 6 месяцев после начала лечения, а затем каждые 6 месяцев. Результаты, полученные к третьему месяцу (ранний ответ), использовали для выявления пациентов с полным, частичным или нулевым ответом. Через 5 лет отмечались существенные различия между следующими показателями пациентов с полным и частичным ответом: частота госпитализаций, частота назначения иммуносупрессивной терапии и частота проведения колэктомии. Единственным фактором, связанным с неблагоприятным прогнозом и более агрессивным течением заболевания, являлось отсутствие признаков заживления слизистой оболочки [229]. В проспективном многоцентровом исследовании проводили анализ данных пациентов с активным ЯК легкой или умеренной степени, получавших терапию месалазином перорально или ректально. Установлено, что у пациентов с клинической ремиссией, сопровождавшейся менее тяжелыми эндоскопическими показателями (внешне нормальная слизистая оболочка с гиперемией и разрыхленностью легкой степени) с меньшей вероятностью случался рецидив в течение года по сравнению с пациентами, у которых имела место только клиническая ремиссия [230].

### **Эндоскопическое, ультразвуковое исследование, колонография Эндоскопические признаки**

#### **Положение ЕССО 3J**

Наиболее распространенными эндоскопическими признаками язвенного колита являются непрерывное, сливающееся поражение толстого кишечника с четкой демаркационной линией, ограничивающей воспаление или вовлечение в патологический процесс прямой кишки [УД 2]. Эндоскопическая тяжесть язвенного колита определяется рыхлостью слизистой оболочки, спонтанными кровотечениями и изъязвлениями [EL2].

Эндоскопические изменения обычно начинаются проксимальнее анального края и распространяются в проксимальном направлении. Распространение носит протяженный, непрерывный, концентрический характер. Граница между воспаленной и нормальной слизистой обычно четко видна и может появляться резко и составлять до нескольких миллиметров, особенно при дистальном поражении.

Существует большое число различных вариантов интерпретации активности заболевания при эндоскопическом исследовании [231]. Определяющими факторами эндоскопической тяжести являются такие признаки как зернистость слизистой оболочки, сосудистый рисунок, язвенные дефекты, ранимость и кровоточивость. Для определения степени кровоточивости и ранимости применяют шкалу Мейо, которую часто используют в клинических испытаниях (см. табл. 4.). Оценка эндоскопического индекса активности язвенного колита (UCEIS) осуществляется на основании сосудистого рисунка, кровоточивости и изъязвления слизистой оболочки. Каждый из этих признаков имеет 3 или 4 уровня тяжести [231]. Это первый стандартизованный эндоскопический индекс активности ЯК. Итоговое значение индекса UCEIS представляет собой сумму всех трех оцениваемых показателей в наиболее пораженной области толстой кишки, видимой при сигмоидоскопии [231]. Несмотря на то, что исходная версия индекса UCEIS подразумевала 1 балл для нормального показателя оцениваемого параметра, было принято решение изменить нумерацию и нормальному показателю присваивать значение 0, чтобы простая сумма индекса находилась в диапазоне от 0 до 8233.

**Таблица 4.- Шкала Мейо для оценки тяжести язвенного колита, более подробная информация представлена на сайте [www.gastrojournal.org](http://www.gastrojournal.org).**

<b>Индекс Мейо</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Частота стула	Норма	1-2р/сутки >нормы	3-4 р/сутки >нормы	5 р/сутки >нормы
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Легкая ранимость	Умеренная ранимость	Спонтанное кровотечение
Общая оценка состояния пациента врачом	Норма	Легкая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень

Эндоскопическими признаками слабого воспаления являются эритема, зернистость слизистой и мелкоточечные кровоизлияния и по крайней мере частичная потеря видимого сосудистого рисунка. Умеренно активный колит характеризуется полной потерей сосудистого рисунка, наличием сливных геморрагий и эрозий, часто с зернистостью и ранимостью слизистых (появлением кровоточивости при легком прикосновении эндоскопа). Для



тяжелого колита характерны спонтанные кровотечения и наличие изъязвлений слизистой [103,231,233-235], (см. табл. 3.1. в Dignassetal.). В отличие от болезни Крона, при тяжелом ЯК язвы всегда окружены воспаленной слизистой оболочкой. Наличие глубоких изъязвлений является плохим прогностическим признаком [234]. При длительно текущем заболевании атрофия слизистой оболочки может привести к потере гаустрации, сужению просвета и развитию воспалительных полипов [236]. Поэтому значение «заживления слизистой» при ЯК являлось предметом детального обзора [237].

### **Капсульная эндоскопия толстой кишки**

Подробная информация [238], касающаяся капсульной эндоскопии толстой кишки, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные».

### **Ультразвуковое исследование органов брюшной полости**

Подробная информация, касающаяся проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [239-244].

### **Стеноз толстого кишечника при язвенном колите**

#### **Положение ЕССО ЗК**

Если на фоне язвенного колита развивается стеноз кишечника, следует провести множественную эндоскопическую биопсию для исключения карциномы с последующей оценкой данных мультидисциплинарной командой. Необходимо выполнить КТ-колонографию, если невозможно получить материал для биопсии или имеющаяся стриктура непроходима [EL 5].

При длительно текущем ЯК наличие стриктуры толстой кишки свидетельствует о повышенном риске возникновения КРР, что говорит о необходимости тщательного гистологического исследования [245]. Наличие дисплазии подтверждает второй патологоанатом (это наиболее важный аспект в диагностике дисплазии), после чего члены мультидисциплинарной команды проводят обсуждение метода лечения. Если проведение полной колоноскопии невозможно ввиду непроходимости стриктуры, необходимо

выполнить КТ-колонографию для оценки состояния слизистой оболочки проксимальнее стриктуры и исключения внекишечной патологии [246].

#### **Раздел 4. Гистопатология**

##### **Общие положения**

Гистологическое исследование проводится для диагностики, определения активности и выявления интраэпителиальной неоплазии (дисплазии) и рака. В следующем разделе представлены выдержки из рекомендаций ЕССО по проведению гистопатологических исследований, дополненные актуальной информацией.

##### **Микроскопические признаки**

ЯК - это хронический воспалительный процесс, ограниченный слизистой оболочкой. Оценка большого количества микроскопических характеристик (признаков) показала, что их можно разделить на четыре основные категории: структура слизистой оболочки, клеточность собственной пластинки слизистой оболочки кишечника, инфильтрация нейтрофильными гранулоцитами и аномалии эпителия [14,169,247].

Дополнительная информация, касающаяся микроскопических характеристик, входящих в четыре основные категории, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [14,169,247,254].

##### **Положение ЕССО 4А**

Для точной диагностики язвенного колита следует получить как минимум по два образца биопсии из пяти (не менее) участков толстого кишечника (включая прямую кишку) и подвздошной кишки [EL 2].

##### **Положение ЕССО 4В**

Образцы для биопсии необходимо отправлять на оценку с приложением клинической информации, включая эндоскопические данные, длительность заболевания, терапию, проводимую в настоящее время. Образцы следует незамедлительно фиксировать посредством погружения в буферный формалин или эквивалентный раствор перед транспортировкой [EL 5].

## **Микроскопические признаки – оценка диагноза**

### **Начальная стадия заболевания**

Не все микроскопические характеристики, выявляемые при ЯК, наблюдаются на ранней стадии заболевания. Только у около 20% пациентов наблюдается деформация крипт в течение 2 недель после появления первых симптомов колита. Таким образом, дифференцирование ЯК от инфекционного колита (острого самоизлечивающегося колита), при котором, как правило, сохраняется архитектура крипт и присутствует острое воспаление, является главной проблемой.

#### **Положение ЕССО 4С**

Базальный плазмоцитоз является наиболее ранним диагностическим признаком, имеющим высокое прогностическое значение в диагностике язвенного колита [УД 3]. Сохранность архитектуры крипт и отсутствие трансмурального воспалительного клеточного инфильтрата не исключают ранние стадии язвенного колита. Повторные биопсии - спустя небольшой временной промежуток могут помочь в дифференциальной диагностике и установлении окончательного диагноза, поскольку позволят получить дополнительные данные [EL 5].

Фокальный или диффузный базальный плазмоцитоз признан наиболее ранним признаком ЯК с наивысшей прогностической значимостью при диагностике. Он может быть обнаружен у 38% пациентов в течение 2 недель с момента появления симптомов. В течение этого периода характер распространения базального плазмоцитоза является очаговым, но со временем может стать диффузным [250]. Широко распространенное нарушение строения слизистой оболочки или архитектуры крипт, атрофия слизистой оболочки и неровная или виллезная поверхность слизистой оболочки появляются позже в процессе развития заболевания (4 недели и более).

### **Подтвержденное заболевание**

#### **Положение ЕССО 4D**

Микроскопический диагноз язвенный колит основывается на обширном нарушении архитектуры крипт, атрофии слизистой оболочки, диффузном трансмуральном воспалительном инфильтрате с базальным плазмоцитозом, активным воспалением, вызывающим криптит и абсцессы крипт [EL 2].

Точное число признаков, необходимых для постановки диагноза ЯК, не установлено. Корректный диагноз ЯК удастся поставить приблизительно в 75% случаев, когда имеют место два или три из четырех признаков, выраженное нарушение архитектоники крипт, выраженное снижение плотности крипт, неровность поверхности, выраженное диффузное трансмукозальное воспаление, в отсутствии истинных гранулем [251,255].

#### **Положение ЕССО 4Е**

Уменьшение интенсивности воспаления от дистальных к проксимальным отделам кишечника подтверждает диагноз язвенный колит [ЕL 5]. Лечение может изменить классическое распределение воспалительного паттерна. Знание этих нюансов, связанных с лечением, необходимо для оценки биоптатов пациентов, получающих терапию, чтобы предотвратить постановку неверного диагноза [ЕL 3].

Распределение воспаления вдоль кишки со снижением интенсивности воспаления от дистальных к проксимальным отделам свидетельствует о наличии ЯК (у нелеченных больных). Граница между воспаленной и нормальной слизистой обычно четко видна.

Тем не менее, может наблюдаться нетипичная локализация поражения.

При длительном заболевании степень поражения кишечника снижается в процессе естественного течения заболевания или после эффективной терапии. При проведении гистологического анализа могут наблюдаться нетипичные особенности, такие как очаговое воспаление и/или отсутствие поражения прямой кишки [204,248,256]. Знание этих морфологических особенностей необходимо, чтобы предотвратить постановку неверного диагноза, в частности, болезни Крона.

#### **Положение ЕССО 4F**

При бессимптомном течении заболевания слизистая оболочка кишечника может иметь характерные особенности, свидетельствующие о нарушении архитектоники и восстановлении, в том числе исчезновение базального плазмозитоза и увеличение трансмукозальной клеточности. Активное воспаление, как правило, не наблюдается [ЕL 3].

Бессимптомное (или клинически неактивное) заболевание характеризуется отсутствием активного воспаления, т.е. нейтрофилов в слизистой оболочки, при этом могут сохраняться признаки, связанные с

хроническим повреждением, такие как нарушение архитектоники и атрофия крипт, а также панетовская метаплазия [14,169,257]. Гистологическое заживление слизистой оболочки означает восстановление нормальной архитектоники крипт и отсутствие воспалительного инфильтрата. Тем не менее, на слизистой оболочке все еще могут присутствовать некоторые признаки повреждения, такие как уменьшение плотности крипт с разветвлением и атрофия («укорочение») крипт. Снижение регенерации эпителия, как правило, препятствует истощению муцина, т.е. восстанавливает содержание муцина в эпителиальных клетках.

### **Микроскопические признаки – активность заболевания**

#### **Положение ECCO 4G**

Гистологическое заживление отличается от эндоскопического восстановления слизистой оболочки. Гистологически воспаление может сохраняться при эндоскопически бессимптомном течении заболевания, что ассоциировано с неблагоприятными исходами [EL 2].

На фоне лечения наблюдается исчезновение воспаления слизистой оболочки, поэтому биопсия также используется для разграничения между неактивным и активным заболеванием и для установления различных степеней активности. Для оценки активности заболевания, в частности в клинических испытаниях, были предложены балльные системы [60,257-261]. Стандарного определения гистологической ремиссии или «гистологического заживления слизистой оболочки» не существует [257]. В связи с этим патологическую ремиссию интерпретируют по-разному: от наличия остаточного воспаления с сохранением нарушенной архитектоники крипт до нормализации слизистой оболочки кишечника.

Несколько гистологических признаков, таких как инфильтрация нейтрофилами эпителия, сохранение выраженной трансмукозальной клеточной инфильтрации собственной пластинки с базальным плазмодцитозом и/или присутствие базальных лимфоидных скоплений или большого количества эозинофилов, относятся к факторам риска рецидива [14,262-267]. Потенциальное значение гистопатологии в прогнозировании рецидива и обеспечении адекватного контроля за воспалением влияет на тактику ведения пациента [51,268].

Гистологическое заживление отличается от эндоскопического восстановления слизистой оболочки. В ряде исследований было установлено, что гистологический анализ является более чувствительным, а

микроскопический анализ позволяет выявить наличие более тяжелого заболевания, чем эндоскопическая диагностика [266,269-271]. Показатели гистологической и эндоскопической активности тесно коррелируют при тяжелом и неактивном заболевании, однако, при классификации болезни легкой степени часто возникают трудности [270]. Значимость гистопатологии как (первичного или вторичного) метода подтверждения активности заболевания в клинических испытаниях терапии ЯК часто недооценивается [257,272,273].

### **Микроскопические признаки – верхние отделы желудочно-кишечного тракта**

У детей и подростков, которым поставлен диагноз ЯК, может наблюдаться неспецифический гастрит и гастрит с очаговым воспалением от легкой до умеренной степени тяжести [255,274-279].

## **Раздел 5. Внекишечные проявления**

В следующем разделе представлены выдержки из рекомендаций ЕССО по ВКП и анемии, дополненные актуальной информацией.

### **Анемия**

Анемия часто встречается при ЯК и наблюдается у 21% пациентов [280].

**Таблица 5.1. Простая схема оценки потребности в железе [по Dignasset al.]**

<b>Гемоглобин, г/дл</b>	<b>Масса тела &lt; 70 кг</b>	<b>Масса тела ≥70 кг</b>
10–12 (женщины)	1000 мг	1500 мг
10–13 (мужчины)		
7–10	1500 мг	2000 мг

### **Диагностика анемии**

#### **Положение ЕССО 5А [положение 1D по Dignasset al.]**

Диагностические критерии дефицита железа зависят от активности воспалительного процесса. У пациентов, не имеющих клинических, эндоскопических или биохимических признаков активности заболевания, содержание ферритина в сыворотке крови < 30 мкг/л является соответствующим критерием [EL 2]. При наличии воспаления сывороточный уровень ферритина вплоть до 100 мкг/л может соответствовать дефициту железа [EL 4].

**Положение ЕССО 5В [положение 1Е по Dignasset al.]**

При наличии биохимических или клинических признаков воспаления диагностические критерии анемии хронического заболевания, следующие: сывороточный ферритин > 100 мкг/л, насыщение трансферрина < 20%. Если уровень сывороточного ферритина находится в диапазоне 30-100 мкг/л, вероятно, сочетание истинного дефицита железа с анемией хронического заболевания [EL 2].

Наиболее распространенными формами анемии при ЯК являются железодефицитная анемия (ЖДА), анемия хронического заболевания, а также сочетание и того и другого [281,282]. Следует также помнить о возможном дефиците витамина В-12 или фолиевой кислоты, а также об анемии лекарственного генеза, несмотря на то, что эти виды анемии и встречаются достаточно редко [283]. Анемия, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, констатируется при снижении концентрации гемоглобина в крови до < 12 г/дл (120 г/л) у женщин и < 13 г/дл (130 г/л) у мужчин [15,284]. Все пациенты с ПС должны быть обследованы на наличие анемии, и это обследование должно включать общий анализ крови, уровень ферритина в сыворотке крови и уровень СРБ.

Наличие анемии определяется на основании следующих показателей: ширина распределения эритроцитов (RDW), средний объем эритроцита (MCV), количество ретикулоцитов, общий анализ крови (ОАК), содержание ферритина, коэффициент насыщения трансферрина железом и уровень СРБ. Как при ЖДА, так и при воспалении наблюдается низкое насыщение трансферрина железом. Уровень рецепторов трансферрина в плазме повышается при дефиците железа и не изменяется при воспалении [285]. Если причина анемии не установлена, необходимо провести дополнительные лабораторные исследования, включающие анализ на содержание витамина В-12, фолиевой кислоты, гаптоглобина и лактатдегидрогеназы (см. положение 1С по Dignassetal.) [286, 287].

**Лечение анемии, развившейся на фоне язвенного колита****Положение ЕССО 5С [положение 2А по Dignasset al.]**

Прием железа рекомендуется всем больным язвенным колитом при обнаружении железодефицитной анемии [EL 1]

Подробная информация, касающаяся восполняющего введения железа, витамина В-12 и фолатов, а также переливания крови, содержится в

«Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [15,280,281,288,296].

### **Артропатия**

Вторым по распространенности ВКП при ЯК, наблюдаемым примерно у 20% всех пациентов, является поражение суставов [297]. Выделяют два типа артрита: аксиальный (осевой) и периферический [298].

### **Периферическая артропатия**

#### **Положение ЕССО 5D [положение 2D по Harbordet al.]**

Диагноз периферической артропатии и/или энтезита, ассоциированного с язвенным колитом, основывается на выявлении признаков воспаления и исключении других специфических форм артрита [EL 3].

Предложенная классификация типов периферической артропатии пока не применяется повсеместно [298]. Для периферической артропатии 1-го типа (олигоартрит), при котором поражается менее 5 крупных суставов, характерно острое начало, ассиметричное поражение, связанное с активностью заболевания кишечника, мигрирующий характер. При периферической артропатии 2-го типа (полиартрит) поражается 5 и более мелких суставов, при этом наблюдается симметричное поражение, не связанное с активностью ЯК. Продолжительность такого артрита может составлять от нескольких месяцев до нескольких лет.

### **Аксиальная (осевая) артропатия**

#### **Положение ЕССО 5E [положение 2B по Harbordet al.]**

Диагноз аксиального спондилоартрита основывается на клинических проявлениях боли воспалительного характера в поясничной области в сочетании с магнитно-резонансными или рентгенологическими признаками сакроилеита [EL 2].

К аксиальной артропатии относятся сакроилеит и спондилит [299-301]. Диагноз анкилозирующего спондилита (АС) ставится по модифицированным Римским критериям [302]. Действующим «золотым стандартом» является магнитная резонансная томография, поскольку она позволяет выявить воспаление до повреждения костной ткани с помощью обычной рентгенографии [303,304].



### **Лечение артропатии, связанной с язвенным колитом**

Целью лечения артрита, связанного с ЯК, является снижение воспаления, облегчение боли и профилактика инвалидности. До сих пор не проводилось проспективных контролируемых исследований с участием пациентов с ВЗК [305-308]. При артрите 1-го типа терапия причинного ЯК обычно эффективно купирует симптомы в течение нескольких недель. Симптоматический эффект оказывает терапия сульфасалазином, отдых и физиотерапия. Пациентам с артритом 2-го типа для купирования симптомов обычно требуются НПВП или системные кортикостероиды. При аксиальной артропатии методы лечения следует обсудить с ревматологом. Установлено, что сульфасалазин, метотрексат и азатиоприн неэффективны при АС с аксиальным поражением [309]. У пациентов с активным АС, резистентным к НПВП, или у лиц с непереносимостью этой терапии, рекомендуется проведение анти-ФНО-терапии. На настоящий момент считается, что инфликсимаб (IFX), адалимумаб и голимумаб эффективны и безопасны при АС [15,303,310-318]. Американская коллегия ревматологов и Экспертный совет по спондилоартритам не дают рекомендаций относительно того, какой НПВП предпочтительнее использовать для снижения риска ухудшения первопричинного ВЗК. При этом целесообразным считается назначение моноклональных антител к ФНО (но не этанерцепта) [319].

### **Нарушение метаболизма костной ткани**

Диагноз остеопороза наиболее точно устанавливается методом денситометрии костной ткани (Т-критерий  $< -2,5$ ). Данное исследование должно проводиться у всех пациентов с непрерывно активным ЯК, получающих неоднократные курсы кортикостероидов, а также у пациентов с длительным анамнезом заболевания. При снижении Т-критерия  $< 1,5$  рекомендуется назначать терапию препаратами кальция (500-100 мг/сутки) и витамином D (800-1000 МЕ/сутки) (см. положения 3А - 3С по Harbord et al.). Пациенты, проходящие системную терапию кортикостероидами, в качестве профилактики должны получать препараты кальция и витамин D.

Женщинам в постменопаузе, а также пациентам со случаями спонтанного перелома в анамнезе требуется регулярный прием бисфосфонатов или другие виды терапии для профилактики переломов (см. положения 3В и 3D по Harbord et al.).

## Кожные проявления

### Узловатая эритема

#### **Положение ЕССО 5F [положение 6A по Harbordet al.]**

Диагноз узловатой эритемы основывается на клинической картине. В атипичных случаях может понадобиться биопсия кожи [EL 3]. Лечение, как правило, соответствует терапии язвенного колита. В тяжелых случаях необходимы системные стероиды [EL 4]. При рецидивирующих и резистентных формах назначаются иммуномодуляторы или препараты, воздействующие на фактор некроза опухоли (анти-ФНО) [EL 4].

Как правило, узловатая эритема поражает разгибательные поверхности нижних конечностей (обычно переднюю поверхность голей) и характеризуется симметричным поражением [320]. Поскольку активность узловатой эритемы тесно связана с активностью основного заболевания, ее лечение заключается в купировании атаки первопричинного ЯК. Как правило, для этого применяются системные кортикостероиды. При резистентности или при частых обострениях возможно проведение иммуномодуляционной терапии или терапии анти-ФНО-препаратами [321,322].

### Гангренозная пиодермия

#### **Положение ЕССО 5G [положение 6B по Harbordetal.]**

При гангренозной пиодермии могут назначаться системные стероиды [EL 4], инфликсимаб [EL1] или адалимумаб [EL 3], топические или пероральные ингибиторы кальциневрина [EL4].

Развитию поражения часто предшествует локальная травма, а патогенез включает феномен патергии [323]. Наиболее часто поражения наблюдаются на передней поверхности голени и коже, окружающей стому. Наличие связи между гангренозной пиодермией и активностью заболевания до сих пор четко не установлено [324]. В качестве терапии первой линии применяются кортикостероиды (местные и/или системные) [325-327]. В ряде случаев при применении IFX и адалимумаба наблюдались благоприятные исходы, поэтому при отсутствии быстрого ответа на кортикостероиды следует рассмотреть возможность назначения анти-ФНО-терапии. В качестве альтернативы можно использовать местные или пероральные ингибиторы кальциневрина, однако перед их назначением рекомендуется проконсультироваться с дерматологом [328,329].

Информация, касающаяся синдрома Свита и воспаления кожи, развившегося на фоне приема анти-ФНО-препаратов, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [7,320,330,341].

### **Поражения глаз**

Течение эписклерита связано с активностью ЯК. Он может купироваться самостоятельно, но обычно отвечает на терапию местными стероидами или НПВП, назначаемых одновременно с препаратами для лечения первопричинного ЯК [342]. При простом эписклерите консультация офтальмолога не требуется, поскольку такой тип эписклерита может быть самоизлечивающимся. Увеит встречается реже, но имеет потенциально более тяжелые последствия. На фоне ЯК часто возникает двусторонний увеит, который развивается постепенно и сохраняется длительное время [342]. В связи с риском потери зрения необходима неотложная консультация офтальмолога. Лечение, как правило, заключается в назначении местных и системных стероидов или НПВП [342]. Иммуносупрессоры и анти-ФНО-препараты, как было показано, эффективны в резистентных случаях (см. положения 4А и В по Harbord et al.).

### **Заболевания печени и желчевыводящих путей**

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) представляет наиболее значимое заболевание печени и желчевыводящих путей, наблюдаемое у пациентов с ЯК [343]. У таких пациентов также часто встречаются перихолангит, стеатоз, хронический гепатит, цирроз и желчекаменная болезнь. Кроме того, многие из препаратов, применяемые для лечения ЯК обладают гепатотоксичностью. Наличие ПСХ является фактором высокого риска холангиокарциномы и рака толстой кишки [344]. У пациентов с подозрением на ПСХ рекомендуется проведение магнитно-резонансной холангиографии (МРХГ), позволяющей получить высококачественные изображения. Если патологические изменения при МРХГ не обнаружены, и имеется подозрение на ПСХ малых протоков, следует рассмотреть возможность проведения биопсии печени (см. положения 7А - 7С по Harbord et al.).

Установлено, что урсодезоксихолевая кислота способствует повышению уровня ферментов печени и снижает риск возникновения КРР при ПСХ, увеличивает время до трансплантации печени, развития

холангиокарциномы или смерти [345-347]. В то же время, лечение высокими дозами урсодиола (> 20 мг/кг/сутки) не рекомендуется ввиду высокого риска ухудшения исхода заболевания [348]. Одним из эффективных методов, используемых при ведении доминантных стриктур желчных протоков, остается эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХГ). При тяжелом поражении с печеночной недостаточностью единственным методом лечения является трансплантация печени (см. положения 7D - 7F по Harbordet al.) [349]. У пациентов с ЯК с момента постановки диагноза ПСХ обязательным является проведение скрининговой колоноскопии периодичностью в один или два года (см. положение 7G по Harbordet al.7 и 13E по Anneset al.13).

Информация, касающаяся панкреатита, венозной тромбоэмболии и легочно-сердечных заболеваний, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [7,126,350,361].

## Раздел 6. Оппортунистические инфекции

### Определения и факторы риска

#### Положение ЕССО 6А [положение 2В по Rahieret al.]

Больные язвенным колитом подвержены риску развития оппортунистических инфекций, в том числе пациенты, получающие иммуномодуляторы [EL 1], особенно в сочетании с другими препаратами [EL 3], а также пациенты с синдромом недостаточности питания (мальнутрицией) [EL 5]. Следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний, отягощенный анамнез в отношении тяжелых инфекционных заболеваний. Возраст является независимым фактором риска развития оппортунистических инфекций [EL 3].

Согласно классификации Центра по контролю и профилактике заболеваний, причины развития оппортунистических инфекций (ОИ) могут быть следующими [362]: 1) тяжелая иммуносупрессия; 2) ВИЧ-инфекция; 3) иммунодефицит. ОИ определяются как прогрессирующие инфекции, вызванные возбудителями, которые не вызывают заболевания у человека с нормальным иммунитетом [363]. Предрасполагающими факторами развития ОИ могут быть как внешние факторы (лечение, внешнее воздействие), так и исходные (возраст, сопутствующее заболевание, недоедание). У пациентов ЯК, как правило, не наблюдается ослабление иммунитета, однако иммунная

реакция может снизиться на фоне терапии ЯК (см. положение 2А по Rahieret al.). При ЯК пожилой возраст является независимым фактором риска возникновения ОИ и нежелательных явлений, связанных с ОИ [364,365]. Кортикостероиды повышают риск развития ОИ (при приеме преднизолона в дозе >20 мг/сутки в течение более 2 недель) [366,367]. Все иммуномодуляторы (ИМ), используемые для лечения ВЗК, увеличивают риск ОИ, а одновременное применение нескольких ИМ может привести к увеличению риска более чем в 14 раз [368]. Величина этого риска не зависит от дозы и типа ИМ369, но может быть связана с возрастом пациента [366,370-372]. Монотерапия анти-ФНО-препаратами увеличивает вероятность развития ОИ (особенно туберкулеза) в два раза [373]. При этом, согласно имеющимся данным, применение антител к интегрину не повышает риск ОИ [374].

### **Вирусные возбудители болезни Вирус гепатита С (HCV), В (HBV) и ВИЧ**

#### **Положение ЕССО 6В [положение 3В по Rahieret al.]**

Всех больных язвенным колитом следует обследовать на HBV (HBsAg, анти-HBAb, анти-HBcAb) при установлении диагноза. У HBsAg-положительных пациентов также следует определить уровень виремии (HBV-ДНК) [EL 2].

#### **Положение ЕССО 6D [положение 3D по Rahieret al.]**

Перед, во время и на протяжении последних 12 месяцев после завершения терапии иммуномодуляторами HBsAg-положительным пациентам следует назначать сильные противовирусные препараты (нуклеозиды/аналоги нуклеозидов с высоким уровнем к резистентности) вне зависимости от уровня виремии с целью предупреждения обострения гепатита В [EL 2].

#### **Положение ЕССО 6Е [на основании положения 3Е по Rahieret al.]**

Реактивация скрытой HBV-инфекции редко происходит при проведении иммуносупрессивной терапии, используемой для лечения язвенного колита [EL 2]. Виремию (HBV-ДНК) следует оценивать каждые 2-3 месяца, но проведение противовирусной терапии не рекомендуется до тех пор, пока уровень HBV-ДНК ниже порога определения [EL 5].

**Положение ЕССО 6С [положение 3С по Rahieret al.]**

HBV-вакцинация рекомендуется при HBV анти-HBcAb-серонегативным больным с язвенным колитом [EL 5]. Эффективность вакцинации против гепатита В снижается при воспалительных заболеваниях кишечника, что обусловлено, вероятно, самим заболеванием и приемом анти-ФНО препаратов. Анти-HBs-ответ следует определять после проведения вакцинации. Для обеспечения необходимой защиты могут потребоваться высокие дозы иммунизирующего антигена [EL 4]. Следует контролировать уровень HBs-антител у пациентов из группы риска [EL 5].

Учитывая повышенный риск ОИ при приеме ИМ, пациентам с ЯК рекомендуется проходить тестирование на ВИЧ. Наличие антител к ВИЧ не является абсолютным противопоказанием для приема ИМ (см. положение 3F по Rahieret al.11) [375-377]. Пациенты с ЯК также должны пройти тестирование на HCV-Ab и, если результат положительный, то его следует подтвердить с помощью анализа на HCV-РНК. ИМ сами по себе не усугубляют HCV-инфекцию, если у пациента отсутствует сопутствующая инфекция, развившаяся на фоне HBV или ВИЧ [378], однако их применение может усилить гепатотоксичность препаратов у пациентов с HCV-Ab. Информация, касающаяся цитомегаловируса, вируса простого герпеса, вируса ветряной оспы, вируса Эпштейна-Барр, вируса папилломы человека и вируса гриппа, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные».

**Паразиты и грибы**

Дополнительная информация, касающаяся паразитов и грибов, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [11,185,357,379-400].

**Палочка Коха (*Mycobacterium tuberculosis*)****Положение ЕССО 6F [положение 6А по Rahieret al.]**

Вероятность реактивации латентного туберкулеза у пациентов, получающих анти-ФНО, возрастает; заболевание протекает более тяжело, чем в обычной популяции [EL 2]. Латентный туберкулез следует диагностировать, основываясь на данных анамнеза, результатах рентгенологического исследования органов грудной клетки, кожных

туберкулиновых проб, анализа высвобождения гамма-интерферона в соответствии с локализацией заболевания и национальными рекомендациями. Скрининг рекомендован при диагностике язвенного колита и всегда проводится перед назначением анти-ФНО терапии [EL 5]. Анализ высвобождения гамма-интерферона, вероятно, дополняет кожные туберкулиновые пробы и является более предпочтительным у лиц, иммунизированных вакциной БЦЖ [EL 1].

Пациенты, получающие лечение анти-ФНО-препаратами, подвержены более высокому риску реактивации латентного туберкулеза, причем у таких пациентов степень его тяжести обычно выше, чем у пациентов, не проходящих анти-ФНО-терапию [401-403]. Пациенты с латентным туберкулезом должны пройти противотуберкулезную терапию до начала приема анти-ФНО-препаратов. У пациентов с активным ЯК и латентным туберкулезом анти-ФНО-терапию следует проводить только через 3 недели противотуберкулезной химиотерапии (см. положение 6В по Rahieret al.) [404,405]. При активном туберкулезе необходимо начать противотуберкулезную терапию и прекратить прием анти-ФНО-препаратов не менее чем на 2 месяца (см. положение 6С по Rahieretal) [404,405].

### **Бактериальные возбудители болезни**

Перед началом терапии ИМ пациентам с ЯК рекомендуется пройти вакцинацию против пневмококковой инфекции (по возможности, за 2 недели до начала лечения). При применении полисахаридных вакцин последующая терапия ИМ может ослабить иммунный ответ на *Streptococcus pneumoniae* (см. положения 7А и 7В по Rahieretal. 11) [403,406]. Пациенты с ЯК, принимающие ИМ, у которых развилась пневмония, должны быть обследованы на наличие пневмококковой инфекции и *Legionella pneumophila* [407,408]. У пациентов с ЯК, получающих терапию ИМ, инфекции, возбудителем которых является *Salmonella* spp., как правило, протекают в более тяжелой форме (см. положение 7Е по Rahieret al.11). При наличии активной инфекции применение ИМ не рекомендуется (см. положения 7С-7Е по Rahieret al11). ИМ, особенно анти-ФНО-препараты, повышают риск развития системных инфекций и инфекций центральной нервной системы, в частности, *Listeria monocytogenes* (см. положение 7F по Rahieretal.11). То же самое относится и к системным или кожным инфекциям, возбудителем которых является *Nocardia* spp. (см. положение 7G по Rahieretal.11) [373,409-411]. При развитии инфекции анти-ФНО-терапию следует прекратить, а

перед повторным назначением ИМ рекомендуется проконсультироваться со специалистами по инфекционным заболеваниям.

**Положение ECCO 6H [положение 7K по Rahieret al.]**

Метронидазол и пероральный ванкомицин одинаково эффективны в лечении *C. difficile*-ассоциированного заболевания легкой/средней степени тяжести [EL 1]. Остается установить, справедливо ли это утверждение для пациентов с язвенным колитом. Другие антибактериальные препараты следует отменить, если это возможно. При тяжелом течении заболевания наиболее предпочтительно назначение ванкомицина, высокая эффективность которого была установлена у пациентов без язвенного колита [EL 1]. При *C. difficile*-ассоциированной патологии решение о применении иммуномодуляторов должно основываться на тщательном анализе соотношения риск/польза и клинического состояния [EL 4].

ИМ являются независимыми прогностическими факторами развития тяжелого *C. difficile*-ассоциированного заболевания [11,413,413]. Трансплантация фекальной микробиоты, согласно имеющимся данным, безопасна при ЯК. Фидаксомицин и ванкомицин одинаково эффективны для лечения ЯК, однако при терапии фидаксомицином наблюдалась более низкая частота рецидивов *C. difficile*-ассоциированного заболевания [416]. Помимо повышенного риска развития *C. difficile*-инфекции, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на 33% выше вероятность рецидива *C. difficile*-ассоциированного заболевания [417].

Дополнительная информация содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [11,392,418,419].

## Раздел 7. Фертильность

**Положение ECCO 7A [на основании положения 2A по van derWoudeetal.]**

Свидетельства того, что ЯК влияет на репродуктивную функцию, отсутствуют [EL 3]. Высокий уровень добровольной бездетности у женщин, страдающих язвенным колитом, указывает на необходимость повышения осведомленности о язвенном колите [EL 4].

Считается, что у пациентов с ЯК фертильность сопоставима с фертильностью в общей популяции [420]. При этом пациенток с ЯК следует



информировать о проблемах, связанных с беременностью, поскольку они часто добровольно отказываются от рождения детей [421-424]. Согласно имеющимся данным, препараты для лечения ЯК не влияют на женскую способность к деторождению [424]. У мужчин терапия сульфасалазином вызывает обратимое снижение подвижности и числа сперматозоидов (см. положение 2B по van derWoudeet al.16) [425,426], в то время как метотрексат (MTX) вызывает обратимую олигоспермию [427] и противопоказан мужчинам, которые планируют семью. Данные о воздействии терапии анти-ФНО-препаратами ограничены и противоречивы [428]. У мужчин, перенесших операцию с формированием илеоанального резервуарного анастомоза по поводу язвенного колита, может наблюдаться ретроградная эякуляция и эректильная дисфункция. Однако хирургическое лечение позволяет устранить воспаление и, как правило, не влияет на сексуальную функцию, а в некоторых случаях даже приводит к ее улучшению (см. положение 7A по van derWoudeet al.16) [429,430]. Доля успешных процедур экстракорпорального оплодотворения после операции по формированию илеоанального резервуара сопоставима у женщин с ЯК и у женщин без ЯК (см. положение 2D по van derWoudeetal16) [431].

## **Беременность и роды**

### **Исходы для матери**

#### **Положение ECCO 7B [положение 3A по van derWoudeet al.]**

Если зачатие происходит во время ремиссии заболевания, то риск рецидива язвенного колита такой же, как у небеременных женщин [EL 3]. Зачатие, происходящее при активном течении заболевания, увеличивает риск персистенции язвенного колита во время беременности [EL 3]. Беременность может влиять на течение язвенного колита [EL 3].

По возможности, беременность следует планировать на период ремиссии [16,432,433]. При выборе наиболее подходящего способа родоразрешения рекомендуется применять мультидисциплинарный подход и консультироваться с гастроэнтерологом, хирургом и акушером-гинекологом (см. положение 3B по van derWoudeet al.).

### **Исходы для ребенка**

#### **Положение ECCO 7C [на основании положений 4B, 4C и 4D по van derWoudeet al.]**

Активность заболевания на момент зачатия или во время беременности ассоциирована с преждевременными родами и низкой массой тела при

рождении [EL 3]. Риск врожденных патологий у потомства женщин, страдающих язвенным колитом, вероятно, не возрастает [EL2]. Эмбриональное воздействие большинства препаратов, используемых для лечения язвенного колита, оценивается как «низкий риск для ребенка», за исключением метотрексата и талидомида [EL 2].

Дополнительная информация, касающаяся исходов для ребенка, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «JournalofCrohn's and Colitis» в разделе «Дополнительные данные» [16,434-444].

### **Беременность и лечение язвенного колита**

#### **Положение ECCO 7D [положение 5A по van derWoudeet al.]**

У пациентов, желающих зачать ребенка, следует проводить адекватную терапию язвенного колита с целью уменьшения риска обострения заболевания во время беременности [EL 5]. Обострение язвенного колита во время беременности ведет к высокому риску неблагоприятного исхода как для плода, так и для матери; следует безотлагательно назначить соответствующее лечение для предотвращения развития этих осложнений [EL3].

Беременным пациенткам с ЯК рекомендуется продолжить прием препаратов, чтобы избежать обострения заболевания и развития связанных с ним осложнений во время беременности (см. положение 5F по van derWoudeet al.) [439,445]. В случае рецидива в качестве терапии первой линии следует применять препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) (желательно избегать применения 5-АСК с покрытием из дибутилфталата) [446,447] и кортикостероиды, поскольку было установлено, что их безопасно использовать во время беременности [448]. В особых ситуациях можно назначать анти-ФНО-препараты (см. положение 5С по van derWoudeet al.). Сульфасалазин рекомендуется применять в комбинации с фолиевой кислотой в высокой дозе. Операция по поводу ЯК во время беременности может привести к выкидышу в первом триместре [450] и к преждевременным родам в третьем триместре, однако считается, что длительно текущее заболевание представляет больший риск для плода (см. положение 5Е по van derWoudeet al.) [451].

Дополнительная информация, касающаяся периода кормления грудью, эндоскопических исследований и методов визуализации, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала

«*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [16,452,462].

## **Раздел 8. Наблюдение по поводу колоректального рака при язвенном колите**

### **Риск колоректального рака при язвенном колите**

Общепризнано, что длительно текущий ЯК повышает риск развития КРР. Однако, величина этого риска в разных исследованиях сильно варьирует. В 2001 году были опубликованы результаты мета-анализа данных 116 исследований [463], проведенного Eadenetal., согласно которым совокупный риск достигает 18% при длительности заболевания 30 лет. В другом мета-анализе было выявлено, что обобщенный СПЗ [стандартизированный показатель заболеваемости] КРР у пациентов с ЯК составил 2,4 [464]. Однако с течением времени риск возникновения КРР может снижаться [465,466]. Согласно данным одного из австралийских исследований, кумулятивная частота развития КРР при длительности заболевания 10 лет составляет 1%, при длительности заболевания 20 лет - 3%, а при длительности заболевания 30 лет - 7% [467]. Это может быть связано с введением программ наблюдения, появлением препаратов, более эффективно контролирующих воспаление, а также изменением в подходах к поддерживающей терапии и колэктомии.

#### **Положение ЕССО 8А**

Вероятность развития колоректального рака при язвенном колите возрастает по сравнению с общей популяцией. Риск ассоциирован с длительностью заболевания [EL 2], степенью распространенности [EL 2] и более высокой/стойкой активностью воспалительного процесса [EL 2].

Несмотря на то, что КРР редко встречается при длительности заболевания менее 8 лет, опухоли могут развиваться и в этот период [468,469], особенно у пациентов, у которых ЯК возник в старшем возрасте, и у пациентов с ПСХ. Пациенты с распространенным колитом имеют наибольший риск развития КРР, а больные с левосторонним поражением – промежуточный риск. Риск КРР не увеличен у пациентов с ЯК, ограниченным прямой кишкой [463,470]. Следует отметить, что гистологическая протяженность поражения, даже при отсутствии макроскопически различимых изменений при эндоскопии, также может быть важным фактором риска развития КРР [471,472].

### **Положение ЕССО 8В**

Сопутствующий первичный склерозирующий холангит [УД 2] и отягощенный семейный анамнез в отношении колоректального рака [ЕЛ 3] свидетельствуют о дополнительном риске развития колоректального рака

Наиболее весомыми факторами риска развития КРП являются ПСХ, присутствие которого повышает риск до 31% [473-477], а также гистологическая активность заболевания 50,51. Воспалительные полипы могут отражать тяжесть ранее перенесенного воспалительного заболевания и также относятся к значимым факторам риска [247,480]. Наличие КРП в семейном анамнезе повышает риск его развития, однако степень этого риска варьирует в разных исследованиях [474,479]. В ходе исследования, проведенного *Jessetal.*, было выявлено, что мужчины подвержены большему риску развития КРП (СПЗ: 2,6; 95% ДИ: 2,2-3,0), чем женщины (СПЗ: 1,9; 95% ДИ: 1,5-2,3)464. Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, к факторам риска развития КРП относятся: мужской пол, продолжительность заболевания, наличие распространенного колита, наличие сопутствующего ПСХ, средний уровень альбумина и повышенное отношение СРБ к альбумину [480].

### **Наблюдение**

#### **Скрининг и наблюдение**

Поскольку диспластические изменения слизистой оболочки толстой кишки ассоциированы с повышением риска развития КРП, с целью снижения заболеваемости и смертности от КРП были разработаны программы колоноскопического наблюдения. Эти программы включают не только проведение повторных колоноскопий, но также оценку имеющихся симптомов, принимаемых препаратов и результатов лабораторных анализов, а также периодическое обновление семейного и персонального анамнеза. При включении в программу наблюдения выполняется первичная колоноскопия, позволяющая повторно оценить степень распространенности поражения и подтвердить отсутствие диспластических изменений.

### **Эффективность**

#### **Положение ЕССО 8С**

Колоноскопическое наблюдение может повысить качество ранней диагностики колоректального рака и способствует улучшению прогноза [ЕЛ 3].

Эффективность контрольных колоноскопий не изучалась в рамках рандомизированных контролируемых испытаний. В то же время, целесообразность колоноскопического наблюдения установлена в ходе многочисленных исследований серии случаев [13,472,481]. Снижение уровня заболеваемости КРР, которое было обнаружено в недавно проведенных исследованиях, может служить доказательством их эффективности, хотя могут иметь значение и другие потенциальные факторы (включая применение более эффективных методов контроля заболевания). Систематический обзор, включавший данные исследований с контрольными группами, не выявил пользу программ колоноскопического наблюдения в уменьшении смертности от КРР у пациентов с ЯК. В ходе двух больших исследований серии случаев было продемонстрировано улучшение выживаемости у пациентов, проходивших регулярное наблюдение, ввиду выявления КРР на более ранней стадии [466,482]. В рамках трех ретроспективных исследований типа случай-контроль была обнаружена взаимосвязь между прохождением колоноскопического наблюдения и снижением риска развития КРР [478,483,484]. Тем не менее, на настоящий момент убедительные данные, свидетельствующие об эффективности колоноскопического наблюдения, отсутствуют.

#### **Исходная скрининговая колоноскопия и контрольные исследования**

##### **Положение ЕССО 8D [на основании положений 13D по Anneseetal.]**

Колоноскопический скрининг следует предлагать каждые 8 лет после появления симптомов заболевания всем пациентам, чтобы повторно оценить протяженность заболевания и исключить дисплазию [EL 5].

##### **Положение ЕССО 8E**

Если заболевание ограничено областью прямой кишки, эндоскопические и/или микроскопические признаки воспаления (присутствующего или имевшегося ранее), локализующегося проксимальнее прямой кишки, отсутствуют, то включение в регулярную программу колоноскопического наблюдения не обязательно [EL 2].

##### **Положение ЕССО 8F**

У пациентов с сопутствующим первичным склерозирующим холангитом ежегодное колоноскопическое наблюдение следует проводить после диагностики первичного склерозирующего холангита, независимо от активности, степени распространенности и длительности заболевания [EL3].

**Положение ЕССО 8G [на основании положений 13E по Anneseet al.]**

Постоянное динамическое наблюдение следует осуществлять за всеми пациентами, за исключением больных проктитом [EL 3]. Для пациентов с высоким риском (стриктура или дисплазия, обнаруженная на протяжении последних 5 лет, первичный склерозирующий холангит, распространенный колит с выраженным активным воспалением) следует разработать график колоноскопического наблюдения в течение 1 года [EL 4]. Для пациентов с промежуточными факторами риска необходимо разработать схемы наблюдения на последующие 2-3 года. Промежуточные факторы риска включают: распространенный колит с низкой, умеренной активностью воспалительного процесса, поствоспалительные полипы, отягощенный анамнез в отношении колоректального рака у родственников первой степени родства, диагностированный в возрасте 50 лет и старше [EL 5]. Для пациентов без промежуточных и высоких факторов риска следует разработать 5-летний график последующего колоноскопического наблюдения [EL 5].

Вспомогательная информация о факторах риска развития КРР при наличии/отсутствии дисплазии по данным биопсии содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [3, 13,49,50,473,485,495].

**Колоноскопия****Положение ЕССО 8H**

Колоноскопическое наблюдение лучше проводить, когда язвенный колит находится в состоянии ремиссии, т. к. в противном случае трудно дифференцировать явления дисплазии и воспаления в биоптатах слизистой оболочки [EL 5].

Как и при скрининговой колоноскопии у здорового населения, качество подготовки оказывает существенное влияние на частоту выявления неопластических изменений у пациентов с ЯК [469]. Хорошая подготовка кишки является ключевым фактором успешной контрольной колоноскопии. При наличии остатков каловых масс следует провести повторную колоноскопию.

### **Положение ЕССО 8I**

При проведении наблюдения с применением колоноскопии необходимо учитывать профессиональную компетентность персонала. Хромозндоскопия с прицельной биопсией доказала высокую эффективность в обнаружении дисплазии [EL2]. В качестве альтернативы можно выполнить случайную биопсию (4-квadrантная биопсия каждые 10 см) и целевую биопсию видимого повреждения, если эндоскопическое исследование проводится с использованием белого света [EL 3]. При наличии соответствующего оборудования рекомендуется проводить увеличительную (высокоразрешающую) эндоскопию.

За последние годы эндоскопическое оборудование, методы подготовки и диагностики пациентов были существенно улучшены. Оборудование с высоким разрешением позволяет получить изображение более высокого качества и, следовательно, увеличить частоту выявления дисплазии. По данным недавно проведенного исследования, в рамках которого осуществляли наблюдение за больными с колитом, частота выявления дисплазии при колоноскопии высокого разрешения выше, чем при использовании стандартных методов [497]. В ходе рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) было установлено, что целевая биопсия не уступает случайной биопсии по эффективности выявления неопластических изменений на одну процедуру колоноскопии [498].

Проведение контрольной колоноскопии с помощью специальных красителей позволяет обнаружить даже небольшие изменения в архитектонике слизистой оболочки толстой кишки<sup>499</sup>. Учитывая наличие такой методики, проведение случайной биопсии видимо неизменной слизистой оболочки нецелесообразно несмотря на то, что такой подход позволяет оценить степень распространенности и активность заболевания. Диагностическая значимость этого подхода схожа с диагностической значимостью хромозндоскопии с метиленовым синим или индиго-кармином [500-502].

Мета-анализ данных шести исследований (1277 пациентов) показал, что разница в эффективности обнаружения дисплазии при хромозндоскопии и при эндоскопии в белом свете составляет 7% (95% ДИ: 3,2-11,3) на одного пациента (число пролеченных больных на одного излеченного: 14,3). Абсолютная разница в количестве повреждений, выявленных с помощью целевой биопсии, составила 44% [95% ДИ: 28,6-59,1], а плоских образований - 27% [95% ДИ: 11,2-41,9], причем оба показателя свидетельствуют в пользу

хромозэндоскопии [503]. В рамках другого мета-анализа, целью которого было сравнение диагностической точности хромозэндоскопии и гистологического исследования, было обнаружено, что чувствительность и специфичность хромозэндоскопии для выявления интраэпителиальной неоплазии составляет 83,3% и 91,3% [504]. Исследования, проводившиеся в условиях реальной клинической практики, также продемонстрировали, что при использовании хромозэндоскопии эффективность выявления дисплазий выше, чем при использовании эндоскопии в белом свете [505]. Эти результаты не зависели от опыта специалиста, проводившего исследование, или применения эндоскопии высокого разрешения. На данный момент использование узкоспектральной эндоскопии и эндомикроскопии для выявления дисплазии при ВЗК не рекомендуется. Дополнительная информация содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [506-510].

### **Химиопрофилактика**

#### **Мезаламин и колоректальный рак**

Дополнительная информация содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [6,245,474,478,484,486,511,521].

#### **Отбор пациентов для химиопрофилактики препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК)**

##### **Положение ЕССО 8J**

Химиопрофилактика препаратами месалазина может уменьшить распространенность колоректального рака при язвенном колите [EL 2].  
Данных за и против рекомендации химиопрофилактики тиопуринами недостаточно.

В ходе исследования случай-контроль по методу вложенной выборки в испытании CESAME, в рамках которого учитывали приверженность терапии 5-АСК, был проведен субанализ в подгруппах больных ВЗК с длительным (> 10 лет) распространенным (> 50% слизистой толстой кишки в любой момент времени) колитом и без такового [522]. Отношение шансов являлось статистически значимым у больных с длительным протяженным распространенным колитом (ОШ 0,5; 95% ДИ 0,2-0,9), в то время как у остальных пациентов эта зависимость не выявлялась (ОШ 0,8, 95% ДИ 0,3-



1,7). На основании этого можно предположить, что 5-АСК оказывает химиопрофилактическое действие у пациентов с известными факторами риска развития дисплазии или рака. В то же время, опубликованные данные о химиопрофилактическом действии 5-АСК при ЯК свидетельствуют о том, что данный эффект наблюдается не только у пациентов с повышенным риском, что обуславливает целесообразность пожизненной профилактики рака у всех пациентов, за исключением лиц с изолированным проктитом [6,40,49,51,245,471,472,485,512,523-526]. Дополнительная информация содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [6,40,49,51,238,456,458,465,469,494,505–507].

### **Иммуносупрессоры**

Иммуномодуляторы (тиопурины и метотрексат) и биологические препараты (анти-ФНО-препараты) теоретически могут как увеличивать риск КРР ввиду иммуносупрессии, так и оказывать химиопрофилактическое действие за счет уменьшения хронического воспаления слизистой оболочки. Данные по метотрексату и анти-ФНО-препаратам отсутствуют, а сведения о тиопуринах противоречивы [49,51,478,511,519,527-529]. Эти сведения были получены при анализе опубликованных исследований, проводившихся для изучения химиопрофилактического действия тиопуринов на риск КРР при ВЗК [528,529]. Недавно проведенный мета-анализ не выявил существенного химиопрофилактического действия тиопуринов (ОШ: 0,87; 95% ДИ: 0,71-1,06) [530]. Схожие результаты были также получены при анализах в подгруппах, проведенных в рамках двух популяционных исследований (ОШ: 0,87; 95% ДИ: 0,71-1,06), 13 клинических исследований (ОШ: 0,87; 95% ДИ: 0,59-1,09), 7 когортных исследований (ОШ: 0,93; 95% ДИ: 0,67-1,28) и 8 исследований типа случай-контроль (ОШ: 0,83; 95% ДИ: 0,65-1,08). Однако в ходе обсервационного когортного исследования CESAME было выявлено, что у пациентов с длительным распространенным колитом, проходящих терапию тиопуринами, общий риск развития КРР ниже, чем у пациентов, не получающих тиопуринов (ОР: 0,28; 95% ДИ: 0,1-0,9) [470]. В настоящее время нет достаточных оснований за и против рекомендации химиопрофилактики тиопуринами, однако применение тиопуринов может повысить риск развития рака [531] мочевыводящих путей, острого миелолейкоза, миелодиспластического синдрома [532], лимфопролиферативных заболеваний и немеланомного рака кожи [533].

### **Другие лекарственные средства**

Дополнительная информация, касающаяся других препаратов для химиопрофилактики, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [6,40,346,485,534].

### **Лечение дисплазии**

Рекомендации по ведению дисплазии при ЯК зависят от макроскопических изменений (полиповидные, непалиповидные или скрытые образования) и микроскопических характеристик поражения (неопределенная, низкая или высокая степень дисплазии) [535-537].

### **Микроскопические категории дисплазии**

Широко применяемое в настоящее время определение дисплазии было предложено Riddell *et al.* в 1983 году [537]. Согласно этому определению, под дисплазией понимают явные неопластические изменения в эпителии, ограниченные базальной мембраной, без инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки.

Дисплазия является наилучшим и наиболее надежным маркером повышенного риска злокачественных новообразований у пациентов с ВЗК [538]. В настоящее время дисплазии (интраэпителиальные неоплазии), как правило, классифицируют в зависимости от степени неопластических изменений (морфологические признаки) и делят на 3 категории: неопределенная дисплазия, дисплазия низкой степени (ДНС) и дисплазия высокой степени (ДВС). В то же время, степень дисплазии очевидно изменяется по прогрессивной шкале, а не по дискретным категориям. Это объясняет значительные различия при интерпретации степени дисплазии даже среди опытных специалистов по клинической лабораторной диагностике в области ЖКТ [539,540]. Интерпретация специалистов в наибольшей степени согласуется относительно ДВС, а также отсутствия дисплазии, но разница усиливается при анализе образцов в отношении неопределенной дисплазии или ДНС. Ввиду особенностей оценки дисплазии рекомендуется проводить пересмотр гистологических стекол.

#### **Положение ECCO 8K**

Наличие низко- или высокодифференцированной дисплазии должно быть подтверждено независимым специалистом по клинической лабораторной диагностике в области гастроэнтерологии [EL 5].

### **Макроскопические категории дисплазии**

В литературе представлены разнообразные сведения о макроскопических характеристиках диспластических изменений при ЯК [493,536]. Такие термины, как «ассоциированное с дисплазией поражение или масса» (DALM), «аденомаподобное», «неаденомаподобное» и «плоское» образование, нередко вызывают замешательство у эндоскопистов, поскольку они часто используются для описания различных поражений различной формы. Согласно рекомендациям Международного консенсуса SCENIC, от этих терминов следует отказаться [541]. На сегодняшний день дисплазии принято делить на три категории: полиповидные, непалиповидные и невыевляемые при эндоскопическом исследовании. Полиповидные поражения представляют собой образования на ножке (тип Ip по Парижской классификации опухолевых поражений: полип на ножке) или сидячие образования (тип Is по Парижской классификации: сидячий полип, т.е. полип, у которого основание и верхушка имеют одинаковый размер), которые выступают выше уровня слизистой оболочки на  $\geq 2,5$ мм [541]. Такие образования, как правило, удается удалить обычными эндоскопическими методами. К непалиповидным очагам относятся образования типа IIa (слегка приподнятые,  $< 2,5$  мм), типа IIb (абсолютно плоские) и типа IIc по Парижской классификации (слегка углубленные), пятна с бархатистой поверхностью, бляшки, нерегулярно расположенные бугорки или узелки, утолщения, напоминающие бородавки, стриктурные поражения и опухолевые массы [493,542-544] на широком основании, и их, как правило, не удается удалить при эндоскопической полипэктомии. Полиповидные и непалиповидные дисплазии дифференцируют на основании их внешнего вида, наблюдаемого при эндоскопическом исследовании. Целесообразным может быть проведение гистологического исследования. Однако, при использовании такого подхода не всегда удается различить тип поражения [545], поскольку они могут выглядеть одинаково [546,547]. Невыевляемые при эндоскопическом исследовании дисплазии - это дисплазии, обнаруживаемые во время гистологического исследования при отсутствии видимого повреждения при колоноскопии.

### **Лечение дисплазии, выявляемой при эндоскопии**

#### **Положение ECCO 8L**

Лечение полиповидной дисплазии можно проводить посредством полипэктомии, если патологическое образование может быть полностью удалено, а в других отделах толстого кишечника отсутствует полиповидная или не визуализирующаяся дисплазия [EL 2].

### **Положение ЕССО 8М**

В некоторых случаях неполипovidные диспластические поражения могут быть удалены эндоскопически. Если полное удаление возможно и отсутствуют признаки неполипovidной/невьявляемой дисплазии в других отделах толстого кишечника, целесообразно продолжить колоноскопическое наблюдение [EL 5]. Каждому второму пациенту с неполипovidной дисплазией следует выполнять колэктомии независимо от степени дисплазии, определенной при исследовании биоптатов [EL 2].

### **Положение ЕССО 8N**

Полипы с дисплазией, локализующиеся в проксимальных сегментах с признаками макроскопического или гистологического поражения, следует рассматривать в качестве спорадических аденом и удалять соответствующим образом [EL 2].

Полипovidные дисплазии в толстой кишке, пораженной колитом, могут быть удалены посредством полипэктомии с последующим контрольным наблюдением. В ходе четырех исследований не удалось обнаружить значимых различий в частоте выявления полипов у пациентов с ЯК и полипovidными дисплазиями и у пациентов с ЯК и спорадическими аденомами, а также между этими подгруппами больных ЯК и контрольной группой пациентов со спорадическими аденомами, не ассоциированными с ЯК [3,245,545,548,549]. В самых последних исследованиях приводятся такие же сведения. Анализ данных 172 пациентов с ДНС, полученных из госпиталя Св.Марка (Великобритания), показал, что кумулятивная частота развития ДВС или КРР через 5 лет после выявления полипovidной дисплазии составляет 6%. Согласно результатам мета-анализа 10 исследований, в которых приняли участие 376 пациентов, совокупная частота развития КРР после эндоскопической резекции полипovidной дисплазии составляет 5,3 случая на 1000 пациенто-лет последующего наблюдения (95% ДИ: 2,6-10,1 случая) [550]. Поэтому, если полипovidное образование может быть удалено полностью, в краях полипа отсутствует дисплазия, и нет признаков неполипovidной или невьявляемой дисплазии в других отделах толстой кишки, проведение колэктомии не требуется. Из плоской неприподнятой слизистой оболочки, окружающий любой полип с дисплазией, необходимо взять биоптат, чтобы убедиться в отсутствии дисплазии в прилегающей к образованию плоской слизистой оболочке. У пациентов, проходящих эндоскопическую резекцию по поводу полипovidных поражений, примерно в 10 раз выше риск развития дисплазии, поэтому таким пациентам требуется

тщательное наблюдение (предпочтительно с помощью хромоэндоскопии) в течение 3-6 месяцев [550]. После этого контрольное обследование следует проводить ежегодно. При наличии выявляемой и эндоскопически нерезектабельной ДНС можно рассмотреть возможность частичной резекции толстой кишки, либо продолжить наблюдение.

Неполиповидные дисплазии, как правило, являются предикторами серьезных осложнений. Естественное течение таких образований было подробно изучено в рамках недавно проведенного исследования, в котором авторы проанализировали данные 172 пациентов с ДНС, полученные из госпиталя Св. Марка. Совокупная частота развития ДВС или КРР через 5 лет составила 6,0% при полиповидной дисплазии и 65,2% при непוליповидной дисплазии. Кроме того, при непוליповидной дисплазии чаще наблюдается мультифокальное поражение, чем при полиповидной, и она часто прогрессирует до синхронного КРР. Эти данные подтверждают результаты более ранних исследований, в которых было установлено, что наличие непוליповидных дисплазий в значительной мере связано с развитием метастатического или синхронного рака (риск составил от 38% до 83%). В связи с этим, в большинстве случаев пациентам с ЯК и эндоскопически нерезектабельными непוליповидными дисплазиями рекомендуется проводить колэктомия вне зависимости от степени дисплазии, выявляемой при анализе биоптата. До настоящего времени не было проведено исследований, в которых бы изучались долгосрочные результаты у пациентов, которым была проведена эндоскопическая резекция по поводу непוליповидной дисплазии. Анализ в подгруппах, проведенный в рамках вышеупомянутого исследования с использованием данных из госпиталя Св. Марка, показал, что у одного из восьми пациентов (12,5%), которым была выполнена эндоскопическая резекция по поводу малых непוליповидных ДНС (все < 1 см), развился КРР стадии А по классификации Дьюка (медианная продолжительность последующего наблюдения: 44 месяца). Это свидетельствует о том, что пациентам с непוליповидной дисплазией не всегда требуется проведение колэктомии, однако, учитывая небольшое количество случаев, эти рекомендации следует трактовать с осторожностью [551]. Кроме того, согласно результатам одного исследования, пациенты, проинформированные о наличии дисплазии и 20% риска развития КРР сразу же после операции, вероятнее всего откажутся от колэктомии. Исходя из этого, несмотря на отсутствие доказательств, если непוליповидное образование может быть удалено полностью, и если нет признаков наличия невыявляемой и непוליповидной дисплазии в других отделах толстой кишки, целесообразным будет продолжить контрольное

наблюдение. В любом случае необходимо обсудить все вопросы с пациентом, в том числе потенциальные риски и преимущества любого из подходов (т.е. эндоскопической резекции и колэктомии).

Опять же, рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием пациента (предпочтительно с помощью хромоэндоскопии) в течение 3 - 6 месяцев. После этого контрольное обследование следует проводить ежегодно. Наконец, если полип с дисплазией обнаруживается в зоне проксимальнее границы микроскопического воспаления, а в неприподнятой слизистой оболочке отсутствует дисплазия, такой полип может считаться спорадической аденомой и удаляться соответствующим образом [549,552].

### **Лечение дисплазии, не выявляемой при эндоскопии**

Невыявляемые при микроскопическом исследовании дисплазии - это дисплазии, обнаруживаемые с помощью случайной биопсии при отсутствии видимого повреждения при колоноскопии. Трудно оценить истинный риск их развития, так как многие «невыявляемые» диспластические поражения были обнаружены в исследованиях, проводимых до начала применения видеоэндоскопических систем. В связи с этим невозможно точно установить, являлось ли поражение невыявляемой дисплазией или тонким неполипозидным образованием, которое раньше невозможно было визуализировать ввиду отсутствия необходимых технологий. Однако есть косвенные свидетельства того, что невыявляемая дисплазия встречается все реже. Анализ данных 10 проспективных исследований, проводимых до начала применения видеоэндоскопических систем (опубликован *Bernstein et al.* в 1994 году), показал, что большая часть дисплазий, обнаруженных в этих исследованиях, была невыявляемой ( $272/312 = 87\%$ ) [515]. Эти результаты отличаются от результатов недавнего когортного исследования пациентов с ДНС из госпиталя Св.Марка, где только у 16 из 172 (9%) была невыявляемая дисплазия.

Таким образом, можно полагать, что большинство невыявляемых дисплазий, описанных в более старых исследованиях, были тонкими неполипозидными образованиями, которые было невозможно визуализировать с помощью эндоскопов старых моделей. Поэтому, если дисплазия была выявлена при случайной биопсии, пациента следует направить к эндоскописту, имеющему опыт наблюдения за пациентами с ВЗК, для повторного обследования, предпочтительно с помощью хромоэндоскопии с использованием эндоскопа высокого разрешения, чтобы определить, является ли поражение четко отграниченным и резектируемым, и оценить его на предмет наличия сопутствующей дисплазии. Следует

отметить, что в недавнем исследовании, в рамках которого проводили анализ данных, полученных из госпиталя Св.Марка, неполипозидные поражения выявлялись чаще при использовании хромоэндоскопии, чем при стандартной эндоскопии в белом свете. Поскольку целью исследования не было сравнение этих двух методов, его результаты следует трактовать с осторожностью. Тем не менее, они свидетельствуют о необходимости повторного обследования пациентов с помощью более современных методов.

Если видимое поражение обнаружено в том же отделе толстой кишки, что и невыявляемая дисплазия, ведение пациентов следует осуществлять в соответствии с рекомендациями, указанными в разделе 8.5.3. Если видимых поражений не выявлено, лечение невыявляемой дисплазии проводят в зависимости от степени ее тяжести. Общеизвестно, что невыявляемая ДВС требует проведения колэктомии в связи с вероятностью наличия сопутствующего КРР и высоким риском его развития (рассматривается в рекомендациях ЕССО от 2012г.3).

Рекомендации по оптимальному ведению больных ЖК с невыявляемой ДНС, неоднозначны, риск его прогрессирования до ДВС и КРР в различных исследованиях оценивается по-разному (рассматривается в рекомендациях ЕССО от 2012 г.). Величина риска колеблется от 3% при 10-летнем наблюдении до 53% при 5-летнем [553] наблюдении. Согласно результатам недавно проведенного исследования, включавшего пациентов госпиталя Св.Марка, совокупная частота развития ДВС или КРР при таком типе поражения через 5 лет составляет 21,9%, что выше, чем при полиповидной дисплазии (6,0%), но ниже, чем при неполипозидной дисплазии (65,2%).

Таким образом, учитывая, что актуальность доступных данных сомнительна, а информация, содержащаяся в представленных отчетах, противоречива, имеющихся на настоящий момент сведений недостаточно, чтобы оценить риск и достоинства колэктомии при ДНС, невыявляемых при эндоскопическом исследовании. Решение о проведении колэктомии или о продолжении наблюдения у пациентов с ДНС в плоском эпителии принимается индивидуально после обсуждения всех интересующих вопросов с пациентом, гастроэнтерологом и хирургом-проктологом. Колэктомия минимизирует риск развития КРР, но если пациент не хочет подвергаться операции, следует рекомендовать ежегодное обследование. В рекомендациях ЕССО по проведению эндоскопического исследования от 2013 года указано, что пациентам с подтвержденной ДНС в слизистой оболочке при отсутствии соответствующего эндоскопически видимого поражения следует в течение 3 месяцев провести повторную хромоэндоскопию и случайную биопсию.

## **Раздел 9. Хирургическое лечение**

### **Общие положения**

В этом разделе кратко изложены консенсусные рекомендации ЕССО по хирургическому лечению пациентов с ЯК. Следует отметить, что уровень доказательности этих хирургических рекомендаций довольно низок, поскольку в литературе до сих пор отсутствуют надежные данные, которые были бы получены в ходе рандомизированных исследований.

Совершенствование техник хирургического лечения ЯК позволило улучшить качество жизни пациентов, нуждающихся в колэктомии. До начала 1980-х годов «золотым стандартом» хирургического лечения являлась проктоколэктомия с илеостомией, если не учитывать единичные случаи использования илеоректального анастомоза. Постоянная илеостомия по Коку была предложена в 1960-х годах, но так и не стала применяться повсеместно несмотря на то, что при таком подходе качество жизни пациентов было явно выше, чем у пациентов, которым была проведена проктоколэктомия с наложением традиционной илеостомы [554]. За последние 20 лет новым «золотым стандартом» стала реконструктивная проктоколэктомия с илеоанальным резервуарным анастомозом (ИАРА), позволяющая сохранить естественный вид тела без стомы и сохранить возможность дефекации через задний проход [555]. Тем не менее, при таком подходе функция кишечника не восстанавливается в полной мере, и функциональный исход и качество жизни пациентов с ИАРА все-таки остаются сопоставимыми с наблюдаемыми этих критериев у больных с илеостомой [556].

### **Технические особенности**

#### **Хирургическое лечение острого тяжелого колита**

##### **Положение ЕССО 9А**

Задержка в проведении хирургического лечения повышает риск хирургических осложнений [ЕЛ 4]. Многоэтапное лечение (с субтотальной колэктомией на первом этапе) рекомендовано при остром колите [УД 4] у пациентов, принимавших  $\geq 20$  мг преднизолона в сутки в течение более 6 недель, а также у пациентов, проходящих терапию анти-ФНО-препаратами [ЕЛ 3]. При наличии достаточной квалификации предпочтительным является проведение лапароскопического вмешательства [ЕЛ 3]

Ключевым условием безопасного ведения острого тяжелого колита остается совместное наблюдение пациента опытным хирургом и опытным гастроэнтерологом. Хотя медикаментозная терапия во многих случаях



оказывается эффективной, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что задержка в проведении необходимого оперативного лечения негативно сказывается на исходе лечения больного [557]. Выполнение проктоколэктомии в несколько этапов (с субтотальной колэктомией на первом этапе) представляется обоснованным подходом в хирургическом лечении у пациентов с острым тяжелым колитом или у пациентов, получавших длительную терапию стероидами (> 20 мг преднизолона в сутки в течение более 6 недель). Субтотальная колэктомия с илеостомией купирует нагрузку на организм, обусловленную колитом, что позволяет улучшить общее состояние больного, восстановить метаболизм, а также предоставляет пациенту время для принятия взвешенного решения о формировании ИАРА или постоянной илеостомии. Предварительное выполнение субтотальной колэктомии также позволяет уточнить диагноз и исключить болезнь Крона. Субтотальная колэктомия является относительно безопасным вмешательством даже у пациентов в критическом состоянии [558-560]. В ходе недавно проведенного систематического обзора, в рамках которого сравнивали эффективность лапароскопической и открытой колэктомии при нетоксическом колите, было установлено, что проведение лапароскопической операции способствовало снижению частоты раневых инфекций и внутрибрюшных абсцессов, а также сокращению сроков пребывания в стационаре [561]. Согласно имеющимся данным, при экстренной колэктомии наблюдаются схожие показатели [562,563].

### **Тактика вмешательства на сохраняемой прямой кишке**

Существуют определенные технические особенности вмешательства на прямой кишке при выполнении субтотальной колэктомии. Сохранение как можно меньшего участка прямой кишки (т.е. пересечением среднего отдела прямой кишки в пределах таза) не рекомендуется, поскольку это усложняет последующую проктэктомии и потенциально повышает риск повреждения тазовых нервов. Альтернативным подходом является пересечение прямой кишки на уровне мыса (т.е. на уровне ректосигмоидного соединения) или дополнительно сохранение дистального отдела сигмовидной кишки. Это позволяет или закрепить кишку на передней брюшной стенке, что облегчает ее последующее обнаружение и диссекцию, или провести кишку через фасции брюшной стенки с закрытием в подкожной жировой клетчатке, либо с выведением на брюшную стенку в виде слизистого свища. Последний вариант является наиболее безопасным, поскольку при этом в брюшной полости не остается кишечная культи, однако наличие слизистого свища

требует формирования дополнительной стомы, уход за которой достаточно сложен [564]. Подход, при котором осуществляют ушивание кишки с выведением культи в подкожную жировую клетчатку, так же безопасен, хотя кожные покровы предпочтительнее оставить заживать вторичным натяжением для профилактики раневых инфекций [565]. До настоящего времени не было проведено исследований, в которых бы изучался риск последующего воспаления или кровотечения в зависимости от длины сохраняемой прямой кишки или ректосигмоидного отдела. При пересечении прямой кишки в брюшной полости на уровне мыса крестца рекомендуется дренирование культи через задний проход в течение нескольких дней для профилактики несостоятельности шва культи в связи с накоплением слизи.

### **Выбор места анастомоза при реконструктивной проктоколэктомии**

#### **Положение ЕССО 9В**

При формировании резервуара максимальная длина аноректальной слизистой оболочки между зубчатой линией и анастомозом не должна превышать 2 см [EL 4].

Частым осложнением при использовании сшивающего аппарата для формирования илеоанального анастомоза является сохранение участка аноректальной слизистой оболочки выше зубчатой линии. Это может быть причиной хронического воспаления (воспаления «манжетки») с дисфункцией резервуара, а также повышает риск развития дисплазии и (очень редко) рака [393,566]. При надлежащем исполнении аппаратный анастомоз позволяет добиться лучших результатов, в частности предотвратить недержание кала и подтекание содержимого, а также способствует увеличению социальной активности [567,568].

Дополнительная информация о технике наложения анастомоза при колите с сопутствующей неоплазией содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [569].

### **Роль превентивной илеостомии при реконструктивной проктоколэктомии**

#### **Положение ЕССО 9С**

При выполнении реконструктивной проктоколэктомии по поводу язвенного колита, как правило, рекомендуется наложение превентивной петлевой илеостомы [EL 3].

Одним из основных осложнений оперативного лечения с формированием ИАРА, в наибольшей степени влияющим на клинический и функциональный исход, является несостоятельность шва анастомоза или резервуара. Остается неясным, препятствует ли этому превентивная илеостомия или нет [573,574].

Однако, имеются данные подтверждающие что наложение дистального анастомоза существенно уменьшает частоту случаев несостоятельности шва [575]. Тем не менее, в некоторых случаях при формировании резервуара становится очевидным, что осложнения, связанные со стомой, не оправдают ее формирование, например, при наличии толстой брюшной стенки или короткой брыжейки тонкой кишки, при условии, что проблем с формированием анастомоза не было [576–579].

### **Необходимый хирургический опыт**

#### **Положение ЕССО 9D**

Формирование резервуара должно проводиться в специализированных центрах. После операций, проведенных в центрах с большим опытом, наблюдается меньшая частота осложнений и большая вероятность сохранения резервуара при развитии осложнений [EL 4]

В учреждениях где проводится большое число сложных хирургических вмешательств, требующих особых периоперационных мероприятий (учреждения с большой хирургической активностью), исход операции оказывается лучше [580], чем в центрах где подобные операции выполняются изредка [581]. Имеются данные, свидетельствующие об этой закономерности и при формировании резервуаров. Кроме того, в крупных центрах лечение нежелательных явлений осуществляется эффективнее, что приводит к более успешному сохранению резервуара при развитии осложнений [582]. Поэтому, при наличии такой возможности, формирование илеоанального резервуара должно проводиться в центрах с большой хирургической активностью. Число операций необходимое для отнесения учреждения к центру «с высокой хирургической активностью» требует изучения.

### **Повторные вмешательства на резервуарах**

Риск неэффективности ИАРА в течение жизни составляет около 15%. Под неэффективностью ИАРА понимают потребность в илеостомии на неопределенный период времени как с удалением резервуара, так и без такового. Неэффективность обычно является следствием септических

осложнений или постоянной дисфункции резервуара, однако в некоторых случаях причиной является недиагностированная болезнь Крона с образованием свищей или резистентный паучит. До констатации неэффективности резервуара можно рассмотреть возможность проведения операции, направленной на сохранение (реконструкцию) или повторное формирование резервуара. Решение должно приниматься хирургом-проктологом, имеющим опыт в этой сфере, с учетом мнения пациента и его предпочтений. Имеющиеся данные по операциям по реконструкции резервуара свидетельствуют об эффективности такого вмешательства (> 50%) и о приемлемости функционального исхода [583-586]. Как и в случае с операцией по формированию резервуара, реконструкция резервуара должна проводиться исключительно в отделениях с достаточным опытом, в которых проводилось большое число подобных операций, хотя количественно определить этот «опыт» не представляется возможным.

### **Последующее наблюдение**

#### **Общие рекомендации по наблюдению пациентов с резервуарами**

##### **Положение ЕССО 9Е**

Симптоматичным пациентам с дисфункцией резервуара показана ранняя паучоскопия для дифференциации паучита от других заболеваний [EL 4]

После ИАРА могут развиваться признаки и симптомы, связанные с паучитом (возникают у до 50% пациентов в течение 10 лет после операции) или другими заболеваниями (синдром раздраженного резервуара, болезнь Крона, ишемия резервуара, цитомегаловирусная или *C. difficile*-ассоциированная инфекция) [587-589]. Сроки клинического наблюдения определяются индивидуально в зависимости от состояния пациента (стандартизированных графиков на данный момент нет). У пациентов с признаками и симптомами, соответствующими паучиту (жидкий стул, императивные позывы, тенезмы, дискофорт в тазовой области или нарушение электролитного баланса), следует проводить паучоскопию для дифференциации паучита от других заболеваний, указанных выше [590]. Сроки эндоскопического наблюдения определяются индивидуально в зависимости от состояния пациента [591].

## **Наблюдение за состоянием резервуара**

### **Положение ЕССО 9F**

Пациентам с факторами высокого риска, такими как неоплазия первичный склерозирующий холангит, рекомендуется ежегодно проводить паучоскопию. Специальных процедур последующего наблюдения за состоянием резервуара у бессимптомных пациентов не требуется [EL 3]

Согласно результатам систематического обзора, распространенность ДВС после реконструктивной проктоколэктомии составила 0,15 (диапазон: 0-4,49), ДНС - 0,98 (диапазон: 0-15,62), а неопределенной дисплазии - 1,23 (диапазон: 0-25,28) [588,592]. Частота дисплазии слизистой оболочки в области резервуара, «манжетки» и анального гребня была сопоставимой. Дисплазия и рак, выявленные до или во время операции, по-видимому, являются важными предикторами развития дисплазии слизистой оболочки резервуара. Результаты этого систематического обзора подтверждаются данными, полученными в ходе других исследований, что указывает на то, что, даже если показанием для колэктомии была дисплазия или рак, риск возникновения дисплазии слизистой оболочки в области «манжетки» или резервуара остается очень низким [593,594]. Поэтому при отсутствии факторов риска после реконструктивной проктоколэктомии не требуется специальных процедур последующего наблюдения.

## **Способность к деторождению и способ родоразрешения у пациенток после реконструктивной проктоколэктомии**

### **Влияние хирургического вмешательства в малом тазу на детородную способность**

#### **Положение ЕССО 9G**

При лечении пациенток детородного возраста следует рассмотреть возможность проведения других операций, таких как субтотальная колэктомия с концевой илеостомией или илеоректальным анастомозом, поскольку после формирования илеоанального резервуарного анастомоза репродуктивная способность уменьшается [EL 3]. В данном случае предпочтительным является лапароскопический доступ, поскольку способствует сохранению способности к деторождению [EL 3].

Активный ЯК приводит к снижению сексуальной функции. Результаты двух проспективных исследований продемонстрировали улучшение сексуальной функции у пациентов обоих полов через 12 месяцев после ИАРА

по сравнению с исходной [429,595]. С другой стороны, в ходе трех когортных исследований было установлено, что у женщин с ИАРА снижается способность к зачатию [596-599]. Причиной этого, по-видимому, является спаечный процесс с вовлечением маточных труб [600]. Степень этого снижения точно не установлена: в одном исследовании она составила > 70%, в то время как в других исследованиях достигала 30%. Все большее количество данных свидетельствует о том, что наложение ИАРА через лапароскопический доступ технически осуществимо и может уменьшить негативные последствия, касающиеся женской способности к деторождению [601,604].

В то же время, данные исследования, включавшего пациентов с семейным аденоматозным полипозом, в котором сравнивали результаты формирования ИАРА с результатами илеоректального анастомоза (ИРА), свидетельствуют об отсутствии снижения детородной способности после ИРА. Это, по всей видимости, связано с тем, что при ИАР образуется меньшее число спаек в полости малого таза, чем при ИАРА [605,606]. Кроме того, имеющиеся данные указывают на безопасность и приемлемые функциональные результаты ИРА [604,608].

У пациентов мужского пола после ИАРА могут наблюдаться такие осложнения, связанные с сексуальной функцией и репродуктивной способностью, как ретроградная эякуляция и эректильная дисфункция, однако частота их развития достаточно низкая [609]. При ИРА подобных осложнений не возникает. При планировании хирургического подхода следует учитывать риски, связанные с ИРА (см. раздел 9.5.3).

Информация, касающаяся способов родоразрешения у пациентов с илеоанальным резервуаром, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [16,610,617].

## **Хирургическое лечение в дополнение к реконструктивной проктоколэктомии**

### **Возраст**

#### **Положение ЕССО 9Н**

Возрастные ограничения для наложения илеоанального резервуарного анастомоза отсутствуют при условии сохранения нормальной функции анального сфинктера [EL 5]

Несмотря на имеющиеся сведения о большей частоте сопутствующих заболеваний у пациентов старше 65 лет при формировании ИАРА, данная

операция представляется эффективной и безопасной и в этой группе больных и остается одним из вариантов хирургического лечения [618]. При этом у пожилых пациентов с ИАРА отмечается увеличение частоты долгосрочных осложнений, таких как паучит и стриктуры анастомоза [619].

Ухудшение функции резервуара с возрастом, в частности, недержание кала, отмечается у всех пациентов с ИАРА и может быть более выраженным у больных пожилого возраста [620,621]. Но, несмотря на это, у пациентов старше 65 лет ИАРА позволяет сохранить хорошее качество жизни [622].

### **Постоянная илеостомия**

Клапанная илеостомия [623] по Кокку является альтернативой традиционной концевой илеостомии после неудачной реконструкции ИАРА для пациентов, не являющихся кандидатами на реконструкцию ИАРА [например, из-за повреждения сфинктера], и для лиц, у которых илеостомия представляет значительные проблемы [например, протечка, кожные проблемы и др.]. Многие хирурги дискредитировали клапанную илеостомию по Кокку, учитывая повышенную частоту повторных операций, поскольку примерно половине пациентов потребуются повторная операция, при этом наиболее частым показанием является сдвиг клапанной приставки. Однако, согласно результатам исследований серии случаев, 10-летняя выживаемость при постоянной илеостомии составляет около 90% [624,625]. У пациентов с постоянной илеостомой отмечается более высокое качество жизни, чем у пациентов с концевой илеостомией. Согласно исследованию клиники Кливленда, пациенты с конечной илеостомией более чем в два раза чаще сообщали о социальных, рабочих и сексуальных ограничениях, чем пациенты, перенесшие постоянную илеостомию по Кокку.

### **Илеоректальный анастомоз**

#### **Положение ЕССО 91**

При оптимальных обстоятельствах илеоректальный анастомоз является разумной альтернативой анастомозу с илеоанальным резервуаром [EL5]. Преимущества, такие как низкая заболеваемость и сохранность репродуктивного потенциала у женщин, необходимо сопоставить с необходимостью ректального наблюдения и последующей протектомии в 50% случаев [EL3]

Нежелание многих хирургов выполнять ИРА у пациентов с ЯК [626] обосновано хорошим долгосрочным функциональным результатом ИАРА по сравнению с непредсказуемым функциональным результатом после ИРА на

воспаленной неэластичной прямой кишке, а также страхом перед последующим раком прямой кишки. ИРА - менее сложная процедура с более низкими показателями заболеваемости и приемлемыми клиническими результатами у тщательно отобранных пациентов. Пациенты-кандидаты для ИРА-это лица с относительно сохраненной прямой кишкой (или прямой кишкой заживленной с помощью медикаментозной терапии), хорошей эластичностью прямой кишки и нормальным тонусом сфинктера. У этих пациентов позывы к дефекации почти такие же, как после ИАРА, однако случаи императивных позывов к дефекации, по-видимому, более распространены после ИРА, что описывается в серии публикаций (22–33%). Императивные позывы - наиболее частая причина неудачи ИРА.

Зарегистрированная вероятность удачной ИРА колеблется от 74% до 84% через 10 лет и от 46% до 69% через 20 лет [626,627]. Необходимо наблюдение за сохраненной прямой кишкой.

### **Дисфункция резервуара невоспалительной природы и отказ резервуара**

#### **Положение ЕССО 9J**

Причины дисфункции резервуара невоспалительной природы включают стриктуру анального резервуара, фистулу резервуара, проблемы с вместимостью резервуара, дисфункцию отводящего сегмента [S-резервуар], оставшуюся культю прямой кишки и хронический преакаральнй сепсис. Выбор метода лечения должен осуществляться на основании результатов оценки данных мультидисциплинарной командой [EL 5].

Подробная информация, касающаяся дисфункции резервуара невоспалительной природы, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [583,586,588,628-637].

### **Хирургическое лечение и медикаментозная терапия**

#### **Периоперационное применение преднизолона**

В ходе неконтролируемых и ретроспективных исследований было выявлено, что у пациентов, принимающих > 20 мг преднизолона в течение > 6 недель, повышен риск хирургических осложнений [638-642]. Результаты этих исследований показали пятикратный риск инфекционных осложнений и повышенный риск краткосрочных послеоперационных осложнений,



связанных с резервуаром. Поэтому перед операцией следует прекратить применение стероидов. Если это не представляется возможным, операцию по формированию резервуара следует провести позднее. Рекомендации по скорости отмены стероидов после колэктомии по поводу тяжелого колита условны. Однако, целью является профилактика синдрома «отмены» (аддисонического криза), в тяжелых случаях характеризующегося гипотензией, гипонатриемией и гипогликемией. Легкие симптомы могут восприниматься как «замедленное» восстановление после операции. Скорость дальнейшего сокращения дозы стероидов зависит от принимаемой дозы препарата и длительности стероидной терапии до операции. У пациентов, принимавших стероиды более 6 месяцев, рекомендуется уменьшать дозу не менее чем по 1 мг/неделю в течение нескольких месяцев.

### **Периоперационное применение тиапурина/ингибиторов кальциневрина**

#### **Положение ЕССО 9К**

Периоперационная терапия тиапуринами или циклоспорином не повышает риск послеоперационных осложнений [EL 3]

Применение тиапуринов [643-645] или циклоспорина [557,643-646] не повышает риск послеоперационных осложнений при колэктомии. Данных о такролимусе по-прежнему крайне мало [646,647].

### **Периоперационное применение инфликсимаба**

ФНО является ключевым компонентом иммунного ответа и его подавление инфликсимабом (IFX) или другими препаратами может привести к серьезным послеоперационным осложнениям. Проводится все больше исследований, в рамках которых оценивают риск послеоперационных осложнений на фоне терапии IFX, однако полученные в них результаты противоречивы. В одном из таких исследований был проведен мета-анализ [648] данных 5 исследований, включавших 706 пациентов [638,649-652], который показал, что предоперационное применение IFX повышает число осложнений в краткосрочном (30 дней) послеоперационном периоде (ОШ 1,80; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12-2,87). В то же время, этот анализ не имел достаточной мощности для оценки причины этих осложнений, хотя у пациентов, которые проходили терапию IFX перед операцией, отмечалось увеличение относительного риска послеоперационных инфекций (ОШ 2,24; 95% ДИ 0,63-7,95), при этом частота неинфекционных осложнений не была повышена (ОШ 0,85; 95% ДИ

0,50-1,45]. В исследованиях, опубликованных с момента проведения этого мета-анализа, не сообщалось об увеличении частоты осложнений после проктоколэктомии, связанных с терапией IFX [653–655]. Поскольку практически все данные были получены в ходе наблюдательных исследований, а не при рандомизированных испытаниях, такие результаты могут быть следствием существенной систематической ошибки. В исследовании, проведенном в клинике Мейо, в рамках которого оценивали исход ИАРА на фоне терапии IFX, несостоятельность анастомоза, инфекционные осложнения и осложнения со стороны резервуара чаще обнаруживались у пациентов, получавших IFX, чем среди лиц, не получавших такого лечения. После поправки на сопутствующую терапию и тяжесть колита, единственным независимым фактором, связанным с инфекционными осложнениями, была терапия IFX. Результаты недавно проведенного исследования также показали, что пациенты, ранее проходившие терапию анти-ФНО-препаратами, были подвержены более высокому риску тазового сепсиса после одномоментной операции по наложению ИАРА [656]. И наоборот, анализ данных из датского реестра, включающего данные более 1200 пациентов с ЯК, которым была сделана проктоколэктомия, не выявил значительного роста послеоперационных осложнений у пациентов, ранее получавших IFX [657].

Тяжесть заболевания и последующее применение циклоспорина также могут влиять на риск послеоперационных осложнений, связанный с терапией IFX. Терапия IFX наиболее эффективна у лиц с менее активным заболеванием и низким уровнем СРБ, а при экстренной колэктомии в течение нескольких недель после введения IFX может отмечаться увеличение риска септических осложнений [649,658-660].

Результаты ряда исследований подтверждают эффективность и безопасность применения циклоспорина и IFX в качестве последовательной терапии («терапии спасения») у пациентов со стероидрезистентным ЯК [651,661-663]. До трети пациентов в краткосрочном периоде достигают ремиссии, а в двух третях случаев в краткосрочном периоде удастся избежать колэктомии. Эти результаты приблизительно одинаковы как для пациентов, получающих IFX ввиду неэффективности циклоспорина, так и для пациентов, получающих циклоспорин в связи с неэффективностью IFX. В то же время, серьезные нежелательные явления развиваются у почти 16% пациентов и включают сепсис со смертельным исходом и герпетический эзофагит [662]. Убедительные данные о том зависит ли риск инфекционных осложнений от последовательности препаратов отсутствуют. Однако проведение терапии IFX после терапии циклоспорином, вероятно,

безопаснее, поскольку период полувыведения циклоспорина гораздо короче. Хотя ряд исследований указывает на сопоставимую частоту осложнений на фоне монотерапии циклоспорином [662,663] или IFX, проведение последовательной терапии («терапии спасения») может проводиться лишь в исключительных случаях после тщательной оценки соотношения риск/польза и не рекомендуется для применения в рутинной практике в связи с высоким риском осложнений. Это утверждение особенно справедливо при назначении циклоспорина в качестве второй линии «терапии спасения» при неэффективности IFX. До тех пор, пока данные о периоперационном применении анти-ФНО-препаратов остаются противоречивыми, проводить одномоментную проктоколэктомию с формированием илеоанального резервуара у пациентов, получающих терапию анти-ФНО-препаратами, не рекомендуется.

## **Раздел 10. Паучит**

### **Общие положения**

Проктоколэктомия с наложением илеоанального резервуарного анастомоза (ИАРА) является предпочтительным методом лечения больных ЯК, которым требуется колэктомия. Паучит представляет собой неспецифическое воспаление тонкокишечного резервуара и наиболее частое осложнение, возникающее после наложения ИАРА у пациентов с ЯК. Частота его возникновения зависит от длительности наблюдения, достигая 50% в течение 10 лет после формирования ИАРА [587,588,590-594,664,665]. Общая частота развития паучита у пациентов, которым ИАРА сформирован по поводу семейного аденоматозного полипоза, значительно ниже и составляет от 0 до 10% [666-668]. Причины более высокой частоты паучита у больных с ЯК пока не установлены. Неизвестно, чаще ли паучит развивается в течение первого года после ИАРА или риск продолжает нарастать при более длительном наблюдении.

#### **Положение ЕССО 10А**

Паучит диагностируется при наличии симптомов, а также характерных эндоскопических и гистологических изменений [EL 3]. Риск паучита, по-видимому, выше у некурящих и лиц, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также у пациентов с распространенным ЯК, первичным склерозирующим холангитом, антителами p-ANCA [EL3].

## **Симптомы**

Средняя частота стула после колпроктэктомии с формированием ИАРА составляет от 4 до 8 раз в сутки [587,588,590,591,623,669]. Стул, как правило, полусформированный или жидкий [588,623,669], а объем каловых масс составляет около 700 мл в сутки (в сравнении с 200 мл у здоровых людей). Симптомы, наблюдаемые при паучите, включают увеличение частоты дефекаций и появление жидких каловых масс, спазмы в животе, императивные позывы, тенезмы и дискофорт в тазовой области. Также могут отмечаться ректальное кровотечение, лихорадка или внекишечные проявления. Ректальное кровотечение чаще всего обусловлено воспалением сохраненной слизистой оболочки прямой кишки («манжетки»; см. раздел 10.4), а не с паучитом. Недержание стула после формирования ИАРА встречается и при отсутствии паучита, но чаще отмечается при развитии воспаления резервуара. Проявления дисфункции резервуара у пациентов после формирования ИАРА могут быть вызваны не только паучитом, но и другими состояниями, в том числе болезнью Крона с поражением резервуара [670-672], воспалением «манжетки» или синдромом раздраженного резервуара [673]. Этот факт обуславливает необходимость подтверждения диагноза на основании результатов эндоскопического и гистологического исследований с учетом наблюдаемых симптомов.

## **Эндоскопия («паучоскопия»)**

У пациентов с симптомами, соответствующими паучиту, для подтверждения диагноза необходимо провести паучоскопию и биопсию слизистой оболочки резервуара [624,674]. У больных с илеоанальным резервуаром нередко имеется стриктура резервуаро-анального анастомоза, поэтому для паучоскопии предпочтительнее использовать гастроскоп, а не колоноскоп. Целесообразно предпринять попытку провести аппарат в приводящую петлю подвздошной кишки. Эндоскопические изменения, свидетельствующие о наличии паучита, включают диффузную эритему, которая может быть очаговой, в отличие от таковой при ЯК. Характерными эндоскопическими проявлениями также являются отек, зернистость, ранимость, спонтанная и контактная кровоточивость, отсутствие сосудистого рисунка, слизистые выделения, кровотечение, эрозии и изъязвления. Эрозии и/или язвы по линии скобочного шва не обязательно свидетельствуют о наличии паучита [671,675,676]. Биоптаты следует брать из слизистой оболочки резервуара и приводящей петли над резервуаром, но не вдоль линии скобочного шва.

## **Гистопатология паучита**

Дополнительная информация, касающаяся методов проведения гистопатологического исследования при паучите, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [675-680].

## **Дифференциальный диагноз**

Клинический анамнез и биопсия позволяют различить паучит и ишемию, болезнь Крона и другие редкие формы дисфункции резервуара, такие как коллагенозный, цитомегаловирусный и *C. difficile*-ассоциированный паучиты [683-685]. Вторичный паучит, развивающийся вследствие тазового сепсиса, обычно вызывает фокальное воспаление и должен учитываться при постановке диагноза. Биопсия подвздошной кишки над резервуаром может выявить проксимальный илеит (перед резервуаром), являющийся возможной причиной его дисфункции, хотя обычно такой илеит приводит к появлению визуально различимых язв, нередко принимаемых за проявления болезни Крона. Следует учитывать возможность развития неспецифического илеита на фоне приема НПВП.

## **Факторы риска для паучита и дисфункции резервуара**

Этиология паучита остается неясной. Факторы риска, связь с определенным генотипом и серологические маркеры паучита свидетельствуют о том, что тесное взаимодействие между иммунным ответом организма и микрофлорой резервуара играют значимую роль в этиологии этого идиопатического воспаления [686]. К факторам риска паучита относятся распространенный ЯК [587,687], ретроградный илеит [687], внекишечные проявления (особенно ПСХ) [592,672,688] и регулярный прием НПВП [685,689]. Риск также повышен у некурящих пациентов 143. Полиморфизмы [690] гена антагониста рецептора к интерлейкину-1 и присутствие антител p-ANCA [691] также ассоциированы с развитием паучита. Как и следовало ожидать, в различных исследованиях по-разному оценивают значимость каждого из факторов. Двести сорок последовательно включенных пациента были разделены на лица: со здоровым резервуаром ( $n = 49$ ), паучитом ( $n = 61$ ), болезнью Крона ( $n = 39$ ), воспалением «манжетки» ( $n = 41$ ) и синдромом раздраженного резервуара ( $n = 50$ ). Риск развития паучита оказался повышен в случаях, если показанием к ИАРА была дисплазия, если пациент никогда не курил, принимал НПВП и (что несколько неожиданно) никогда не принимал анксиолитики. Риск выявления болезни

Крона с вовлечением резервуара был значительно повышен у активных курильщиков и немного повышен у лиц с давно сформированным резервуаром. Пациенты с воспалением «манжетки» были, как правило, более молодого возраста, и у них наблюдались симптомы артралгии. Синдром раздраженного резервуара нередко ошибочно не диагностируется, хотя является частой причиной дисфункции резервуара при отрицательных результатах инструментальных исследований и исключении других причин (в том числе малого объема резервуара, неполного опорожнения и заворота резервуара). Значимым фактором риска является прием антидепрессантов или анксиолитиков, что может быть обусловлено присутствием у таких пациентов синдрома раздраженного кишечника, объясняющего наличие желудочно-кишечных симптомов, еще до формирования резервуара. Как и при синдроме раздраженного кишечника, у таких больных наблюдается висцеральная гиперчувствительность. Группа исследователей, проводившая это исследование, также недавно обнаружила, что ряд хирургических факторов может использоваться для прогнозирования вероятности развития паучита [693]. По данным мультифакторного анализа сопутствующие заболевания дыхательной системы, распространение заболевания проксимальнее селезеночного изгиба, внекишечные проявления и наличие S-образного резервуара повышают риск развития паучита. Наличие этих факторов риска не требует выполнения колпроктэктомии, если целесообразна восстановительная операция, однако, их следует обсудить с пациентом и его семьей. При наличии ПСХ также следует обсудить повышенный риск развития паучита. Это необходимо для формирования разумных ожиданий от операции, но присутствие известных факторов риска развития паучита и синдрома раздраженного резервуара не должно использоваться в качестве формальных противопоказаний к формированию резервуара.

## **Течение паучита**

### **Острый и хронический паучит**

На основании симптомов и эндоскопической картины паучиты можно разделить на паучиты в стадии ремиссии (нормальная частота опорожнения резервуара) и в активной фазе (повышенная частота опорожнения и эндоскопические и гистологические признаки паучита) [624,694]. Активный резервуарит, в свою очередь, подразделяется на острый и хронический, в зависимости от длительности симптомов. Пороговой продолжительностью для констатации хронического паучита является длительность симптомов >

4 недель. Хронический паучит, требующий длительного лечения, развивается у почти 10% пациентов, при этом у небольшой подгруппы больных паучит оказывается резистентным к медикаментозной терапии. Используются следующие классификации паучита: 1) идиопатический и вторичный; 2) паучит в ремиссии и активный паучит; 3) редко (< 3 эпизодов в год) и часто рецидивирующий паучит (>3 эпизодов в год). В зависимости от ответа на антибактериальную терапию различают паучит: 1) отвечающий на антибиотики; 2) зависимый от антибиотиков (т.е. для поддержания ремиссии требуется длительное применение антибиотиков); 3) резистентный к антибиотикам [695].

Подробная информация о методах классификации паучита содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [675,694,696-699].

### **Рецидивирующий паучит и осложнения**

Рецидив паучита наблюдается более чем у 50% пациентов. Пациенты с рецидивирующим паучитом могут быть условно разделены на три группы: с редкими обострениями (< 1 в год), с рецидивирующим течением (1 - 3 обострения в год) или с непрерывным течением. Паучит также может быть отвечающим на терапию или резистентным, в зависимости от ответа на монотерапию антибиотиками [665,700]. Несмотря на то, что эти различия достаточно условны, они учитываются врачом при выборе метода лечения, способного изменить течение паучита. Осложнения паучита включают абсцессы, свищи, стеноз резервуаро-анального анастомоза и аденокарциному резервуара. Последнее осложнение встречается исключительно редко и почти всегда при ранее существовавшей дисплазии или карциноме в образце, полученном при колэктомии.

### **Консервативное лечение**

#### **Острый паучит: антибиотики**

##### **Положение ЕССО 10В**

У большинства пациентов наблюдается ответ на метронидазол или цiproфлоксацин, хотя оптимальные методы лечения четко не определены [EL 2]. При применении цiproфлоксацина нежелательные реакции, как правило, развиваются реже [EL 2]. Антидиарейные препараты способны уменьшить суточную частоту жидкого стула, независимо от того, имеется у пациента паучит или нет [EL 5].

Лечение паучита является преимущественно эмпирическим, и пока проведены лишь плацебо-контролируемые исследования на небольших группах пациентов. Антибиотики остаются основным методом лечения. Наиболее часто в качестве первой линии терапии назначаются метронидазол и цiproфлоксацин, которые, как правило, приводят к быстрому ответу [701]. В то же время, рандомизированные испытания как метронидазола, так и цiproфлоксацина, остаются маломасштабными [590,702]. Сравнение этих препаратов проводилось в рамках небольшого рандомизированного исследования. Семь пациентов в течение 2 недель получали цiproфлоксацин в дозе 1г/день, а девять пациентов-метронидазол в дозе 20мг/кг/день. Оба препарата существенно снижали Индекс активности перианального заболевания (PDAI), однако при применении цiproфлоксацина наблюдался значительно больший эффект по сравнению с метронидазолом с точки зрения суммарного PDAI ( $p = 0,002$ ), снижения тяжести симптомов ( $p = 0,03$ ) и эндоскопической активности ( $p = 0,03$ ). Кроме того, цiproфлоксацин вызывал меньшее число нежелательных явлений (нежелательные явления отмечались у 33% пациентов в группе метронидазола и ни у одного из пациентов в группе цiproфлоксацина). При лечении острого паучита (4 рандомизированных контролируемых исследования, 5 препаратов) цiproфлоксацин оказался более эффективным в достижении ремиссии, чем метронидазол. Ни рифаксимин, ни *Lactobacillusplantarum GG* не превышали плацебо по эффективности, а клизмы с будесонидом и метронидазол были одинаково эффективны в достижении ремиссии. Согласно данным одного нерандомизированного неконтролируемого открытого исследования, пробиотическая смесь VSL#3 в высокой концентрации эффективна в лечении умеренно активного паучита [703,704].

### Хронический паучит

#### Положение ECCO 10C

При хроническом паучите эффективна комбинация двух антибиотиков [EL 3]. В качестве альтернативы можно назначать пероральный беклометазонадипропионат [EL 3] или такролимус для местного применения [EL 3]. Инфликсимаб эффективен при лечении хронического резистентного паучита [EL 4]. Пациентам с резистентностью к инфликсимабу можно назначать адалимумаб [EL 4].

При сохранении симптомов следует рассмотреть вероятность другого диагноза. Приблизительно у 10 - 15% пациентов с острым паучитом в дальнейшем развивается хронический паучит, который может как отвечать



на монотерапию антибиотиком, так и быть рефрактерным к ней. Пациенты с хроническим рефрактерным паучитом не отвечают на стандартную терапию и часто страдают от непрекращающихся симптомов заболевания, что во многих случаях приводит к дисфункции резервуара. Эффективной может быть комбинированная терапия антибиотиками или пероральным будесонидом [704-709]. В рамках недавно проведенного исследования было установлено, что пероральный беклометазонадипропионат эффективен при хроническом рефрактерном паучите. Десять последовательно включенных пациентов с активным паучитом, у которых отсутствовал ответ на терапию антибиотиками в течение одного месяца, получали беклометазонадипропионат в дозе 10 мг/сутки в течение 8 недель. Восемь из 10 пациентов (80%) достигли ремиссии [710].

### **Острый и хронический рефрактерный паучит: другие препараты**

Подробная информация о других препаратах для лечения острого и хронического рефрактерного паучита, содержится в «Дополнительном материале», представленном на сайте журнала «*Journal of Crohn's and Colitis*» в разделе «Дополнительные данные» [711-721].

### **Поддержание ремиссии: пробиотики**

Терапия концентрированной смесью пробиотиков VSL#3 способствует поддержанию ремиссии хронического паучита после ее достижения. В ходе двух двойных-слепых плацебо-контролируемых исследований была установлена эффективность VSL#3 (450 млрд. бактерий 8 различных видов/г) в поддержании ремиссии у пациентов с хроническим паучитом [722,723]. По данным Кокрановского систематического обзора VSL#3 по эффективности превосходит плацебо в поддержании ремиссии хронического паучита у пациентов, достигших ремиссии на фоне терапии антибиотиками [703,724].

### **Профилактика паучита: пробиотики**

Этот же пробиотик (VSL#3) эффективен и для профилактики паучита в течение первого года после операции, что было показано в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. У пациентов, получавших VSL#3, острый паучит развивался значительно реже (10%), чем у принимавших плацебо (40%) ( $p < 0,05$ ), а также существенно улучшалось качество жизни [725]. Результаты Кокрановского систематического обзора подтвердили, что VSL#3 более эффективен в профилактике паучита, чем плацебо.

### **Воспаление «манжетки»**

Воспаление «манжетки» может приводить к дисфункции резервуара и сопровождаться симптомами, соответствующими паучиту или синдрому раздраженного резервуара, особенно при формировании ИАРА с наложением двухрядного скобочного шва (см. раздел 9). В отличие от синдрома раздраженного резервуара (который все равно может быть сопутствующим состоянием), кровотечение является характерным признаком воспаления «манжетки». Подтвердить диагноз можно с помощью эндоскопии, однако приходится тщательно оценивать состояние цилиндрического эпителия между зубчатой линией и резервуаро-анальным анастомозом (раздел 9.2.3). В ходе открытого исследования у 14 последовательно включенных пациентов с воспалением «манжетки», получавших свечи с 500 мг 5-аминосалициловой кислоты дважды в сутки, было отмечено сокращение суммарного Индекса активности воспаления «манжетки» (рассчитан на основании PDAI) с  $11,9 \pm 3,17$  до  $6,21 \pm 3,19$  ( $p < 0,001$ ). Кроме того, оценка тяжести симптомов снизилась с  $3,24 \pm 1,28$  до  $1,79 \pm 1,31$ , оценка эндоскопической активности – с  $3,14 \pm 1,29$  до  $1,00 \pm 1,52$ , а гистологической активности – с  $4,93 \pm 1,77$  до  $3,57 \pm 1,39$ . Улучшение было отмечено у 92% пациентов с выделением крови после дефекации и у 70% с артралгией (характерный клинический признак воспаления «манжетки»). Системных или местных нежелательных реакций не отмечалось.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dignass A, Eliakim R, Magro F, *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.
2. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, *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.
3. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, *et al.*; European Crohn's and Colitis Organisation. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis*2013;**7**:1–33.
4. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, *et al.*; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*2008;**2**:1–23.
5. Travis SP, Stange EF, Lémann M, *et al.*; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns Colitis*2008;**2**:24–62.
6. Biancone L, Michetti P, Travis S, *et al.*; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohns Colitis*2008;**2**:63–92.
7. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, *et al.*; European Crohn's and Colitis Organisation. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*2016;**10**:239–54.
8. Annese V, Beaugerie L, Egan L, *et al.*; ECCO. European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis*2015;**9**:945–65.
9. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, *et al.* Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*2013;**7**:556–85.
10. Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, *et al.*; World Organisation of Digestive Endoscopy [OMED] and the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy*2009;**41**:618–37.

11. Rahier JF, Magro F, Abreu C, *et al.*; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*2014;**8**:443–68.
12. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, *et al.*; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European evidence-based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*2015;**9**:4–25.
13. Annese V, Daperno M, Rutter MD, *et al.*; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence-based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*2013;**7**:982–1018.
14. Magro F, Langner C, Driessen A, *et al.*; European Society of Pathology [ESP]; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*2013;**7**:827–51.
15. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, *et al.*; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*2015;**9**:211–22.
16. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, *et al.*; European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*2015;**9**:107–24.
17. Turner D, Levine A, Escher JC, *et al.* Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*2012;**55**:340–61.
18. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, *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.
19. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, *et al.*; EpiCom group. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*2014;**63**:588–97.
20. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*2013;**7**:322–37.
21. Høivik ML, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T; IBSEN Group. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut*2013;**62**:368–75.

22. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations [EFCCA] patient survey. *J Crohns Colitis* 2007;**1**:10–20.
23. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, *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**:5A–36A.
24. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;**55**:749–53.
25. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease—'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol* 1978;**31**:567–77.
26. 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.
27. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, *et al.*; EpiCom Group. Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: the ECCO-EpiCom cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2014;**20**:36–46.
28. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, *et al.*; IBSEN Study Group. 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.
29. 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.
30. Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut* 2013;**62**:1795–805.
31. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, *et al.* Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;**17**:1314–21.
32. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;**2**:1041–8.
33. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, *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.
34. Riceoxley JM, Truelove S. Ulcerative colitis—course and prognosis. *Lancet* 1950;**258**:663–6.
35. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, *et al.*; Scientific Committee of the European Crohn's and Colitis Organisation. 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.
36. Daperno M, Castiglione F, de Ridder L, *et al.*; Scientific Committee of the European Crohn's and Colitis Organisation. 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.
  37. Armuzzi A, Van Assche G, Reinisch W, *et al.* Results of the 2nd scientific workshop of the ECCO [IV]: therapeutic strategies to enhance intestinal healing in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2012;**6**:492–502.
  38. 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.
  39. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut*1963;**4**:299–315.
  40. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, *et al.*; AGA Institute Medical Position Panel on Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*2010;**138**:738–45.
  41. Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*2005;**11**:314–21.
  42. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*2010;**105**:501–23; quiz 524.
  43. 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.
  44. Sugita A, Sachar DB, Bodian C, Ribeiro MB, Aufses AH Jr, Greenstein AJ. Colorectal cancer in ulcerative colitis. Influence of anatomical extent and age at onset on colitis-cancer interval. *Gut*1991;**32**:167–9.
  45. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*2014;**39**:645–59.
  46. Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, *et al.*; EC-IBD Study Group. 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.
47. Florén CH, Benoni C, Willén R. Histologic and colonoscopic assessment of disease extension in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*1987;**22**:459–62.
  48. Gyde SN, Prior P, Allan RN, *et al.* Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut*1988;**29**:206–17.
  49. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, *et al.* Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*2004;**126**:451–9.
  50. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, *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.
  51. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, *et al.* Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*2013;**11**:1601–8.e1.
  52. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol*1996;**31**:260–6.
  53. Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, *et al.* The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. Gruppo di Studio per le MalattieInfiammatorieIntestinali [GSMII]. *Am J Gastroenterol* 2000;**95**:469–73.
  54. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, *et al.* The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*2009;**104**:2080–8.
  55. 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.
  56. Höie O, Wolters F, Riis L, *et al.*; European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease [EC-IBD]. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007;**102**:1692–701.
  57. 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.
  58. Meyers S, Janowitz HD. The ‘natural history’ of ulcerative colitis: an analysis of the placebo response. *J Clin Gastroenterol*1989;**11**:33–7.
  59. Jess T, Riis L, Vind I, *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.
60. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut*1991;**32**:174–8.
  61. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, *et al.* Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest*1982;**12**:351–9.
  62. Solem CA, Loftus EV Jr, 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.
  63. Turner D, Otley AR, Mack D, *et al.* Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*2007;**133**:423–32.
  64. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, *et al.* Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*1996;**38**:905–10.
  65. Herrlinger KR, Dittmann R, Weitz G, *et al.* Serum procalcitonin differentiates inflammatory bowel disease and self-limited colitis. *Inflamm Bowel Dis*2004;**10**:229–33.
  66. 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.
  67. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, *et al.* Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *DigLiver Dis* 2003;**35**:642–7.
  68. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, *et al.* Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol*2003;**98**:1309–14.
  69. Angriman I, Scarpa M, D'Inca R, *et al.* Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta*2007;**381**:63–8.
  70. Adeyemi EO, Hodgson HJ. Faecal elastase reflects disease activity in active ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*1992;**27**:139–42.
  71. Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, *et al.* Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut* 2007;**56**:1706–13.
  72. 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.
  73. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, *et al.* Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy.



- Am J Gastroenterol* 2007;**102**:803–13.
74. Schoepfer AM, Trummler 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.
  75. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler 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.
  76. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, *et al.* Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*2013;**19**:332–41.
  77. Travis SP, Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract Gastroenterol*2010;**30**:17–20.
  78. 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.
  79. Sandborn WJ. Serologic markers in inflammatory bowel disease: state of the art. *Rev Gastroenterol Disord*2004;**4**:167–74.
  80. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, *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.
  81. 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.
  82. 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.
  83. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, *et al.* The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology*2002;**122**:1242–7.
  84. Mow WS, Landers CJ, Steinhart AH, *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.
  85. 85. Targan SR, Landers CJ, Yang H, *et al.* Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated

- Crohn's disease. *Gastroenterology*2005;**128**:2020–8.
86. 86. Dotan I, Fishman S, Dgani Y, *et al.* Antibodies against laminaribioside and chitobioside are novel serologic markers in Crohn's disease. *Gastroenterology*2006;**131**:366–78.
87. 87. Papadakis KA, Yang H, Ippoliti A, *et al.* Anti-flagellin [CBir1] phenotypic and genetic Crohn's disease associations. *Inflamm Bowel Dis*2007;**13**:524–30.
88. 88. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, *et al.*; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; International IBD Genetics Consortium. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*2015;**47**:979–86.
89. 89. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, *et al.*; International IBD Genetics Consortium [IIBDGC]. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*2012;**491**:119–24.
90. 90. Cho JH, Weaver CT. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*2007;**133**:1327–39.
91. 91. Goyette P, Boucher G, Mallon D, *et al.*; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; Australia and New Zealand IBDGC; Belgium IBD Genetics Consortium; Italian Group for IBD Genetic Consortium; NIDDK Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; United Kingdom IBDGC; Wellcome Trust Case Control Consortium; Quebec IBD Genetics Consortium. High-density mapping of the MHC identifies a shared role for HLA-DRB1\*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis. *Nat Genet* 2015;**47**:172–9.
92. 92. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, *et al.* A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*2006;**314**:1461–3.
93. 93. Stoll M, Corneliussen B, Costello CM, *et al.* Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2004;**36**:476–80.
94. 94. Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res*2013;**76**:1–8.
95. 95. McGovern DP, Gardet A, Törkvist L, *et al.*; NIDDK IBD Genetics Consortium. Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci. *Nat Genet*2010;**42**:332–7.
96. 96. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, *et al.* Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci.

- Nat Genet*2010;**42**:1118–25.
97. 97. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, *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.
  98. 98. Bank S, Andersen PS, Burisch J, *et al.* Polymorphisms in the toll-like receptor and the IL-23/IL-17 pathways were associated with susceptibility to inflammatory bowel disease in a Danish Cohort. *PLoS One* 2015;**10**:e0145302.
  99. 99. Rivas MA, Graham D, Sulem P, *et al.*; UK IBD Genetics Consortium; NIDDK IBD Genetics Consortium. A protein-truncating R179X variant in RNF186 confers protection against ulcerative colitis. *Nat Commun*2016;**7**:12342.
  100. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, *et al.*; International IBD Genetics Consortium [IIBDGC]; International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium [IGAS]; International PSC Study Group [IPSCSG]; Genetic Analysis of Psoriasis Consortium [GAPC]; Psoriasis Association Genetics Extension [PAGE]. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet*2016;**48**:510–8.
  101. Gordon H, Trier Moller F, Andersen V, Harbord M. Heritability in inflammatory bowel disease: from the first twin study to genome-wide association studies. *Inflamm Bowel Dis*2015;**21**:1428–34.
  102. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*2004;**126**:1504–17.
  103. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*2005;**3**:11–24.
  104. 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.
  105. 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.
  106. 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.
  107. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut*1988;**29**:342–5.

108. 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.
109. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at 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.
110. Rath HC, Andus T, Caesar I, Schölmerich J. Initial symptoms, extra-intestinal manifestations and course of pregnancy in chronic inflammatory bowel diseases. *Med Klin [Munich]*1998;**93**:395–400.
111. 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.
112. Illescas L, García L, Faggioni F, Velasco L. Ulcerative colitis: a 52 years retrospective study. *Rev Gastroenterol Peru*1999;**19**:116–23.
113. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*2004;**126**:1518–32.
114. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, *et al.* Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*2006;CD000279.
115. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*1999;**116**:1464–86.
116. Hamzaoglu I, Hodin RA. Perianal problems in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*2005;**11**:856–9.
117. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*2007;**369**:1641–57.
118. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, *et al.*; Ibsen Study Group. 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.
119. Danese S, Semeraro S, Papa A, *et al.* Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*2005;**11**:7227–36.
120. Isene R, Bernklev T, Høie O, *et al.*; EC-IBD Study Group. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol*2015;**50**:300–5.
121. Zippi M, Corrado C, Pica R, *et al.* Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J*

- Gastroenterol*2014;**20**:17463–7.
122. Roberts H, Rai SN, Pan J, *et al.* Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and the influence of smoking. *Digestion*2014;**90**:122–9.
  123. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*2014;**40**:3–15.
  124. Moris G. Inflammatory bowel disease: an increased risk factor for neurologic complications. *World J Gastroenterol*2014;**20**:1228–37.
  125. Wilson MZ, Connelly TM, Tinsley A, Hollenbeak CS, Koltun WA, Messaris E. Ulcerative colitis is associated with an increased risk of venous thromboembolism in the postoperative period: the results of a matched cohort analysis. *Ann Surg*2015;**261**:1160–6.
  126. 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.
  127. Vegh Z, Golovics PA, Lovasz BD, *et al.* Low incidence of venous thromboembolism in inflammatory bowel diseases: prevalence and predictors from a population-based inception cohort. *Scand J Gastroenterol*2015;**50**:306–11.
  128. Isene R, Bernklev T, Høie O, *et al.*; EC-IBD Study Group. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol*2014;**49**:820–5.
  129. Scoville EA, Konijeti GG, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases: a case-control study of risk factors. *Inflamm Bowel Dis* 2014;**20**:631–6.
  130. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, *et al.* Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*2014;**146**:835–48.e6.
  131. Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, *et al.* Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*2013;**37**:953–62.
  132. Magro F, Soares JB, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*2014;**20**:4857–72.
  133. Vermeire S. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*2006;**24**:2–10.

134. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol*2015;**110**:564–71.
135. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, *et al.* Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*2006;**81**:1462–71.
136. Lunney PC, Leong RW. Review article: Ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. *Aliment Pharmacol Ther*2012;**36**:997–1008.
137. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*2012;**107**:1399–406.
138. To N, Ford AC, Gracie DJ. Systematic review with meta-analysis: the effect of tobacco smoking on the natural history of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*2016;**44**:117–26.
139. 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.
140. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis*2004;**10**:848–59.
141. Rudra T, Motley R, Rhodes J. Does smoking improve colitis? *Scand J Gastroenterol Suppl*1989;**170**:61–3; discussion 66–8.
142. Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Tremaine WJ, *et al.* Primary sclerosing cholangitis is associated with nonsmoking: a case-control study. *Gastroenterology*1996;**110**:1496–502.
143. 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.
144. 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.
145. Frisch M, Pedersen BV, Andersson RE. Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *BMJ* 2009;**338**:b716.
146. Rutgeerts P, D’Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology*1994;**106**:1251–3.
147. Frisch M, Johansen C, Mellemkjaer L, *et al.* Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery*2001;**130**:36–43.
148. 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.
149. 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.
  150. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, *et al.* Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*2002;**51**:808–13.
  151. 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.
  152. Gardenbroek TJ, Pinkney TD, Sahami S, *et al.* The ACCURE-trial: the effect of appendectomy on the clinical course of ulcerative colitis, a randomised international multicenter trial [NTR2883] and the ACCURE-UK trial: a randomised external pilot trial [ISRCTN56523019]. *BMC Surg*2015;**15**:30.
  153. 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 PharmacolTher*2004;**20**:1035–43.
  154. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, *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.
  155. Korzenik JR, Podolsky DK. Selective use of selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*2006;**4**:157–9.
  156. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, *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.
  157. Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;**50**:255–63.
  158. Reinisch W, Miehsler W, Dejaco 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 PharmacolTher*2003;**17**:1371–80.
  159. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;**53**:V1–16.
  160. Hanauer SB. Update on the etiology, pathogenesis and diagnosis of ulcerative

- colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*2004;**1**:26–31.
161. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*2007;**448**:427–34.
162. 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.
163. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*2005;**22**:309–15.
164. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. 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.
165. Travis SP, Jewell DP. Ulcerative colitis: clinical presentation and diagnosis. In: Satsangi J, Sutherland LR, editors. *Inflammatory Bowel Diseases*. London: Churchill Livingstone; 2003: 169–81.
166. Melmed GY, Elashoff R, Chen GC, *et al.* Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn’s disease: a nested, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*2007;**5**:602–8; quiz 525.
167. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, *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.
168. 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.
169. Langner C, Magro F, Driessen A, *et al.*; European Society of Pathology; European Crohn’s and Colitis Foundation. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch*2014;**464**:511–27.
170. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Löfberg R, Persson TB, Sjö Dahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*1998;**10**:831–5.
171. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis*2015;**9**:156–63.
172. Brown WJ, Hudson MJ, Patrick S, *et al.* Search for enteric microbial pathogens in patients with ulcerative colitis. *Digestion*1992;**53**:121–8.



173. 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.
174. Rolny P, Järnerot G, Möllby R. Occurrence of *Clostridium difficile* toxin in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*1983;**18**:61–4.
175. 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.
176. Regnault H, Bourrier A, Lalande V, et al. Prevalence and risk factors of *Clostridium difficile* infection in patients hospitalized for flare of inflammatory bowel disease: a retrospective assessment. *Dig Liver Dis*2014;**46**:1086–92.
177. Landsman MJ, Sultan M, Stevens M, Charabaty A, Mattar MC. Diagnosis and management of common gastrointestinal tract infectious diseases in ulcerative colitis and Crohn’s disease patients. *Inflamm Bowel Dis*2014;**20**:2503–10.
178. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;**5**:345–51.
179. 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.
180. Masclee GM, Penders J, Jonkers DM, Wolffs PF, Pierik MJ. Is *clostridium difficile* associated with relapse of inflammatory bowel disease? results from a retrospective and prospective cohort study in the Netherlands. *Inflamm Bowel Dis*2013;**19**:2125–31.
181. Murthy SK, Steinhart AH, Tinmouth J, Austin PC, Daneman N, Nguyen GC. Impact of *Clostridium difficile* colitis on 5-year health outcomes in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;**36**:1032–9.
182. 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.
183. Minami M, Ohta M, Ohkura T, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol*2007;**13**:754–60.
184. Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*2007;**102**:331–7.
185. 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.

186. 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.
187. Kojima T, Watanabe T, Hata K, Shinozaki M, Yokoyama T, Nagawa H. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*2006;**41**:706–11.
188. Zidar N, Ferkolj I, Tepeš K, *et al.* Diagnosing cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease—by immunohistochemistry or polymerase chain reaction? *Virchows Arch*2015;**466**:533–9.
189. Shukla T, Singh S, Loftus EV Jr, Bruining DH, McCurdy JD. Antiviral Therapy in Steroid-refractory Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus: Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*2015;**21**:2718–25.
190. Riis L, Vind I, Vermeire S, *et al.*; European Collaborative Study Group on Inflammatory Bowel Disease. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis*2007;**13**:24–32.
191. Joossens S, Daperno M, Shums Z, *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.
192. Plevy S. Do serological markers and cytokines determine the indeterminate? *J Clin Gastroenterol* 2004;**38**:S51–6.
193. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*2006;**55**:426–31.
194. 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.
195. Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, *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.
196. 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.
197. 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.
198. Takashima S, Kato J, Hiraoka S, *et al.* Evaluation of mucosal healing in ulcerative colitis by fecal calprotectin vs. fecal immunochemical test. *Am J*

- Gastroenterol*2015;**110**:873–80.
- 199.Lin JF, Chen JM, Zuo JH, *et al.* Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis*2014;**20**:1407–15.
  - 200.Vinding KK, Elsberg H, Thorkilgaard T, *et al.* Fecal calprotectin measured by patients at home using smartphones—a new clinical tool in monitoring patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*2016;**22**:336–44.
  - 201.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.
  - 202.Rajwal SR, Puntis JW, McClean P, *et al.* Endoscopic rectal sparing in children with untreated ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*2004;**38**:66–9.
  - 203.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.
  - 204.Kim B, Barnett JL, Kleer CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*1999;**94**:3258–62.
  - 205.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 SurgPathol*1993;**17**:869–75.
  - 206.Park SH, Loftus EV Jr, Yang SK. Appendiceal skip inflammation and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*2014;**59**:2050–7.
  - 207.Byeon JS, Yang SK, Myung SJ, *et al.* Clinical course of distal ulcerative colitis in relation to appendiceal orifice inflammation status. *Inflamm Bowel Dis*2005;**11**:366–71.
  - 208.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.
  - 209.Yang SK, Jung HY, Kang GH, *et al.* Appendiceal orifice inflammation as a skip lesion in ulcerative colitis: an analysis in relation to medical therapy and disease extent. *GastrointestEndosc*1999;**49**:743–7.
  - 210.Matsumoto T, Nakamura S, Shimizu M, Iida M. Significance of appendiceal involvement in patients with ulcerative colitis. *GastrointestEndosc*2002;**55**:180–5.
  - 211.Park SH, Yang SK, Park SK, *et al.* Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol*2014;**28**:125–30.

- 212.Haskell H, Andrews CW Jr, Reddy SI, *et al.* Pathologic features and clinical significance of ‘backwash’ ileitis in ulcerative colitis. *Am J SurgPathol*2005;**29**:1472–81.
- 213.Abelrazeq AS, Wilson TR, Leitch DL, Lund JN, Leveson SH. Ileitis in ulcerative colitis: is it a backwash? *Dis Colon Rectum*2005;**48**:2038–46.
- 214.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.
- 215.Navaneethan U, Jegadeesan R, Gutierrez NG, *et al.* Backwash ileitis and the risk of colon neoplasia in ulcerative colitis patients undergoing restorative proctocolectomy. *Dig Dis Sci*2013;**58**:2019–27.
- 216.Arrossi AV, Kariv Y, Bronner MP, *et al.* Backwash ileitis does not affect pouch outcome in patients with ulcerative colitis with restorative proctocolectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol*2011;**9**:981–8.
- 217.Gomollón F, Dignass A, Annesse V, *et al.*; ECCO. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*2017;**11**:3–25.
- 218.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.
- 219.Jakobovits SL, Travis SP. Management of acute severe colitis. *Br Med Bull* 2005;**75-76**:131–44.
- 220.Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut*1975;**16**:579–84.
- 221.Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in severe ulcerative colitis. *Gut*1991;**32**:1535–7.
- 222.Criscuoli V, Casà A, Orlando A, *et al.* Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. *Dig Liver Dis*2004;**36**:818–20.
- 223.Record CO, Bramble MG, Lishman AH, *et al.* Flexible sigmoidoscopy in outpatients with suspected colonic disease. *Br Med J*1981;**283**:1291–2.
- 224.Navaneethan U, Kochhar G, Phull H, *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.
- 225.Carbonnel F, Lavergne A, Lémann M, *et al.* Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci*1994;**39**:1550–7.
- 226.Orlandi F, Brunelli E, Feliciangeli G, *et al.* Observer agreement in endoscopic assessment of ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol*1998;**30**:539–41.

227. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*2007;**133**:412–22.
228. 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.
229. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, *et al.* Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*2011;**9**:483–9.e3.
230. 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.
231. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, *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.
232. Thia KT, Loftus EV Jr, Pardi DS, *et al.* Measurement of disease activity in ulcerative colitis: interobserver agreement and predictors of severity. *Inflamm Bowel Dis*2011;**17**:1257–64.
233. Travis SPL., Schnell D., Krzeski P., Abreu MT., Altman DG., Colombel J-F., *et al.* Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology*2013;**145**:987–95.
234. Pera A, Bellando P, Caldera D, *et al.* Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology*1987;**92**:181–5.
235. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J*1964;**1**:89–92.
236. de Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Local complications of ulcerative colitis. Stricture, pseudopolyps and cancer of the colon and rectum. *Am J Proctol*1967;**18**:198–201.
237. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut*2012;**61**:1619–35.
238. 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.
239. 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.

240. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, *et al.* Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med*2005;**352**:2499–507.
241. Parente F, Greco S, Molteni M, *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.
242. Hollerbach S, Geissler A, Schiegl H, *et al.* The accuracy of abdominal ultrasound in the assessment of bowel disorders. *Scand J Gastroenterol*1998;**33**:1201–8.
243. Maconi G, Ardizzone S, Parente F, Bianchi Porro G. Ultrasonography in the evaluation of extension, activity, and follow-up of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*1999;**34**:1103–7.
244. Parente F, Molteni M, Marino B, *et al.* Are colonoscopy and bowel ultrasound useful for assessing response to short-term therapy and predicting disease outcome of moderate-to-severe forms of ulcerative colitis?: a prospective study. *Am J Gastroenterol*2010;**105**:1150–7.
245. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, *et al.* Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*2004;**53**:1813–6.
246. Andersen K, Vogt C, Blondin D, *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.
247. Feakins RM; British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol*2013;**66**:1005–26.
248. Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *Am J Surg Pathol*1998;**22**:983–9.
249. Cross SS, Harrison RF. Discriminant histological features in the diagnosis of chronic idiopathic inflammatory bowel disease: analysis of a large dataset by a novel data visualisation technique. *J Clin Pathol*2002;**55**:51–7.
250. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1<sup>st</sup> year after presentation. *Scand J Gastroenterol*1994;**29**:318–32.
251. 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.
252. 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.
- 253.Nostrant TT, Kumar NB, Appelman HD. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology*1987;**92**:318–28.
- 254.McCormick DA, Horton LW, Mee AS. Mucin depletion in inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol*1990;**43**:143–6.
- 255.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.
- 256.Moum B, Ekblom A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol*1999;**94**:1564–9.
- 257.Bryant RV, Winer S, Travis SP, Riddell RH. Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is ‘complete’ remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis*2014;**8**:1582–97.
- 258.Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut*2000;**47**:404–9.
- 259.Mosli MH, Feagan BG, Sandborn WJ, *et al.* Histologic evaluation of ulcerative colitis: a systematic review of disease activity indices. *Inflamm Bowel Dis*2014;**20**:564–75.
- 260.Bressenot A, Salleron J, Bastien C, Danese S, Boulagnon-Rombi C, Peyrin-Biroulet L. Comparing histological activity indexes in UC. *Gut*2015;**64**:1412–8.
- 261.Mosli MH, Feagan BG, Zou G, *et al.* Development and validation of a histological index for UC. *Gut*2017;**66**:50–8.
- 262.Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, *et al.* Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology*2001;**120**:13–20.
- 263.Nishio Y, Ando T, Maeda O, *et al.* Pit patterns in rectal mucosa assessed by magnifying colonoscope are predictive of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis. *Gut*2006;**55**:1768–73.
- 264.Nishio Y, Ando T, Maeda O, *et al.* Predictors of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis. *Gut*2006;**55**:1760–7.
- 265.Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, *et al.* Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *Am J Gastroenterol*2012;**107**:1684–92.
- 266.Feagins LA, Melton SD, Iqbal R, Dunbar KB, Spechler SJ. Clinical

- implications of histologic abnormalities in colonic biopsy specimens from patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis*2013;**19**:1477–82.
267. Zenlea T, Yee EU, Rosenberg L, *et al*. Histology grade is independently associated with relapse risk in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective study. *Am J Gastroenterol*2016;**111**:685–90.
268. Korelitz BI, Sultan K, Kothari M, Arapos L, Schneider J, Panagopoulos G. Histological healing favors lower risk of colon carcinoma in extensive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*2014;**20**:4980–6.
269. Rosenberg L, Nanda KS, Zenlea T, *et al*. Histologic markers of inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*2013;**11**:991–6.
270. Lemmens B, Arijis I, Van Assche G, *et al*. Correlation between the endoscopic and histologic score in assessing the activity of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*2013;**19**:1194–201.
271. Tursi A, Elisei W, Picchio M, *et al*. Histological inflammation in ulcerative colitis in deep remission under treatment with infliximab. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*2015;**39**:107–13.
272. Mazzuoli S, Guglielmi FW, Antonelli E, Salemme M, Bassotti G, Villanacci V. Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice. *Dig Liver Dis*2013;**45**:969–77.
273. Peyrin-Biroulet L, Bressenot A, Kampman W. Histologic remission: the ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol*2014;**12**:929–34.e2.
274. Parente F, Cucino C, Bollani S, *et al*. Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel diseases: prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. *Am J Gastroenterol*2000;**95**:705–11.
275. Sharif F, McDermott M, Dillon M, *et al*. Focally enhanced gastritis in children with Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*2002;**97**:1415–20.
276. McHugh JB, Gopal P, Greenson JK. The clinical significance of focally enhanced gastritis in children. *Am J SurgPathol*2013;**37**:295–9.
277. Roka K, Roma E, Stefanaki K, Panayotou I, Kopsidas G, Chouliaras G. The value of focally enhanced gastritis in the diagnosis of pediatric inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*2013;**7**:797–802.
278. Ushiku T, Moran CJ, Lauwers GY. Focally enhanced gastritis in newly diagnosed pediatric inflammatory bowel disease. *Am J SurgPathol*2013;**37**:1882–8.



279. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, *et al.* Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy*2003;**35**:1004–8.
280. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, *et al.* Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*2014;**20**:936–45.
281. Bager P, Befrits R, Wikman O, *et al.* High burden of iron deficiency and different types of anemia in inflammatory bowel disease outpatients in Scandinavia: a longitudinal 2-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol*2013;**48**:1286–93.
282. Ott C, Liebold A, Takses A, Strauch UG, Obermeier F. High prevalence but insufficient treatment of iron-deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results of a population-based cohort. *Gastroenterol Res Pract*2012;**2012**:595970.
283. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*2009;**15**:4659–65.
284. Gasche C, Berstad A, Befrits R, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*2007;**13**:1545–53.
285. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta*2003;**329**:9–22.
286. Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, *et al.* Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc Natl Acad Sci U S A*2007;**104**:17063–8.
287. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*2005;**352**:1011–23.
288. Voegtlin M, Vavricka SR, Schoepfer AM, *et al.*; Swiss IBD Cohort Study. Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: a cross-sectional study in patients from private practices and university hospitals. *J Crohns Colitis*2010;**4**:642–8.
289. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, *et al.*; FERGI Study Group. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*2011;**141**:846–53.e1–2.
290. Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C, Waldhör 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.
291. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, *et al.*; FERGI Study Group. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory

- bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*2013;**11**:269–77.
292. Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, *et al.* Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion*1999;**60**:262–7.
293. Gasché C, Dejaco C, Waldhoer T, *et al.* Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*1997;**126**:782–7.
294. 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.
295. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, *et al.* A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*1999;**340**:409–17.
296. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, *et al.* Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*2013;**368**:11–21.
297. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, *et al.* Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*2011;**106**:110–9.
298. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*1998;**42**:387–91.
299. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthritis is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol*2000;**27**:2860–5.
300. Peeters H, Vander Cruyssen B, Mielants H, *et al.* Clinical and genetic factors associated with sacroiliitis in Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*2008;**23**:132–7.
301. Queiro R, Maiz O, Intxausti J, *et al.* Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol*2000;**19**:445–9.
302. 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.
303. Braun J, Baraliakos X, Golder W, *et al.* Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis*2004;**63**:1046–55.

304. Puhakka KB, Jurik AG, Schiøttz-Christensen B, *et al.* MRI abnormalities of sacroiliac joints in early spondylarthropathy: a 1-year follow-up study. *Scand J Rheumatol*2004;**33**:332–8.
305. Herfarth H, Obermeier F, Andus 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.
306. 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.
307. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, *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.
308. 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.
309. 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.
310. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, *et al.* Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha [infliximab] versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*2002;**46**:755–65.
311. Braun J, Baraliakos X, Listing J, *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.
312. Braun J, Brandt J, Listing J, *et al.* Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*2002;**359**:1187–93.
313. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*2002;**346**:1349–56.
314. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, *et al.* Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*2007;**56**:4005–14.

315. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, *et al.*; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial [ASSERT]. *Arthritis Rheum*2005;**52**:582–91.
316. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, *et al.*; ATLAS Study Group. 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.
317. 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.
318. Olivieri I, Cantini F, Castiglione F, *et al.* Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*2014;**13**:822–30.
319. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, *et al.* American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*2016;**68**:282–98.
320. Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis*2014;**20**:213–27.
321. Clayton TH, Walker BP, Stables GI. Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab. *Clin Exp Dermatol*2006;**31**:823–4.
322. 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.
323. Callen JP, Jackson JM. Pyoderma gangrenosum: an update. *Rheum Dis Clin North Am*2007;**33**:787–802, vi.
324. Mir-Madjlessi SH, Taylor JS, Farmer RG. Clinical course and evolution of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in chronic ulcerative colitis: a study of 42 patients. *Am J Gastroenterol*1985;**80**:615–20.
325. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, *et al.* Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*2006;**55**:505–9.
326. Juillerat P, Mottet C, Pittet V, *et al.* Extraintestinal manifestations of Crohn's

- disease. *Digestion*2007;**76**:141–8.
327. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ*2006;**333**:181–4.
328. Matis WL, Ellis CN, Griffiths CE, Lazarus GS. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *Arch Dermatol*1992;**128**:1060–4.
329. 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.
330. Cohen PR. Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*2007;**2**:34.
331. 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.
332. Ytting H, Vind I, Bang D, Munkholm P. Sweet's syndrome—an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Digestion*2005;**72**:195–200.
333. Cohen PR. Neutrophilic dermatoses: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol*2009;**10**:301–12.
334. Cleynen I, Van Moerkercke W, Billiet T, *et al.* Characteristics of skin lesions associated with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease: a cohort study. *Ann Intern Med*2016;**164**:10–22.
335. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, *et al.* Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- $\gamma$ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut*2014;**63**:567–77.
336. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, *et al.*; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [GETAID]. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*2010;**8**:1048–55.
337. 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.
338. Fréling E, Baumann C, Cuny JF, *et al.* Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a 14-year experience. *Am J Gastroenterol*2015;**110**:1186–96.
339. Pugliese D, Guidi L, Ferraro PM, *et al.* Paradoxical psoriasis in a large cohort

- of patients with inflammatory bowel disease receiving treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*2015;**42**:880–8.
340. Guerra I, Algaba A, Pérez-Calle JL, *et al.* Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a report of 21 cases. *J Crohns Colitis*2012;**6**:518–23.
341. Soh JS, Yun WJ, Kim KJ, *et al.* Concomitant use of azathioprine/6-mercaptopurine decreases the risk of anti-TNF-induced skin lesions. *Inflamm Bowel Dis*2015;**21**:832–9.
342. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*2004;**10**:135–9.
343. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, *et al.* Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*2016;**151**:660–9.e4.
344. Cullen SN, Chapman RW. The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis*2006;**26**:52–61.
345. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med*1997;**336**:691–5.
346. Pardi DS, Loftus EV Jr, 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.
347. Sjöqvist U, Tribukait B, Ost A, Einarsson C, Oxelmark L, Löfberg 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.
348. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, *et al.* High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*2009;**50**:808–14.
349. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, *et al.* Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology*1999;**29**:1050–6.
350. Munk EM, Pedersen L, Floyd A, Nørgård B, Rasmussen HH, Sørensen HT. Inflammatory bowel diseases, 5-aminosalicylic acid and sulfasalazine treatment and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*2004;**99**:884–8.
351. Rasmussen HH, Fonager K, Sørensen HT, Pedersen L, Dahlerup JF, Steffensen FH. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. A Danish 16-year nationwide follow-up study. *Scand J Gastroenterol*1999;**34**:199–201.

352. Bernstein CN, Sargent M, Vos HL, Rosendaal FR. Mutations in clotting factors and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*2007;**102**:338–43.
353. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, *et al.* Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*2004;**53**:542–8.
354. 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.
355. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, *et al.* Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*2010;**139**:779–87, 787.e1.
356. 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.
357. Aggarwal A, Atreja A, Kapadia S, Lopez R, Achkar JP. Conventional risk factors and cardiovascular outcomes of patients with inflammatory bowel disease with confirmed coronary artery disease. *Inflamm Bowel Dis*2014;**20**:1593–601.
358. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, *et al.* Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of hospitalization for heart failure: a Danish Nationwide Cohort study. *Circ Heart Fail*2014;**7**:717–22.
359. Kristensen SL, Lindhardsen J, Ahlehoff O, *et al.* Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: a nationwide study. *Europace*2014;**16**:477–84.
360. Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, *et al.* Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*2014;**12**:382–93 e1: quiz e22.
361. Ji XQ, Wang LX, Lu DG. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*2014;**20**:13501–11.
362. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]: use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR Recomm Rep* 1993;**42**:1–18.
363. Symmers WS. Opportunistic infections. The concept of ‘opportunistic infections’. *Proc R Soc Med*1965;**58**:341–6.
364. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*2013;**7**:107–12.

365. Ha CY. Risks of infection among the older inflammatory bowel disease patients. *Curr Treat Options Gastroenterol*2014;**12**:283–91.
366. Brassard P, Bitton A, Suissa A, Sinyavskaya L, Patenaude V, Suissa S. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*2014;**109**:1795–802; quiz 1803.
367. Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis*2011;**70**:956–60.
368. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, *et al.* Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*2008;**134**:929–36.
369. Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, *et al.* A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*2012;**107**:1051–63.
370. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Takeuchi Y, Watanabe M. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*2013;**48**:595–600.
371. Cottone M, Kohn A, Daperno M, *et al.* Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*2011;**9**:30–5.
372. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*2002;**2**:659–66.
373. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*2013;**108**:1268–76.
374. Luthra P, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review and meta-analysis: opportunistic infections and malignancies during treatment with anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*2015;**41**:1227–36.
375. Viazis N, Vlachogiannakos J, Georgiou O, *et al.* Course of inflammatory bowel disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Inflamm Bowel Dis*2010;**16**:507–11.
376. Beltrán B, Nos P, Bastida G, Iborra M, Hoyos M, Ponce J. Safe and effective



- application of anti-TNF-alpha in a patient infected with HIV and concomitant Crohn's disease. *Gut*2006;**55**:1670–1.
- 377.Habib SF, Hasan MZ, Salam I. Infliximab therapy for HIV positive Crohn's disease: a case report. *J Crohns Colitis*2009;**3**:302–4.
- 378.Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology [Oxford]*2011;**50**:1700–11.
- 379.Gerna G, Zavattoni M, Percivalle E, Zella D, Torsellini M, Revello MG. Diagnosis of human cytomegalovirus infections in the immunocompromised host. *Clin Diagn Virol*1996;**5**:181–6.
- 380.de Jong MD, Galasso GJ, Gazzard B, *et al.* Summary of the II International Symposium on Cytomegalovirus. *Antiviral Res*1998;**39**:141–62.
- 381.Listing J, Strangfeld A, Kary S, *et al.* Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*2005;**52**:3403–12.
- 382.Sciaudone G, Pellino G, Guadagni I, Selvaggi F. Education and imaging: gastrointestinal: herpes simplex virus-associated erythema multiforme [HAEM] during infliximab treatment for ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*2011;**26**:610.
- 383.Schunter MO, Walles T, Fritz P, *et al.* Herpes simplex virus colitis complicating ulcerative colitis: A case report and brief review on superinfections. *J Crohns Colitis*2007;**1**:41–6.
- 384.MacMahon E. Investigating the pregnant woman exposed to a child with a rash. *BMJ* 2012;**344**:e1790.
- 385.Marin M, Broder KR, Temte JL, Snider DE, Seward JF; Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. *MMWR Recomm Rep*2010;**59**:1–12.
- 386.Kopylov U, Levin A, Mendelson E, *et al.* Prior varicella zoster virus exposure in IBD patients treated by anti-TNFs and other immunomodulators: implications for serological testing and vaccination guidelines. *Aliment PharmacolTher*2012;**36**:145–50.
- 387.Cullen G, Baden RP, Cheifetz AS. Varicella zoster virus infection in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*2012;**18**:2392–403.
- 388.Naganuma M, Nagahori M, Fujii T, Morio J, Saito E, Watanabe M. Poor recall of prior exposure to varicella zoster, rubella, measles, or mumps in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis*2013;**19**:418–22.
- 389.Lawrance IC, Radford-Smith GL, Bampton PA, *et al.* Serious infections in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor-necrosis-

- factor-alpha therapy: an Australian and New Zealand experience. *J Gastroenterol Hepatol*2010;**25**:1732–8.
390. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, *et al.*; CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*2009;**374**:1617–25.
391. Torre D, Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis*1999;**31**:543–7.
392. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, *et al.* Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop [III]. *J Crohns Colitis*2014;**8**:31–44.
393. Egan L, D’Inca R, Jess T, *et al.* Non-colorectal intestinal tract carcinomas in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop [II]. *J Crohns Colitis*2014;**8**:19–30.
394. Bhatia J, Bratcher J, Korelitz B, *et al.* Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*2006;**12**:6167–71.
395. Van Kerkhove MD, Vandemaele KA, Shinde V, *et al.*; WHO Working Group for Risk Factors for Severe H1N1pdm Infection. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A [H1N1] infection: a global pooled analysis. *PLoS Med* 2011;**8**:e1001053.
396. Naganuma M, Fujii T, Kunisaki R, *et al.* Incidence and characteristics of the 2009 influenza [H1N1] infections in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*2013;**7**:308–13.
397. Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ, *et al.*; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]—United States, 2014-15 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*2014;**63**:691–7.
398. Sciaudone G, Pellino G, Guadagni I, Somma A, D’Armiento FP, Selvaggi F. Disseminated *Cryptococcus neoformans* infection and Crohn’s disease in an immunocompetent patient. *J Crohns Colitis*2011;**5**:60–3.
399. Romano M, Cuomo A, Tuccillo C, *et al.* Vascular endothelial growth factor and cyclooxygenase-2 are overexpressed in ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*2007;**50**:650–9.
400. Poppers DM, Scherl EJ. Prophylaxis against *Pneumocystis pneumonia* in patients with inflammatory bowel disease: toward a standard of care. *Inflamm Bowel Dis*2008;**14**:106–13.

401. Sichelidis L, Settas L, Spyrtos D, *et al.* Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis*2006;**10**:1127–32.
402. Keane J, Gershon S, Wise RP, *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*2001;**345**:1098–104.
403. Abreu C, Magro F, Vilas-Boas F, Lopes S, Macedo G, Sarmiento A. Listeria infection in patients on anti-TNF treatment: report of two cases and review of the literature. *J Crohns Colitis*2013;**7**:175–82.
404. Committee BTSSoC. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax*2005;**60**:800–5.
405. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*2008;**27**:19–30.
406. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, *et al.* Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*2012;**18**:1042–7.
407. Beigel F, Jürgens M, Filik L, *et al.* Severe Legionella pneumophila pneumonia following infliximab therapy in a patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*2009;**15**:1240–4.
408. Diederer BM. Legionella spp. and Legionnaires' disease. *J Infect*2008;**56**:1–12.
409. Parra MI, Martinez MC, Remacha MA, *et al.* Pneumonia due to Nocardia cyriacigeorgica in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *J Crohns Colitis*2008;**2**:331–2.
410. Singh SM, Rau NV, Cohen LB, Harris H. Cutaneous nocardiosis complicating management of Crohn's disease with infliximab and prednisone. *CMAJ*2004;**171**:1063–4.
411. Abreu C, Carvalho T, Sarmiento A, Magro F. Stool isolation of nocardia nova in two immunomodulated patients with inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*2016;**50**:92.
412. Das R, Feuerstadt P, Brandt LJ. Glucocorticoids are associated with increased risk of short-term mortality in hospitalized patients with *Clostridium difficile*-associated disease. *Am J Gastroenterol*2010;**105**:2040–9.
413. Lamontagne F, Labbé AC, Haecck O, *et al.* Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an

- epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg*2007;**245**:267–72.
- 414.Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*2014;**8**:1569–81.
- 415.Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA*2015;**313**:398–408.
- 416.Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, *et al.*; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*2011;**364**:422–31.
- 417.Razik R, Rumman A, Bahreini Z, McGeer A, Nguyen GC. Recurrence of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: the RECIDIVISM study. *Am J Gastroenterol*2016;**111**:1141–6.
- 418.Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, *et al.*; Infectious Diseases Society of America. The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*2006;**43**:1499–539.
- 419.Radzikowski A, Banaszekiewicz A, Łazowska-Przeorek I, *et al.* Immunogenicity of hepatitis A vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*2011;**17**:1117–24.
- 420.Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J GynaecolObstet*1997;**58**:229–37.
- 421.Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment PharmacolTher*2013;**38**:847–53.
- 422.Mañosa M, Navarro-Llavat M, Marín L, Zabana Y, Cabré E, Domènech E. Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol*2013;**48**:427–32.
- 423.Selinger CP, Ghorayeb J, Madill A. What factors might drive voluntary childlessness [VC] in women with IBD? does IBD-specific pregnancy-related knowledge matter? *J Crohns Colitis*2016;**10**:1151–8.
- 424.McConnell RA, Mahadevan U. Use of immunomodulators and biologics before, during, and after pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*2016;**22**:213–23.
- 425.Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. *Gut*1981;**22**:452–5.
- 426.O'Moráin C, Smethurst P, Doré CJ, Levi AJ. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut*1984;**25**:1078–84.
- 427.Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch*

- Dermatol*1980;**116**:215–7.
- 428.Sands K, Jansen R, Zaslau S, Greenwald D. Review article: the safety of therapeutic drugs in male inflammatory bowel disease patients wishing to conceive. *Aliment Pharmacol Ther*2015;**41**:821–34.
- 429.Davies RJ, O'Connor BI, Victor C, MacRae HM, Cohen Z, McLeod RS. A prospective evaluation of sexual function and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*2008;**51**:1032–5.
- 430.Damgaard B, Wettergren A, Kirkegaard P. Social and sexual function following ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*1995;**38**:286–9.
- 431.Pabby V, Oza SS, Dodge LE, *et al.* In vitro fertilization is successful in women with ulcerative colitis and ileal pouch anal anastomosis. *Am J Gastroenterol*2015;**110**:792–7.
- 432.Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, *et al.*; European Crohns and Colitis Organisation-ECCO-Study Group of Epidemiology Committee-EpiCom. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther*2013;**38**:501–12.
- 433.de Lima-Karagiannis A, Zelinkova-Detkova Z, van der Woude CJ. The effects of active IBD during pregnancy in the era of novel IBD therapies. *Am J Gastroenterol*2016;**111**:1305–12.
- 434.Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, *et al.* Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm Bowel Dis*2011;**17**:795–801.
- 435.Lin HC, Chiu CC, Chen SF, Lou HY, Chiu WT, Chen YH. Ulcerative colitis and pregnancy outcomes in an Asian population. *Am J Gastroenterol*2010;**105**:387–94.
- 436.Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, *et al.* Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*2013;**11**:286–92; quiz e24.
- 437.Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, *et al.*; Dutch Delta IBD Group. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol*2013;**11**:318–21.
- 438.Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology*2007;**133**:1106–12.
- 439.Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, *et al.*; European Crohns and Colitis

- Organisation [ECCO] Study Group of Epidemiologic Committee [EpiCom]. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. *Aliment Pharmacol Ther*2011;**34**:724–34.
- 440.Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*2014;**11**:116–27.
- 441.Jharap B, de Boer NK, Stokkers P, *et al.*; Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut*2014;**63**:451–7.
- 442.Lewden B, Vial T, Elefant E, Nelva A, Carlier P, Descotes J; French Network of Regional Pharmacovigilance Centers. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol*2004;**31**:2360–5.
- 443.de Meij TG, Jharap B, Kneepkens CM, van Bodegraven AA, de Boer NK; Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*2013;**38**:38–43.
- 444.Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, *et al.* Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology*2016;**151**:110–9.
- 445.Korelitz BI. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*1998;**27**:213–24.
- 446.Hernández-Díaz S, Su YC, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates among women of childbearing age. *Reprod Toxicol*2013;**37**:1–5.
- 447.Jurewicz J, Hanke W. Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health*2011;**24**:115–41.
- 448.Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol*2008;**25**:271–5.
- 449.Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, Present DH, Kornbluth AA. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol*2008;**103**:1203–9.
- 450.Visser BC, Glasgow RE, Mulvihill KK, Mulvihill SJ. Safety and timing of nonobstetric abdominal surgery in pregnancy. *Dig Surg*2001;**18**:409–17.
- 451.Hill J, Clark A, Scott NA. Surgical treatment of acute manifestations of

- Crohn's disease during pregnancy. *J R Soc Med*1997;**90**:64–6.
452. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, *et al.* The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology*1998;**114**:23–8.
453. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lémann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther*1998;**12**:1101–8.
454. Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, *et al.* Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis*2011;**5**:95–100.
455. Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski A, Migeon CJ. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr*1972;**81**:936–45.
456. Ost L, Wettrell G, Björkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr*1985;**106**:1008–11.
457. Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, *et al.* Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*2011;**5**:555–8.
458. Quan WL, Chia CK, Yim HB. Safety of endoscopic procedures during pregnancy. *Singapore Med J*2006;**47**:525–8.
459. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci*1996;**41**:2353–61.
460. de Lima A, Zelinkova Z, van der Woude CJ. A prospective study of the safety of lower gastrointestinal endoscopy during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*2015;**9**:519–24.
461. Matheson I, Lunde PK, Bredesen JE. Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects. *Br J Clin Pharmacol*1990;**30**:787–93.
462. Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ, *et al.* Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk. *Clin Pharmacol Ther*2006;**79**:549–57.
463. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*2001;**48**:526–35.
464. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*2012;**10**:639–45.

465. Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, Rasmussen HH, Jacobsen BA. Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*2013;**108**:1869–76.
466. Choi CH, Rutter MD, Askari A, *et al.* Forty-year analysis of colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis: an updated overview. *Am J Gastroenterol*2015;**110**:1022–34.
467. Selinger CP, Andrews JM, Titman A, *et al.*; Sydney IBD Cohort Study Group. Long-term follow-up reveals low incidence of colorectal cancer, but frequent need for resection, among Australian patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*2014;**12**:644–50.
468. 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.
469. Lutgens MW, Vleggaar FP, Schipper ME, *et al.* High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut*2008;**57**:1246–51.
470. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, *et al.* Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*2013;**145**:166–75.e8.
471. 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.
472. Choi CH, Ignjatovic-Wilson A, Askari A, *et al.* Low-grade dysplasia in ulcerative colitis: risk factors for developing high-grade dysplasia or colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*2015;**110**:1461–71; quiz 1472.
473. Claessen MM, Lutgens MW, van Buuren HR, *et al.* More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis*2009;**15**:1331–6.
474. Bergeron V, Vienne A, Sokol H, *et al.* Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol*2010;**105**:2405–11.
475. 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.
476. Jørgensen KK, Lindström L, Cvcancarova M, *et al.* Colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing liver transplantation: a Nordic multicenter study. *Scand J Gastroenterol*2012;**47**:1021–9.
477. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, *et al.* Risk of cancer in patients with



- inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol*2014;**12**:265–73.e1.
- 478.Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, *et al.* Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology*2006;**130**:1941–9.
- 479.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.
- 480.Koutroubakis IE, Regueiro M, Schoen RE, *et al.* Multiyear patterns of serum inflammatory biomarkers and risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*2016;**22**:100–5.
- 481.Löfberg R, Broström O, Karlén P, Tribukait B, Ost A. Colonoscopic surveillance in long-standing total ulcerative colitis—a 15-year follow-up study. *Gastroenterology*1990;**99**:1021–31.
- 482.Lutgens MW, Oldenburg B, Siersema PD, *et al.* Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer*2009;**101**:1671–5.
- 483.Karlén P, Kornfeld D, Broström O, Löfberg 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.
- 484.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.
- 485.Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, *et al.*; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups [update from 2002]. *Gut*2010;**59**:666–89.
- 486.Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, *et al.* Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*2006;**130**:1030–8.
- 487.Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet*1994;**343**:71–4.
- 488.Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, *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.
- 489.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.
490. Leidenius M, Kellokumpu I, Husa A, Riihelä M, Sipponen P. Dysplasia and carcinoma in longstanding ulcerative colitis: an endoscopic and histological surveillance programme. *Gut*1991;**32**:1521–5.
491. 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.
492. 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.
493. 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.
494. 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.
495. Melville DM, Jass JR, Morson BC, *et al.* Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis: comparison with clinical outcome. *Hum Pathol*1989;**20**:1008–14.
496. Thomas-Gibson S, Rogers P, Cooper S, *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.
497. Subramanian V, Ramappa V, Telakis E, *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*2013;**19**:350–5.
498. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, *et al.* Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Gastroenterology*2016;**151**:1122–30.
499. Hlavaty T, Huorka M, Koller T, *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.
500. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, *et al.* Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*2003;**124**:880–8.
501. 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.
502. Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, *et al.* Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*2007;**132**:874–82.
503. Subramanian V, Mannath J, Raganath 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.
504. Wu L, Li P, Wu J, Cao Y, Gao F. The diagnostic accuracy of chromoendoscopy for dysplasia in ulcerative colitis: meta-analysis of six randomized controlled trials. *Colorectal Dis*2012;**14**:416–20.
505. Carballal S, Maisterra S, Lopez-Serrano A, *et al.* Real-life chromoendoscopy for neoplasia detection and characterisation in long-standing IBD. *Gut* 2016, 9 September. doi:10.1136/gutjnl-2016-312332.
506. Dekker E, van den Broek FJ, Reitsma JB, *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.
507. Ignjatovic A, East JE, Subramanian V, *et al.* Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*2012;**107**:885–90.
508. Pellisé M, López-Cerón M, Rodríguez de Miguel C, *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.
509. Günther U, Kusch D, Heller F, *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.
510. van den Broek FJ, van Es JA, van Eeden S, *et al.* Pilot study of probe-based confocal laser endomicroscopy during colonoscopic surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy*2011;**43**:116–22.
511. 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.
512. Lindberg BU, Broomé 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.

513. 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.
514. Pinczowski D, Ekblom A, Baron J, Yuen J, Adami HO. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology*1994;**107**:117–20.
515. 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.
516. Rubin DT, LoSavio A, Yadron N, Huo D, Hanauer SB. Aminosalicilate therapy in the prevention of dysplasia and colorectal cancer in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*2006;**4**:1346–50.
517. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, *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.
518. 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.
519. 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.
520. 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.
521. Nguyen GC, Gulamhusein A, Bernstein CN. 5-aminosalicylic acid is not protective against colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a meta-analysis of non-referral populations. *Am J Gastroenterol*2012;**107**:1298–304; quiz 1297, 1305.
522. Beaugerie L, Seksik P, Bouvier AM, *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.
523. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*2004;**126**:1634–48.
524. Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther*2010;**31**:202–9.

525. Ullman T, Croog V, Harpaz N, *et al.* Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol*2008;**6**:1225–30; quiz 1177.
526. Bergeron V, Nion-Larmurier I, Vienne A, *et al.* Azathioprine [AZA] is associated with less histological inflammation of the colon in inactive IBD. *Gastroenterology* 2010;**138**:S-693.
527. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, *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.
528. Matula S, Croog V, Itzkowitz S, *et al.* Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol*2005;**3**:1015–21.
529. van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, van der Heijden GJ, Siersema PD, Oldenburg B. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*2012;**61**:235–40.
530. Jess T, Lopez A, Andersson M, Beaugerie L, Peyrin-Biroulet L. Thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*2014;**12**:1793–800.e1.
531. Bourrier A, Carrat F, Colombel JF, *et al.*; CESAME study group. Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*2016;**43**:252–61.
532. Lopez A, Mounier M, Bouvier AM, *et al.*; CESAME Study Group. Increased risk of acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes in patients who received thiopurine treatment for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*2014;**12**:1324–9.
533. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, *et al.*; Cesame Study Group. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*2011;**141**:1621–28.e1–5.
534. Singh S, Khanna S, Pardi DS, Loftus EV Jr, Talwalkar JA. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*2013;**19**:1631–8.
535. 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.
536. Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis:

- a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol*1999;**94**:1746–50.
- 537.Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, *et al.* Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol*1983;**14**:931–68.
- 538.Goldman H. Significance and detection of dysplasia in chronic colitis. *Cancer*1996;**78**:2261–3.
- 539.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.
- 540.Eaden J, Abrams K, McKay H, Denley H, Mayberry J. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol*2001;**194**:152–7.
- 541.Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R; SCENIC Guideline Development Panel. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*2015;**148**:639–51.e28.
- 542.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.
- 543.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.
- 544.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.
- 545.Vieth M, Behrens H, Stolte M. Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut*2006;**55**:1151–5.
- 546.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 SurgPathol*1998;**22**:275–84.
- 547.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.
- 548.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.

549. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, *et al.* Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology*1999;**117**:1295–300.
550. Wanders LK, Dekker E, Pullens B, Bassett P, Travis SP, East JE. Cancer risk after resection of polypoid dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*2014;**12**:756–64.
551. Siegel CA, Schwartz LM, Woloshin S, *et al.* When should ulcerative colitis patients undergo colectomy for dysplasia? Mismatch between patient preferences and physician recommendations. *Inflamm Bowel Dis*2010;**16**:1658–62.
552. Engelsjerd 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.
553. 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.
554. 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.
555. Richards DM, Hughes SA, Irving MH, Scott NA. Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal. *Colorectal Dis*2001;**3**:223–6.
556. 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.
557. Randall J, Singh B, 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.
558. 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.
559. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002;**184**:45–51.
560. Hyman NH, Cataldo P, Osler T. Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*2005;**48**:70–3.
561. Bartels SA, Gardenbroek TJ, Bos L, *et al.* Prolonged preoperative hospital stay

- is a risk factor for complications after emergency colectomy for severe colitis. *Colorectal Dis*2013;**15**:1392–8.
- 562.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.
- 563.Marceau C, Alves A, Ouaiissi 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**:640–4.
- 564.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.
- 565.Carter FM, McLeod RS, Cohen Z. Subtotal colectomy for ulcerative colitis: complications related to the rectal remnant. *Dis Colon Rectum*1991;**34**:1005–9.
- 566.Annibali R, Oresland T, Hultén L. Does the level of stapled ileoanal anastomosis influence physiologic and functional outcome? *Dis Colon Rectum*1994;**37**:321–9.
- 567.Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, *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.
- 568.Kirat HT, Remzi FH, Kiran RP, Fazio VW. Comparison of outcomes after hand-sewn versus stapled ileal pouch-anal anastomosis in 3,109 patients. *Surgery*2009;**146**:723–9; discussion 729–30.
- 569.Heppell J, Weiland LH, Perrault J, Pemberton JH, Telander RL, Beart RW Jr. Fate of the rectal mucosa after rectal mucosectomy and ileoanal anastomosis. *Dis Colon Rectum*1983;**26**:768–71.
- 570.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.
- 571.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.
- 572.Börjesson L, Willén R, Haboubi N, Duff SE, Hultén 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.
- 573.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.
- 574.García-Botello SA, García-Armengol J, García-Granero E, *et al.* A prospective audit of the complications of loop ileostomy construction and takedown. *Dig Surg*2004;**21**:440–6.
- 575.Weston-Petrides GK, Lovegrove RE, Tilney HS, *et al.* Comparison of outcomes after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Arch Surg*2008;**143**:406–12.
- 576.Hainsworth PJ, Bartolo DC. Selective omission of loop ileostomy in restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis*1998;**13**:119–23.
- 577.Galandiuk S, Wolff BG, Dozois RR, Beart RW Jr. Ileal pouch-anal anastomosis without ileostomy. *Dis Colon Rectum*1991;**34**:870–3.
- 578.Gignoux BM, Dehni N, Parc R, Turet E. Ileal pouch anal-anastomosis without protective ileostomy. *Gastroenterol Clin Biol*2002;**26**:671–4.
- 579.Lovegrove RE, Tilney HS, Remzi FH, Nicholls RJ, Fazio VW, Tekkis PP. 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.
- 580.Tekkis PP, Fazio VW, Lavery IC, *et al.* Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. *Ann Surg*2005;**241**:262–8.
- 581.Burns EM, Bottle A, Aylin P, *et al.* Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br J Surg*2011;**98**:408–17.
- 582.Raval MJ, Schnitzler M, O'Connor BI, Cohen Z, McLeod RS. Improved outcome due to increased experience and individualized management of leaks after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg*2007;**246**:763–70.
- 583.Tulchinsky H, Hawley PR, Nicholls J. Long-term failure after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Ann Surg*2003;**238**:229–34.
- 584.Karoui M, Cohen R, Nicholls J. Results of surgical removal of the pouch after failed restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum*2004;**47**:869–75.
- 585.Börjesson L, Oresland T, Hultén L. The failed pelvic pouch: conversion to a continent ileostomy. *Tech Coloproctol*2004;**8**:102–5.
- 586.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.
- 587.Fazio VW, Ziv Y, Church JM, *et al.* Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg*1995;**222**:120–7.
- 588.Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment. *Gastroenterology*1994;**107**:1856–60.

589. Magro F, Lopes S, Rodrigues S, Azevedo I. How to manage pouchitis in ulcerative colitis? *Curr Drug Targets*2011;**12**:1454–61.
590. 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.
591. 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.
592. Penna C, Dozois R, Tremaine W, *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.
593. 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.
594. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, *et al.* Comprehensive evaluation of inflammatory and noninflammatory sequelae of ileal pouch-anal anastomoses. *Am J Gastroenterol*2005;**100**:93–101.
595. Berndtsson I, Oresland T, Hultén L. Sexuality in patients with ulcerative colitis before and after restorative proctocolectomy: a prospective study. *Scand J Gastroenterol*2004;**39**:374–9.
596. 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.
597. Ørding Olsen K, 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.
598. Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, *et al.* Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery*2004;**136**:795–803.
599. Johnson P, Richard C, Ravid A, *et al.* Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*2004;**47**:1119–26.
600. Oresland T, Palmblad S, Ellström M, Berndtsson I, Crona N, Hultén L. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis*1994;**9**:77–81.
601. Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg*2013;**258**:275–82.
602. Bartels SA, Vlug MS, Henneman D, Ponsioen CY, Tanis PJ, Bemelman WA.

- Less adhesiolysis and hernia repair during completion proctocolectomy after laparoscopic emergency colectomy for ulcerative colitis. *SurgEndosc*2012;**26**:368–73.
603. Indar AA, Young-Fadok TM, Heppell J, *et al.* Effect of perioperative immunosuppressive medication on early outcome in Crohn's disease patients. *World J Surg*2009;**33**:1049–52.
604. Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, Bendsorp AJ, Lucas C, Bemelman WA. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg*2012;**256**:1045–8.
605. Mortier PE, Gambiez L, Karoui M, *et al.* Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol*2006;**30**:594–7.
606. Olsen KØ, Juul S, Bülow S, *et al.* Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*2003;**90**:227–31.
607. Börjesson L, Lundstam U, Oresland T, Brevinge H, Hultén L. The place for colectomy and ileorectal anastomosis: a valid surgical option for ulcerative colitis? *Tech Coloproctol*2006;**10**:237–41; discussion 241.
608. da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg*2010;**97**:65–9.
609. Doeksen A, Gooszen JA, van Duijvendijk P, *et al.* Sexual and urinary functioning after rectal surgery: a prospective comparative study with a median follow-up of 8.5 years. *Int J Colorectal Dis*2011;**26**:1549–57.
610. Zetterström J, López A, Holmström B, *et al.* Obstetric sphincter tears and anal incontinence: an observational follow-up study. *Acta ObstetGynecolScand*2003;**82**:921–8.
611. 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.
612. 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.
613. Snooks SJ, Setchell M, Swash M, Henry MM. Injury to innervation of pelvic floor sphincter musculature in childbirth. *Lancet*1984;**2**:546–50.
614. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, *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.
615. Remzi FH, Gorgun E, Bast J, *et al.* Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. *Dis Colon Rectum*2005;**48**:1691–9.

616. Cornish JA, Tan E, Teare J, *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.
617. Polle SW, Vlug MS, Slors JF, *et al.* Effect of vaginal delivery on long-term pouch function. *Br J Surg*2006;**93**:1394–401.
618. 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.
619. Chapman JR, Larson DW, Wolff BG, *et al.* Ileal pouch-anal anastomosis: does age at the time of surgery affect outcome? *Arch Surg*2005;**140**:534–9; discussion 539–40.
620. 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.
621. 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; discussion 894.
622. Kiran RP, El-Gazzaz G, Remzi FH, *et al.* Influence of age at ileoanal pouch creation on long-term changes in functional outcomes. *Colorectal Dis*2011;**13**:184–90.
623. Sagar PM, Pemberton JH. Ileo-anal pouch function and dysfunction. *Dig Dis*1997;**15**:172–88.
624. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, *et al.* Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology*2001;**121**:261–7.
625. Shen B, Lashner BA, Bennett AE, *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.
626. Leijonmarck CE, Löfberg R, Ost A, Hellers G. Long-term results of ileorectal anastomosis in ulcerative colitis in Stockholm County. *Dis Colon Rectum*1990;**33**:195–200.
627. Lepistö A, Järvinen HJ. Fate of the rectum after colectomy with ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Surg*2005;**94**:40–2.
628. 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.

- 629.Sagar PM, Dozois RR, Wolff BG, Kelly KA. Disconnection, pouch revision and reconnection of the ileal pouch-anal anastomosis. *Br J Surg*1996;**83**:1401–5.
- 630.Prudhomme M, Dehni N, Dozois RR, Tiret E, Parc R. Causes and outcomes of pouch excision after restorative proctocolectomy. *Br J Surg*2006;**93**:82–6.
- 631.MacLean AR, Cohen Z, MacRae HM, *et al.* Risk of small bowel obstruction after the ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg*2002;**235**:200–6.
- 632.Fonkalsrud EW, Bustorff-Silva J. Reconstruction for chronic dysfunction of ileoanal pouches. *Ann Surg*1999;**229**:197–204.
- 633.Sagar PM, Pemberton JH. Intraoperative, postoperative and reoperative problems with ileoanal pouches. *Br J Surg*2012;**99**:454–68.
- 634.Herbst F, Sielezneff I, Nicholls RJ. Salvage surgery for ileal pouch outlet obstruction. *Br J Surg*1996;**83**:368–71.
- 635.Maconi G, Tonolini M, Monteleone M, *et al.* Transperineal perineal ultrasound versus magnetic resonance imaging in the assessment of perianal Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis*2013;**19**:2737–43.
- 636.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.
- 637.Broder JC, Tkacz JN, Anderson SW, Soto JA, Gupta A. Ileal pouch-anal anastomosis surgery: imaging and intervention for post-operative complications. *Radiographics*2010;**30**:221–33.
- 638.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.
- 639.Lake JP, Firoozmand E, Kang JC, *et al.* Effect of high-dose steroids on anastomotic complications after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *J GastrointestSurg*2004;**8**:547–51.
- 640.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.
- 641.Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, *et al.* Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis*2002;**8**:311–6.
- 642.Subramanian V, Saxena S, Kang JY, Pollok RC. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel

- disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol*2008;**103**:2373–81.
- 643.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.
- 644.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.
- 645.Patton D, Gupta N, Wojcicki JM, Garnett EA, Nobuhara K, Heyman MB. Postoperative outcome of colectomy for pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*2010;**51**:151–4.
- 646.Hait EJ, Bousvaros A, Schuman M, Shamberger RC, Lillehei CW. Pouch outcomes among children with ulcerative colitis treated with calcineurin inhibitors before ileal pouch anal anastomosis surgery. *J PediatrSurg*2007;**42**:31–4; discussion 34–5.
- 647.Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, Matsumoto K. Tacrolimus vs. anti-tumour necrosis factor agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Aliment PharmacolTher*2016;**43**:705–16.
- 648.Yang Z, Wu Q, Wu K, Fan D. Meta-analysis: preoperative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment PharmacolTher*2010;**31**:486–92.
- 649.Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, *et al.* Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*2005;**128**:1805–11.
- 650.Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, *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; discussion 962–3.
- 651.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.
- 652.Mor IJ, Vogel JD, da Luz Moreira A, Shen B, Hammel J, Remzi FH. Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum*2008;**51**:1202–7; discussion 1207–10.
- 653.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.

- SurgEndosc*2010;**24**:1866–71.
654. Bordeianou L, Kunitake H, Shellito P, Hodin R. Preoperative infliximab treatment in patients with ulcerative and indeterminate colitis does not increase rate of conversion to emergent and multistep abdominal surgery. *Int J Colorectal Dis*2010;**25**:401–4.
655. Rizzo G, Armuzzi A, Pugliese D, *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.
656. Eshuis EJ, Al Saady RL, Stokkers PC, Ponsioen CY, Tanis PJ, Bemelman WA. Previous infliximab therapy and postoperative complications after proctocolectomy with ileum pouch anal anastomosis. *J Crohns Colitis*2013;**7**:142–9.
657. Nørgård BM, Nielsen J, Qvist N, Gradel KO, de Muckadell OB, Kjeldsen J. Preoperative use of anti-TNF- $\alpha$  agents and the risk of post-operative complications in patients with Crohn's disease—a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*2013;**37**:214–24.
658. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*2010;**59**:49–54.
659. Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, *et al.* Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*2008;**2**:219–25.
660. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, *et al.* Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*2009;**137**:1250–60; quiz 1520.
661. 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.
662. Leblanc S, Allez M, Seksik P, *et al.*; GETAID. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*2011;**106**:771–7.
663. 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.
664. Ståhlberg D, Gullberg K, Liljeqvist L, Hellers G, Löfberg R. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. Incidence, cumulative risk, and risk factors. *Dis Colon Rectum*1996;**39**:1012–8.

665. Svaninger G, Nordgren S, Oresland T, Hultén L. Incidence and characteristics of pouchitis in the Kock continent ileostomy and the pelvic pouch. *Scand J Gastroenterol*1993;**28**:695–700.
666. Penna C, Tiret 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.
667. 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.
668. Dozois RR, Goldberg SM, Rothenberger DA, *et al.* Restorative proctocolectomy with ileal reservoir. *Int J Colorectal Dis*1986;**1**:2–19.
669. Marcello PW, Roberts PL, Schoetz DJ Jr, Collier JA, Murray JJ, Veidenheimer MC. Long-term results of the ileoanal pouch procedure. *Arch Surg*1993;**128**:500–3; discussion 503–4.
670. Tytgat GN, van Deventer SJ. Pouchitis. *Int J Colorectal Dis*1988;**3**:226–8.
671. Pemberton JH. The problem with pouchitis. *Gastroenterology*1993;**104**:1209–11.
672. Shepherd NA, Hultén L, Tytgat GN, *et al.* Pouchitis. *Int J Colorectal Dis*1989;**4**:205–29.
673. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, *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.
674. Pardi DS, Shen B. Endoscopy in the management of patients after ileal pouch surgery for ulcerative colitis. *Endoscopy*2008;**40**:529–33.
675. 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.
676. 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.
677. SettiCarraro 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.
678. 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.
- 679.Ruseler-van Embden JG, Schouten WR, van Lieshout LM. Pouchitis: result of microbial imbalance? *Gut*1994;**35**:658–64.
- 680.Biancone L, Palmieri G, Lombardi A, *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.
- 681.Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. *Aliment PharmacolTher*2006;**23**:1087–96.
- 682.Shen B, Fazio VW, Remzi FH, *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.
- 683.Shen B, Goldblum JR, Hull TL, Remzi FH, Bennett AE, Fazio VW. *Clostridium difficile*-associated pouchitis. *Dig Dis Sci*2006;**51**:2361–4.
- 684.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.
- 685.Shen B, Fazio VW, Remzi FH, *et al.* Effect of withdrawal of nonsteroidal anti-inflammatory drug use on ileal pouch disorders. *Dig Dis Sci*2007;**52**:3321–8.
- 686.Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD, *et al.* Etiology of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis*2012;**18**:1146–55.
- 687.Schmidt CM, Lazenby AJ, Hendrickson RJ, Sitzmann JV. Preoperative terminal ileal and colonic resection histopathology predicts risk of pouchitis in patients after ileoanal pull-through procedure. *Ann Surg*1998;**227**:654–62; discussion 663–5.
- 688.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.
- 689.Achkar JP, Al-Haddad M, Lashner B, *et al.* Differentiating risk factors for acute and chronic pouchitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*2005;**3**:60–6.
- 690.Carter MJ, Di Giovine FS, Cox A, *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.
- 691.Fleshner PR, Vasiliaskas EA, Kam LY, *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.
- 692.Shen B, Sanmiguel C, Bennett AE, *et al.* Irritable pouch syndrome is characterized by visceral hypersensitivity. *Inflamm Bowel Dis*2011;**17**:994–

- 1002.
693. 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.
694. Sandborn W. *Pouchitis: risk factors, frequency, natural history, classification and public health perspective*. In: *Trends in Inflammatory Bowel Disease 1996*. Lancaster, UK: Kluwer Academic Publishers; **1997**: 51–63.
695. 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.
696. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, *et al*. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis*2001;**7**:301–5.
697. 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.
698. 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.
699. Heuschen UA, Allemeyer EH, Hinz U, *et al*. Diagnosing pouchitis: comparative validation of two scoring systems in routine follow-up. *Dis Colon Rectum*2002;**45**:776–86; discussion 786–8.
700. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Lashner BA. Clinical approach to diseases of ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2005;**100**:2796–807.
701. Sandborn W, McLeod R, Jewell D. Pharmacotherapy for inducing and maintaining remission in pouchitis. *Cochrane Database Syst Rev*2000;CD001176.
702. 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.
703. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, *et al*. Treatment and prevention of pouchitis after ileal-pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;**6**:CD001176.
704. Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, *et al*. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*2007;**25**:1231–6.
705. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, *et al*. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum*2007;**50**:498–508.
706. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, *et al*. Antibiotic combination therapy in

- patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;**13**:713–8.
707. 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.
708. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, *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.
709. Navaneethan U, Venkatesh PG, Bennett AE, *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.
710. Gionchetti P, Calabrese C, Calafiore A, *et al.* Oral beclomethasone dipropionate in chronic refractory pouchitis. *J Crohns Colitis* 2014;**8**:649–53.
711. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, *et al.* Budesonide enema in pouchitis—a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;**16**:27–34.
712. 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.
713. 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.
714. 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.
715. 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.
716. 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.
717. 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.
718. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Souto R, *et al.* Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: a multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;**18**:812–7.
719. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Gordillo J, *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.
720. Miner P, Wedel M, Bane B, Bradley J. An enema formulation of alicaforsen, an antisense inhibitor of intercellular adhesion molecule-1, in the treatment of chronic, unremitting pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*2004;**19**:281–6.
721. Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H, *et al.* Topical tacrolimus therapy for antibiotic-refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum*2013;**56**:1166–73.
722. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, *et al.* Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*2000;**119**:305–9.
723. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, *et al.* Once daily high dose probiotic therapy [VSL#3] for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*2004;**53**:108–14.
724. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, *et al.* Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*2015;Cd001176.
725. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, *et al.* Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*2003;**124**:1202–9. Table 1.1. Distribution of UC [adapted from Silverberg *et al.*<sup>23</sup>].

## ЧАСТЬ 2: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

### Раздел 11. Медикаментозное лечение язвенного колита в активной стадии

#### Общие положения

Стратегия лечения язвенного колита (ЯК) в основном основана на тяжести, локализации (проктит, левосторонний, распространенный) и характере заболевания [1]. Последний включает частоту рецидивов, течение заболевания, реакцию на предшествующую лекарственную терапию, нежелательные реакции на лекарственные средства и внекишечные проявления. Возраст при манифестации заболевания и длительность заболевания также являются важными факторами. Важно отличать пациентов с тяжелым ЯК, которым требуется госпитализация, от пациентов с легкой или умеренно активной формой заболевания, которые могут лечиться амбулаторно. Наилучшим образом валидированным и наиболее широко используемым индексом для выявления тяжелого ЯК остается индекс Truelove и Witts [2]. У пациентов с частотой кровянистого стула  $\geq 6$ /сутки и тахикардией ( $> 90$  мин), или температурой тела  $> 37,8^{\circ}\text{C}$ , или анемией (гемоглобин  $< 10,5$  г/дл), или повышенной скоростью оседания эритроцитов ( $\text{СОЭ} > 30$  мм/ч) диагностируется тяжелый ЯК. Для определения тяжелой степени необходим только один дополнительный критерий в дополнение к частоте кровянистого стула  $\geq 6$ /сутки [3,4]. На практике анализ на уровень СОЭ можно заменить анализом на уровень С-реактивного белка (СРБ) 30 мг/л.

#### Лечение в зависимости от локализации заболевания и активности заболевания

##### Проктит

##### Положение 11А ЕССО

Месалазин в форме суппозитория 1 г, один раз в сутки, является предпочтительным вариантом терапии первой линии при легкой или умеренной активной форме проктита [EL1]. Месалазин в форме пены или клизм является альтернативной лекарственной формой [EL1], но суппозитории более эффективно доставляют препарат в прямую кишку и лучше переносятся [EL3]. Местное применение месалазина более эффективно, чем местное применение стероидов [EL1]. Сочетание лекарственных форм месалазина для местного применения с лекарственными формами месалазина для перорального применения или стероидами для местного применения являются более эффективными [EL2].

Лекарственные формы месалазина для местного применения (5-аминосалициловая кислота или 5-АСК) являются терапией первой линии при проктите. Кокрановский систематический обзор 38 клинических исследований лечения проктита и левостороннего колита подтвердил его превосходство над плацебо в индукции ответа и ремиссии, определяемых симптоматически, эндоскопически, гистологически [5]. Объединенное соотношение шансов (СШ) составило: 8,3 для симптоматической ремиссии (8 исследований, 95% доверительный интервал (ДИ) 4,28–16,12;  $p < 0,00001$ ); 5,3 для эндоскопической ремиссии (7 исследований, 95% ДИ 3,15–8,92;  $p < 0,00001$ ); и 6,3 для ремиссии, подтвержденной гистологически (5 исследований, 95% ДИ 2,74–14,40;  $p < 0,0001$ ). Применение суппозиториев более целесообразно, чем клизм при проктите, так как они в лучшей мере нацелены на место воспаления и более приемлемы для пациентов [6]. При местной терапии 5-АСК не наблюдается дозозависимого эффекта при применении доз выше 1 г в сутки [5,7]. При местной терапии ежедневное введение так же эффективно, как и разделенная общая доза [8,9].

#### **Положение 11В ЕССО**

Рефрактерный проктит может потребовать лечения системными стероидами, иммунодепрессантами и/ или биологическими препаратами [EL4].

Мета-анализ не выявил различий между формами 5-АСК для перорального и местного применения по параметру индукции ремиссии (отношение риска (ОР) для отсутствия ремиссии при местном применении 5-АСК: 0,82, 95% ДИ 0,52–1,28) или времени до наступления ремиссии (24,8 по сравнению с 25,5 дней, соответственно), но в исследованиях, включенных в этот метаанализ, участвовали пациенты с ЯК любой степени, не только с проктитом [10]. В единственном исследовании, включавшем только пациентов с проктитом, лекарственная форма 5-АСК для ректальной введения была более эффективна, пероральная форма 5-АСК [11]. Однако, если 5-АСК применяется только в форме для перорального введения, дозировка 3,6г с рН-зависимым высвобождением оказывается более эффективной, чем более низкие дозы или плацебо [12]. Кроме того, у пациентов с проктосигмоидитом достижение клинической (78% по сравнению с 55%,  $p < 0,001$ ) и эндоскопической (67% по сравнению 43%,  $p < 0,001$ ) ремиссии, более вероятно при применении 5-АСК в форме гранул, а не в форме таблеток [13].

Комбинация лекарственных форм 5-АСК для перорального и местного применения более эффективна, чем монотерапия, у пациентов с

заболеванием, распространяющимся на < 50 см от края ануса, хотя каких-либо исследований комбинированной терапии только при проктите не имеется [14]. Полезно сочетание 5-АСК для местного применения и стероидов для местного применения: клизмы беклометазонадипропионата (3мг) и 5-АСК (2г) обеспечивают значительно большее улучшение, определяемое клинически, эндоскопически и гистологически, чем любое из этих средств в отдельности [15].

Два мета-анализа продемонстрировали большую эффективность 5-АСК для местного применения, чем стероидов для местного применения, независимо от того как оценивалась ремиссия - симптоматически, эндоскопически или гистологически [16]. Следовательно, стероиды для местного применения следует назначать пациентам с неадекватным ответом или непереносимостью 5-АСК для местного применения [17]. Рандомизированное исследование показало, что монотерапия будесонидом 2 г, в форме ректальной пены более успешна, чем плацебо, индуцирует ремиссию на 6 неделе у пациентов с легким и умеренным проктосигмоидитом (41,2% по сравнению с 24%,  $p < 0,0001$ ) [18]. Сравнение этого препарата 5-АСК для местного применения не проводилось.

В случае, когда у пациентов наблюдается отсутствие улучшений при применении 5-АСК для перорального плюс местного применения и/или стероидов для местного применения, необходимо убедиться в соблюдении режима терапии и проверить активность заболевания по результатам эндоскопического исследования. Рефрактерный проктит может потребовать лечения системными стероидами, иммуномодуляторами (ИМ) и/или биологическими препаратами. Лечение рефрактерного проктита обсуждается в разделе 11.2.7.

### **Левосторонний язвенный колит**

#### **Положение 11С ЕССО**

При активном левостороннем язвенном колите от легкой до умеренной степени тяжести в первую очередь назначается терапия клизмами аминосалицилата  $\geq 1$  г/сутки [EL1] в сочетании с пероральным месалазином  $\geq 2,4$  г/сутки [EL1], что является более эффективным, чем применение аминосалицилатов для перорального или местного применения, или монотерапия стероидами для местного применения [EL1]. Местное применение месалазина более эффективно, чем местное применение стероидов [EL1]. Ежедневное введение месалазина так же эффективно, как и разделенная общая доза [EL1].

### **Положение 11D ECCO**

Системные кортикостероиды подходят пациентам при умеренной или тяжелой степени заболевания, а также пациентам с легкой степенью заболевания, которые не реагируют на терапию месалазином [EL1]. Беклометазонадипропионат в дозировке 5 мг/сутки перорально имеет такой же профиль эффективности и безопасности, как и преднизолон для перорального применения у пациентов с легким и умеренным язвенным колитом в активной стадии [EL2]. Применение будесонида ММХ в дозировке 9 мг/сутки можно рассматривать у пациентов с легкой и умеренной степенью заболевания, у которых наблюдается непереносимость или резистентность к аminosалицилатам [EL2]. Тяжелый левосторонний колит является показанием к госпитализации [EL1].

Комбинированная пероральная и местная терапия с применением 5-АСК является терапией первой линии при легком и умеренном активном левостороннем колите с ОР для неэффективности с точки зрения достижения ремиссии 0,65 (95% ДИ = 0,47-0,91) и более коротким временем до достижения ремиссии (11,9 по сравнению с 25,5 дней;  $p = 0,002$ ), по сравнению с применением только 5-АСК для перорального применения. Однако, применение 5-АСК только перорально или только местно более эффективно, чем плацебо [5,10,19]. При местной терапии достигаются более высокие концентрации 5-АСК в слизистой оболочке прямой кишки, чем при пероральной терапии [20]. Не было обнаружено статистических различий между применением пены и клизмами в отношении индукции ремиссии [21] или эндоскопически определяемого заживления, поэтому оба метода являются подходящими для лечения левостороннего ЯК. Клизмы малого объема не уступают клизмам большого объема и могут лучше переноситься [22]. Хотя несколько мета-анализов подтвердили превосходство ректального введения 5-АСК над ректальным введением кортикостероидов мета-анализ трех исследований показал, что ректальное введение беклометазондипропионата эквивалентно ректальному введению 5-АСК.

Существуют доказательства того, что монотерапия будесонидом, 2 г, в форме ректальной пены, способна вызвать ремиссию на неделе 6 при легком и умеренном левостороннем ЯК. Требуется проведение испытаний комбинированной терапии 5-АСК для перорального и/или ректального применения и будесонида 2 г, в форме пены или клизм.

Терапия 5-АСК для перорального применения не более эффективна, чем терапия сульфасалазином для перорального применения (ОР для



неэффективности с точки зрения достижения ремиссии 0,90, 95% ДИ 0,77-1,04), но лучше переносится (ОР для нежелательных явлений 0,48, 95% ДИ 0,36-0,63) [24]. Не наблюдается какой-либо разницы в эффективности или соблюдении пациентом режима терапии между однократным ежедневным введением и разделенной ежедневной дозой 5-АСК [25,26], а также между различными лекарственными формами 5-АСК [24,27]. Признано, что однократное ежедневное применение препарата, улучшает соблюдение режима терапии вне среды клинических испытаний. Терапия 5-АСК в дозировке  $\geq 2$  г/сутки перорально обеспечивает более эффективную индукцию ремиссии, чем более низкие дозы [ОР для неэффективности с точки зрения достижения ремиссии на неделе 4-8 составляет 0,91, 95% ДИ 0,85-0,98]. Применение более высокой дозы 4,8 г/сутки может быть полезным для пациентов с заболеванием умеренной степени тяжести.

Порог для введения пероральных стероидов пациентам с легким и умеренным левосторонним ЯК зависит от реакции и переносимости 5-АСК, предпочтений пациента и практики врача. В исследовании ASCEND II медиана времени до прекращения ректального кровотечения составила 9 дней у пациентов, получавших 5-АСК в дозировке 4,8 г/сутки, и 16 дней у пациентов, получавших 2,4 г/сутки [28]; она составила 7 дней при применении ММХ 5-АСК в дозировке 4,8 г/сутки, хотя для достижения стойкой полной ремиссии требовалось 37-45 дней терапии [29,30]. Поэтому, если симптомы у пациента усиливаются, ректальное кровотечение сохраняется более 10-14 дней или стойкое облегчение всех симптомов не было достигнуто после 40 дней соответствующей терапии 5-АСК, следует начать дополнительную терапию с применением системных стероидов перорально. Однако данные немаскированных исследований свидетельствуют о том, что значительная доля пациентов, у которых не наблюдалось ответа на терапию 5-АСК перорально в течение 8 недель, могут достичь клинической ремиссии еще через 8 недель приема ММХ 5-АСК в дозировке 4,8г, независимо от первоначального режима дозирования [31].

Терапия беклометазонадипропионатом перорально не уступает, но не лучше переносится, чем преднизон после лечения в течение 4 недель [32]. Применение будесонида не-ММХ перорально, по-видимому, не эффективно при лечении ЯК [33,37]. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях в 3 фазы (Core I и Core II) 34,35 сравнивали пероральное применение будесонида ММХ в дозировке 9 мг/сутки с плацебо у пациентов с легким и умеренным левосторонним и распространенным ЯК. Комбинированный показатель клинической и эндоскопической ремиссии

через 8 недель составил 20,3% по сравнению с 3,2% ( $P = 0,0018$ ), а заживление, определяемое по результатам эндоскопического исследования, 27,6% по сравнению с 17,1% ( $P = 0,009$ ) для будесонида ММХ и плацебо, соответственно [36]. В исследовании Core I также проводилось сравнение будесонида ММХ с Asacol перорально в дозе 2,4 г/сутки, которое не выявило разницы. В исследовании Core II также проводилось сравнение будесонида ММХ с будесонидом не-ММХ, разницы не обнаружено, хотя исследование не было достаточно мощным для этого. Анализ подгрупп в обоих исследованиях показал, что преимущества применения будесонида ММХ наблюдаются при левосторонней форме заболевания, но не при распространенном колите. В рандомизированном исследовании сравнивали применение будесонида ММХ перорально с плацебо у пациентов с легким и умеренно активным ЯК, неадекватно контролируемым пероральным приемом 5-АСК. При применении будесонида ММХ в дозировке 9 мг/сутки индукция клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии на неделе 8 наблюдалась чаще, чем при применении плацебо [38], что обеспечивает доказательства возможности проведения альтернативной терапии с эскалацией терапии до традиционной терапии стероидами. Тем не менее, не было проведено ни одного сравнительного исследования будесонида ММХ с традиционными стероидами [39].

### **Обширный язвенный колит**

#### **Положение 11Е ЕССО**

При легком и умеренном активном распространенном язвенном колите в качестве терапии первой линии следует применять клизмы с аминосалицилатом в дозировке 1 г/сутки [EL1] в сочетании с месаламином перорально  $\geq 2,4$  г/сутки [EL1]. Ежедневное введение месалазина так же эффективно, как и разделенная общая доза [EL1]. Системные кортикостероиды подходят пациентам при умеренной или тяжелой степени заболевания, а также пациентам с легкой степенью заболевания, которые не реагируют на терапию месалазином [EL1]. Тяжелый распространенный колит является показанием к госпитализации для интенсивного лечения [EL1].

Поскольку большинство клинических исследований при ЯК легкой и средней степени тяжести включают пациентов как с распространенным, так и с левосторонним колитом, большая часть доказательной базы для этого утверждения обсуждается в разделе 11.2.2.

Терапия 5-АСК для перорального применения явно более эффективна, чем плацебо, для индукции ремиссии при распространенном ЯК легкой и умеренной тяжести. Преимущества сочетания 5-АСК для перорального и ректального введения были продемонстрированы в исследовании 116 пациентов, рандомизированных для получения 5-АСК перорально в дозировке 4г/сутки и 5-АСК в виде клизмы, 1г, по сравнению с 5-АСК перорально с клизмой плацебо; на 8 неделе 64% пациента в группе комбинированной терапии достигли клинической ремиссии по сравнению с 43% пациентов, получавших только 5-АСК перорально ( $P=0,03$ ) [40]. При распространенном ЯК и левостороннем ЯК 5-АСК для перорального введения обладает аналогичной эффективностью по сравнению с сульфасалазином для перорального применения, но имеет лучший профиль безопасности. Ежедневное введение 5-АСК так же эффективно, как и разделенная общая доза независимо от лекарственной формы 5-АСК и без каких-либо различий в отношении соблюдения режима терапии [24,26,30,41]. Однократное ежедневное введение может быть в несколько более эффективным по сравнению с трехкратным ежедневным введением [42]. Применение 5-АСК для перорального введения в дозировке, по меньшей мере, 2 г/сутки более эффективно, чем более низкие дозы, для индукции ремиссии (ОР для невозможности достижения ремиссии на 4-8 неделе 0,91,95% ДИ 0,85–0,98) при умеренно активном ЯК полезной может быть начальная доза 4,8 г/сутки. Неэффективность 5-АСК с точки зрения достижения ответа является показанием к началу приема пероральных системных стероидов. Аналогично, если у пациента, уже получающего 5-АСК в дозировке  $\geq 2$ г/сутки или ИМ в качестве поддерживающей терапии, наблюдается рецидив, целесообразным может быть лечение стероидами. Имеющихся в настоящее время данных по-прежнему недостаточно для того, чтобы рекомендовать повышение дозы 5-АСК исключительно на основе уровня фекального кальпротектина  $> 50$  мг/кг у пациентов в клинической ремиссии [43].

Доказательства большей эффективности терапии кортикостероидами для перорального применения над терапией 5-АСК получены из двух ранних исследований активного ЯК, в которые были включены пациенты с распространенным колитом [44,45]. Целесообразным режимом терапии при умеренно активной форме заболевания является применение преднизолона в дозировке 40 мг/сутки в течение 1 недели, со снижением суточной дозы на 5 мг каждую неделю, при этом полный курс составляет 8 недель. Более короткие курсы ( $< 3$  недели) связаны с ранним рецидивом, а начальные дозы

преднизолон  $\leq 15$  мг/сутки неэффективны при активной форме заболевания [46].

Кортикостероиды второго поколения (например, с механизмом высвобождения в толстой кишке и низкой системной биодоступностью) являются альтернативой традиционным препаратам. В недавнем 8-недельном РКИ было продемонстрировано, что применение беклометазонадипропионата перорально (в дозировке 5 мг ежедневно в течение 4 недель, с последующим введением один раз в две недели в течение еще 4 недель) не уступает по профилю безопасности преднизолону (40 мг в сутки в течение 2 недель, с последующим снижением на 10мг каждые 2 недели). Исследование 177 пациентов с активным левосторонним или распространенным ЯК показало, что при пероральном введении беклометазонадипропионата в дозировке 5мг/сутки отмечался эффект, аналогичный наблюдаемому при применении 5-АСК в дозировке 2,4г [47].

Эффективность лекарственной формы будесонида для перорального применения с высвобождением не в прямой кишке при активной форме ЯК была предметом предыдущего систематического обзора трех исследований из Кокрановской базы данных. Индукция клинической ремиссии была менее вероятной при применении будесонида, чем при пероральном применении 5-АСК (ОР 0,72, 95% ДИ 0,57-0,91), при этом не наблюдалось никаких преимуществ по сравнению с плацебо (ОР 1,41, 95% ДИ: 0,59-3,39). Этот обзор был обновлен данными [48] в поддержку применения будесонида ММХ преимущественно при левостороннем ЯК, а также в качестве дополнительной терапии к 5-АСК; необходимо проведение исследований улучшенной мощности для оценки применения стандартной лекарственной формы будесонида при активной форме ЯК. Два исследования 3 фазы индукционной терапии с новым препаратом будесонид ММХ 9мг также не продемонстрировали преимущества по сравнению с плацебо при легкой и умеренной форме распространенного ЯК, в отличие от значительной эффективности при применении для лечения левостороннего колита.

Имеются некоторые доказательства терапевтической пользы применения пробиотиков в качестве дополнения к стандартной терапии для индукции ремиссии [49] особенно VSL#350. Однако два мета-анализа продемонстрировали значительную гетерогенность между оцененными девятью и тремя исследованиями, соответственно. В более ранних мета-анализах этот положительный эффект продемонстрировать не удалось [51,52].

В трех небольших РКИ сообщалось о трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) при активной форме ЯК. В одном испытании большее

число пациентов достигли ремиссии при ТФМ, чем при применении водных клизм [53]. В другом исследовании не наблюдалось какой-либо разницы между ТФМ с использованием аутологичных фекалий и ТФМ от здоровых доноров, осуществляемой через назодуоденальные трубки [54]. ТФМ приводила к изменению микробиоты пациентов, которая стала более разнообразной и более похожей на микробиоту их доноров. Третье рандомизированное исследование было представлено в виде аннотации. В общей сложности 81 пациент получали клизмы с плацебо или ТФМ от нескольких доноров, 5 дней в неделю в течение 8 недель; 27% пациентов достигли безстероидной клинической и эндоскопической ремиссии на 8 неделе по сравнению с 8% пациентов, получавших плацебо ( $p=0,02$ ) [55]. Немаскированные перекрестные исследования подтвердили эти результаты. Эти результаты обнадеживают и являются доказательством концепции использования ТФМ для индукции ремиссии при активной форме ЯК. Необходимы дополнительные исследования для определения наилучшего протокола (например, способа введения, предпочтительных характеристик донора, частоты и продолжительности лечения) для оптимизации эффективности и обеспечения безопасности.

До сих пор не имеется достаточных доказательств, позволяющих сделать однозначные выводы о безопасности и эффективности гельминтной терапии при ЯК [56].

Фосфатидилхолин является ключевым компонентом слизистой оболочки толстой кишки. У пациентов с ЯК в слизистой оболочке толстой кишки содержится меньше фосфатидилхолина и, следовательно, нарушена барьерная функция слизистой оболочки. В рандомизированном исследовании оценивались безопасность и эффективность LT-02, фармацевтического соединения, содержащего не менее 94% фосфатидилхолина [57]. В это исследование были включены 175 пациентов с ЯК, резистентным к терапии 5-АСК большинство из которых страдали левосторонним или распространенным колитом, которые были рандомизированы в четыре группы: одна группа плацебо и три группы, в которых участники получали различные дозы LT-02. Хотя различия в показателях ремиссии и эндоскопически определяемого заживления между группой плацебо и объединенными группами LT-02 не были статистически значимыми ( $p=0,089$  и  $0,098$ , соответственно), частота гистологической ремиссии составила 20% и 40,5%, соответственно ( $p = 0,016$ ).

*Андрографис метельчатый (Andrographis paniculata)*-растительное средство, обладающее ингибирующей активностью в отношении фактора

некроза опухоли (ФНО), интерлейкина (IL)1 $\beta$  и ядерного фактора каппа-В. В РКИ [58] оценки безопасности и эффективности, с участием 224 пациентов с легкой и умеренной активной формой ЯК, было продемонстрировано улучшение клинического ответа и эндоскопического заживления на 8 неделе у пациентов, получавших 1800 мг *андрографиса метельчатого* по сравнению с плацебо ( $p = 0,0183$  и  $p = 0,0404$  соответственно).

В другом РКИ изучалась эффективность интратектального введения агониста олигонуклеотида TLR-9 у 131 пациента с активным ЯК. Первичная конечная точка, ремиссия на 12 неделе была достигнута у 44,4% и 46,5% пациентов, рандомизированных в группу экспериментальной терапии и группу плацебо, соответственно. Однако доля пациентов, достигших симптоматической ремиссии и заживления слизистых оболочек и определяемого гистологически заживления, а также ремиссии на 4 неделе, была значительно выше у пациентов, получавших агонист TLR-9 [59].

Интерферон- $\gamma$ -индуцируемый белок-10 [IP-10] регулирует хоуминг иммунных клеток в воспаленной толстой кишке и снижает выживаемость эпителиоцитов кишечника. Блокада IP-10 повышает выживаемость криптоцитов и уменьшает воспаление, согласно наблюдениям на животных моделях ЯК. В ходе РКИ была проведена оценка безопасности и эффективности применения эльделумаба, моноклонального антитела к IP-10, у 252 пациентов с ЯК. Показатели ремиссии и ответа существенно не отличались между группами экспериментальной терапии и плацебо. Однако тенденции к более высокой частоте ремиссии и ответа наблюдались у пациентов, рандомизированных для получения эльделумаба, особенно у пациентов, ранее не получавших анти-ФНО агенты [60].

Слишком рано рекомендовать применение в клинической практике ТФМ, гельминтную терапию, LT-02, андрографис метельчатый, агонист TLR-9 или эльделумаб. Необходимы дальнейшие клинические испытания.

### Тяжелый язвенный колит

#### Положение 11F ECCO

У пациентов с кровавой диареей  $\geq 6$ /сут и любыми признаками системной токсичности (пульс  $> 90$  мин<sup>-1</sup>, температура  $> 37,8^\circ\text{C}$ , уровень гемоглобина  $< 105$  г/л, скорость оседания эритроцитов [СОЭ]  $> 30$  мм/ч или уровень С-реактивного белка [СРБ]  $> 30$  мг/л) наблюдается тяжелый колит, и они должны быть госпитализированы для получения интенсивной терапии [EL 4]. У пациентов с сопутствующими заболеваниями или в возрасте старше 60 лет отмечается более высокий риск смерти [EL3].

## **Терапевтический подход**

Всем пациентам, поступившим с тяжелым ЯК, необходимо провести соответствующие исследования для подтверждения диагноза и исключения кишечной инфекции [61]. Внутривенное (в/в) введение кортикостероидов остается основой традиционной терапии [62]. Важно обеспечить терапевтические альтернативы для резервной терапии при стероидрезистентной форме заболевания (возможность применения циклоспорина (CsA), такролимуса или инфликсимаба (IFX)) рассматривается на ранней стадии и не затягивать процесс принятия решения. У пациентов, которые продолжают получать неэффективную медикаментозную терапию, включая кортикостероиды, наблюдается высокий уровень заболеваемости, связанной с несвоевременным хирургическим вмешательством [63-67].

Поэтому очень важно на ранней стадии выявить пациентов, которым может потребоваться колэктомия, и решить, когда начинать резервную медикаментозную терапию. Они не являются взаимоисключающими, и лечение требует тщательной клинической оценки.

Проведенный в Великобритании аудит в отношении тяжелой формы острого ЯК показал, что медикаментозная терапия второй линии с использованием IFX или CsA не связана с более высоким показателем смертности. В том же исследовании показатель смертности был значительно выше у лиц в возрасте старше 60 лет и у лиц с сопутствующими заболеваниями [68].

## **Традиционная терапия**

### **Положение 11G ECCO**

Рекомендуемой терапией первой линии при тяжелом активном язвенном колите является внутривенное введение стероидов [EL1]. Монотерапия циклоспорином для внутривенного введения [EL2] является альтернативой, особенно в случаях серьезных побочных эффектов, вызванных стероидами. Все пациенты должны получать адекватную внутривенную терапию жидкостями, а также низкомолекулярный гепарин для тромбопрофилактики; необходимо откорректировать нарушения электролитного баланса и анемию, по мере необходимости [EL5]. Наилучшим способом ведения пациентов является совместная работа гастроэнтеролога и колоректального хирурга [EL5].

Кортикостероиды вводят внутривенно, применяя метилпреднизолон по 60 мг каждые 24 часа или гидрокортизон по 100 мг четыре раза в сутки. Более

высокие дозы не более эффективны, но более низкие дозы менее эффективны [4,69]. Болюсные инъекции так же эффективны, как и непрерывная инфузия [70]. Лечение должно проводиться в течение определенного периода, так как продление терапии более чем на 7-10 дней не несет дополнительной пользы. Систематический обзор 32 исследований стероидной терапии при тяжелой форме острого колита, в который были включены 1991 пациент в период 1974 - 2006 гг. показал, что показатель общего ответа на терапию стероидами (гидрокортизон, метилпреднизолон или бетаметазон внутривенно) составил 67% (95% ДИ 65 - 69%). Из 1991 пациентов 565 пациентам (29%, 95% ДИ 28 - 31%) потребовалась колэктомия.

Показатель смертности составил 1% (22/1991, 95% ДИ 0,7-1,6%), и ни один из этих исходов не изменился в период с 1974 по 2006 год ( $R2 = 0,07$ ,  $p = 0,8$ ). Из-за существенной гетерогенности было невозможно провести различие между полной и частичной восприимчивостью к стероидам.

Небольшое РКИ показало, что при тяжелой форме острого ЯК, монотерапия CsA в дозировке 4мг/кг/сутки внутривенно была такой же эффективной, как и внутривенное введение метилпреднизолона в дозировке 40мг/сутки [71]. Половина всех пациентов в другом исследовании - сравнении низкой и высокой дозы CsA [72], также получали монотерапию CsA, при которой не требовалось сопутствующего внутривенного введения стероидов. Следовательно, монотерапия с применением 2 мг/ кг/ сутки CsA (с последующей коррекцией на основе концентрации в сыворотке крови) является полезным вариантом для пациентов с тяжелой формой ЯК, которым не рекомендуется применение стероидов, как у пациентов, подверженных стероидному психозу, пациентов с сопутствующим остеопорозом или у пациентов с плохо контролируемым диабетом.

Другие меры, которые считаются целесообразными в дополнение к внутривенному введению стероидов, включают:

- Восполнение жидкости и электролитов внутривенно для коррекции и профилактики обезвоживания и нарушения электролитного баланса. Обычно необходимо восполняющее введение калия не менее 60 ммоль/сутки. Гипокалиемия или гипомагниемия могут способствовать токсической дилатации [73];
- неподготовленная гибкая сигмоидоскопия и биопсия для подтверждения диагноза и исключения цитомегаловирусной инфекции [74,75], которая связана со стероид-резистентным течением заболевания [76,77] и требует соответствующего лечения [78];
- посев кала и анализ на сопутствующее наличие токсина



*Clostridiumdifficile*, которое чаще наблюдается у пациентов с тяжелой формой ЯК и связано с повышенными показателями заболеваемости и смертности [68,79-86]. При обнаружении токсина следует назначить ванкомицин перорально [87] и рассмотреть вопрос о трансплантации фекальной микробиоты [88]. Иммунодепрессивную терапию следует прекратить, если это возможно [89]. Хотя это не всегда может быть оправдано [90];

- профилактическое подкожное введение низкомолекулярного гепарина для снижения риска тромбозов, который повышается у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), особенно во время обострения заболевания; и не связан с другими факторами тромботического риска [91-94];
- нутритивная поддержка в случае неполноценного питания пациента. Энтеральное питание является наиболее подходящим и связано с меньшим количеством осложнений, чем парентеральное питание при остром колите (9% по сравнению с 35%) [95]. Лечебное голодание при внутривенном питании не изменяет исход [96];
- отмена антихолинергических, антидиарейных, нестероидных противовоспалительных и опиоидных препаратов, которые связаны с риском развития дилатации толстой кишки [97-101];
- местная терапия (кортикостероиды или 5-АСК) при переносимости, хотя систематических исследований при тяжелой форме острого колита не проводилось;
- антибиотики, только если рассматривается вероятность инфекции (например, при первом кратковременном приступе; после недавней госпитализации; или после поездки в район, где наблюдается эндемичный амебиаз), или непосредственно перед операцией. Контролируемые исследования перорального или внутривенного применения метронидазола, тобрамицина, ципрофлоксацина или ванкомицина при остром ЯК не показали преимуществ при применении в дополнение к традиционной терапии [102-104];
- переливание крови для поддержания уровня гемоглобина выше 8-10 г/дл [105];
- необходим подход с привлечением гастроэнтерологов и колоректальных хирургов.

## **Внутривенная терапия при стероид-резистентном язвенном колите любой степени тяжести**

### **Положение 11Н ЕССО**

Ответ на внутривенное введение стероидов лучше всего оценивать на третьи сутки [EL3]; для пациентов без ответа следует рассмотреть варианты лечения, включающие циклоспорин [EL1], инфликсимаб [EL1], такролимус [EL2] или хирургическое вмешательство. Колэктомия рекомендуется при отсутствии улучшения после 4-7 дней резервной терапии [EL4].

Недавно были опубликованы данные клинических испытаний различных методов резервной терапии для пациентов с тяжелой формой ЯК, резистентной к внутривенному введению стероидов. Однако важно, чтобы врачи не соглашались с понятным желанием пациента отложить операцию, назначая неуместные или чрезмерно длительные курсы терапии, так как это увеличит риски заболеваемости и смертности, связанные с последующей операцией. Поэтому важные вопросы, которые необходимо рассмотреть и обсудить с пациентом, включают следующее:

- Можно ли прогнозировать отсутствие ответа на внутривенное введение кортикостероидов на ранней стадии, чтобы своевременно начать соответствующую резервную терапию?
- Являются ли доступные виды терапии спасения (ингибиторы кальциневрина или IFX) одинаково эффективными? Существуют ли подгруппы пациентов, у которых одна стратегия предпочтительнее другой?
- Когда следует оценивать ответ на резервную терапию, и если пациент не реагирует на один метод резервной терапии, следует ли начать терапию вторым методом?

Для принятия решений необходимы простые и объективные меры. Факторы, которые позволяют прогнозировать неэффективность применения стероидов при тяжелой форме острого колита, можно широко разделить на клинические, биохимические и рентгенологические. Системы оценки в клинической практике используют комбинацию клинических и биохимических маркеров (обзор см. в [106]). В отношении этих прогностических показателей требуется консультация хирурга и оценка со стороны специалиста в области формирования стом, если таковые еще не получены. Генетические полиморфизмы имеют ограниченный потенциал в плане прогнозирования исходов заболевания и не могут использоваться при

принятии решений в случаях, когда колэктомия неизбежна [107]. Критерии являются следующими:

**Клинические маркеры.** Частота стула  $> 12$  раз в сутки на 2-й день внутривенного введения кортикостероидов была связана с частотой колэктомии, равной 55% [108], тогда как частота  $> 8$  раз в сутки или от 3 до 8 раз вместе с показателем СРБ  $> 45$  мг/л на третьи сутки прогнозировала колэктомию в 85% случаев при поступлении: так называемый Оксфордский критерий. Этот показатель используется более широко, чем Шведский индекс [109]. Данные аудита в отношении ВЗК в Великобритании предполагают, что колэктомия может быть не столь распространенной и наблюдаться только у одной трети пациентов с высокими показателями по Оксфордскому критерию [110].

**Биохимические маркеры.** СОЭ  $> 75$  мм/ч или температура тела  $> 38^{\circ}\text{C}$  при госпитализации были связаны с 5-9-кратным увеличением потребности в колэктомии в проспективном исследовании с участием 67 пациентов [111]. В этом исследовании прогностическим фактором отсутствия ответа на стероиды было снижение частоты стула  $< 40\%$  в течение 5 дней. Тем не менее пациенты (и их врачи) предпочитают знать абсолютную оценку вероятности колэктомии, а не относительные показатели.

**Рентгенологические/эндоскопические критерии.** К ним относится наличие дилатации толстой кишки  $> 5,5$  см или зон слизистой оболочки на обзорной рентгенограмме брюшной полости (оба фактора связаны с колэктомией у 75% пациентов). В ретроспективном исследовании сообщалось, что наличие кишечной непроходимости [на которую указывают три или более петель тонкого кишечника с газом] было связано с колэктомией у 73% пациентов [112]. Показатель глубины язвы толстой кишки после мягкой инсuffляции воздуха позволил выявить, что 42/49 пациентам с глубокими язвами потребовалась колэктомия [113]. Но этот показатель не используется широко в клинической практике. Несколько исследований показали, что на основании внешнего вида поражений, выявленного в ходе эндоскопического исследования при госпитализации, может также прогнозировать необходимость колэктомии [114,115]. В исследовании, проведенном в Оксфорде 13/14 пациентов с тяжелой формой острого ЯК и эндоскопическим индексом тяжести язвенного колита 7 или 8 баллов, потребовалась резервная терапия с применением IFX или CsA, колэктомия или повторная госпитализация [116]. Глубокие язвы, наиболее тяжелые поражения, выявленные по результатам эндоскопического исследования, располагаются в дистальной части толстой кишки и могут

быть обнаружены с помощью сигмоидоскопии. Поэтому полная колоноскопия не является необходимой и связана с повышенным риском перфорации у пациентов с тяжелой формой ЯК.

**Комбинированные клинические, биохимические и рентгенологические/ эндоскопические критерии.** Ретроспективное исследование 85 пациентов, в том числе 30 пациентов, поступивших на колэктомию, показало, что у пациентов с глубокими язвами при сигмоидоскопии и согласно критериям Truelove and Witts показатель эффективности стероидов составил 85%. Другое ретроспективное исследование 167 пациентов, из которых 40% поступили на колэктомию, позволило разработать балльную оценку, на основании комбинации средней частоты стула в течение 3 дней, наличия или отсутствия дилатации толстой кишки и гипоальбуминемии ( $< 30$  г/л) при поступлении, что было связано с необходимостью колэктомии до 85% [117].

### **Циклоспорин**

Два рандомизированных клинических исследования подтвердили эффективность CsA при лечении тяжелых форм ЯК [71,118].

В исследование Lichtiger были включены только те пациенты, которые не получали внутривенную терапию кортикостероидами. У 9 из 11 пациентов после неудачи терапии стероидами, наблюдалось улучшение при применении CsA в дозировке 4 мг/кг/сутки внутривенно, в то время как у всех девяти пациентов, получавших плацебо улучшений не наблюдалось (ОР 0,18, 95% ДИ 0,05 – 0,64). В дальнейшем исследовании 73 пациента были рандомизированы для получения CsA в дозировке либо 2 мг/кг, либо 4 мг/кг внутривенно, с последующей коррекцией дозы в зависимости от концентрации в сыворотке крови. Частота ответов на 8 день была сходной в обеих группах (83% и 82%, соответственно), при этом 9% подверглись колэктомии в группе 2 мг/кг и 13% в группе 4 мг/кг. Хотя не у всех пациентов отсутствовала надлежащая реакция на внутривенную терапию кортикостероидами при поступлении, начальная доза 2 мг/кг/сутки стала стандартной дозой, используемой в клинической практике. На основе объединенных результатов контролируемых и неконтролируемых клинических исследований можно заключить, что у 76 - 85% пациентов будет наблюдаться ответ на внутривенную терапию CsA и им удастся избежать колэктомии в краткосрочной перспективе [71,72,118-120]. У 135 пациентов со стероид-резистентным заболеванием, начавших получать CsA в дозе 2 мг/кг в рандомизированном контролируемом сравнительном исследовании

применения инфликсимаба и CsA при стероид-резистентном язвенном колите (CONSTRUCT), частота колэктомии составила 25% в стационаре, 30% к 3 месяцу и 45% к 12 месяцам. Эти данные предполагают, что среднее время до ответа составляет 4 дня, что позволяет своевременно проводить колэктомию у пациентов, у которых отсутствует ответ. Однако узкое терапевтическое окно CsA и его профиль нежелательных реакций (включая показатель смертности 3-4%) характеризуется ограниченной приемлемостью, поэтому согласно данным Национального аудита в отношении ВЗК в Великобритании за 2008 год только 24% пациентов, госпитализированных со стероид-резистентной тяжелой формой ЯК, получали CsA. Кокрановский обзор содержит вывод о том, что число контролируемых исследований было настолько мало, что имеются ограниченные доказательства того, что CsA является более эффективным, чем только стандартная терапия при тяжелой форме ЯК [122].

В двух сериях случаев 58% из 76 пациентов и 88% из 142 пациентов 120, получивших CsA, потребовалась колэктомия в течение 7 лет [123]. В обзоре долгосрочных результатов одноцентрового исследования с участием 71 пациента, которые получали CSA внутривенно по поводу тяжелой формы колита сообщалось, что успешный переход на пероральную терапию тиопуринами был существенным фактором в профилактике будущей колэктомии (СШ 0,01, 95% ДИ 0,001-0,09;  $p < 0,0001$ ) [124]. Подтверждено, что успешный переход на терапию тиопуринами и характеристика пациентов, как ранее не получавших терапию тиопуринами на момент включения в исследование, являются факторами, снижающими риск колэктомии в долгосрочном периоде у этой группы пациентов [120,125,126].

Таким образом, пациенты с ЯК с резистентностью к соответствующей терапии тиопурином, могут быть менее подходящими кандидатами для резервной терапии CsA.

### **Такролимус**

Такролимус - это ингибитор кальциневрина, механизм действия которого аналогичен механизму действия CsA. В одном РКИ наблюдалось значительное преимущество двух стратегий дозирования такролимуса по сравнению с плацебо у пациентов с ЯК [127]. Это исследование включало 27/60 пациентов с тяжелой формой колита. Ни в одной группе пациентов не наступила полная ремиссия. Частичный ответ наблюдался у 67% (4/6) пациентов, получавших такролимус, доза которого была скорректирована до минимального уровня 10 - 15 нг/мл; у 50% (5/10) пациентов, получавших

такролимус, доза которого была скорректирована до минимального уровня 5-10 нг/мл; и у 18% (2/11) пациентов, получавших плацебо ( $p =$  незначительно). Это исследование было недостаточно мощным, чтобы выявить разницу у пациентов с тяжелой формой колита. В 2-недельном РКИ с участием 62 пациентов пероральное введение такролимуса было значительно более эффективным, чем плацебо, по параметрам индукции ремиссии и эндоскопического заживления у пациентов со стероид-резистентным ЯК [128]. В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе были объединены данные этих двух исследований и наблюдательных исследований; они показали, что клинический ответ через 2 недели был значительно выше при применении такролимуса, чем при применении плацебо (ОР = 4,61, 95% ДИ = 2,09-10,17;  $p=0,15$ ). Показатели выживаемости без колэктомии через 1, 3, 6 и 12 месяцев составили 0,86, 0,84, 0,78 и 0,69 соответственно [129]. Сообщалось, что долгосрочная кумулятивная выживаемость без колэктомии у пациентов с ЯК, получавших такролимус, составила 57% через 44 месяца, хотя эти данные касались чрезвычайно гетерогенной популяции [130].

### **Инфликсимаб**

Инфликсимаб в однократной дозе (5 мг/кг) является эффективной резервной терапией у пациентов с тяжелым ЯК, резистентным к внутривенной терапии стероидами. Базовое РКИ включало 45 пациентов (24, получавших IFX и 21, получавших плацебо), все из которых первоначально получали внутривенную терапию бетаметазоном [131]. Частота колэктомии через 3 месяца была значительно ниже у пациентов, получавших IFX, по сравнению с плацебо (7/24 по сравнению с 14/21:  $p = 0,017$ ; СШ 4,9, 95% ДИ 1,4-17). У пациентов с менее активной формой заболевания, рандомизированных после 5-7 дней внутривенного введения стероидов, отмечались большие преимущества, чем у пациентов с более тяжелой формой заболевания, рандомизированных на 3-й день. Более раннее пилотное исследование и ретроспективный обзор применения IFX при тяжелой форме острого колита, резистентного к стероидам, показали различные результаты [132,133].

Длительное наблюдение за пациентами в РКИ выявило, что показатель колэктомии через 3 года составил 12/24 (50%) у пациентов, получавших IFX, и 16/21 (76%) у пациентов, получавших плацебо (без поддерживающей терапии IFX,  $p=0,012$ ), хотя применение терапии тиопурином не контролировалось и различалось между группами [134]. В ретроспективном

многоцентровом исследовании 211 пациентов со стероид-резистентной формой заболевания, получавших терапию IFX, сообщалось о частоте колэктомии 36%, 41% и 47% через 1, 3 и 5 лет от начала терапии, соответственно [135]. У 135 пациентов со стероид-резистентной формой заболевания, которые начали принимать IFX в недавнем исследовании CONSTRUCT, частота колэктомии составила 21% в стационаре, 29% к 3 месяцам и 35% к 12 месяцам [121]. В исследовании серии случаев зарегистрированная частота колэктомии составила от 20% до 75% после внутривенной терапии IFX при стероид-резистентной форме ЯК [133,136-141].

В нескольких исследованиях оценивались прогностические факторы ответа на IFX у пациентов с тяжелой и/или резистентной к кортикостероидам формой заболевания. При госпитализации, высокий уровень СРБ, низкий уровень альбумина в сыворотке крови, положительная серологическая реакция на перинуклеарныеантинейтрофильные цитоплазматические антитела, а тяжелые поражения, выявленные при эндоскопическом исследовании, связаны с последующей колэктомией или рецидивом [141,142].

Краткосрочный (т.е. от 10 до 14 недель полный клинический ответ, заживление, определяемое при эндоскопическом исследовании) и уровень IFX в сыворотке крови выше 2,5 мкг/мл на 14 неделе являются прогностическими факторами выживаемости без колэктомии и без рецидива. Низкие концентрации IFX в сыворотке крови (медиана 2,9 мкг/мл) на 6 неделе, были связаны с первичным отсутствием ответа [143]. Исследование показало, что IFX не выявляется в стуле у пациентов с ЯК, и высокая концентрация IFX в стуле в первые дни после начала терапии связана с первичным отсутствием ответа [144]. Уровни IFX в сыворотке крови на неделе 2 ниже при острой тяжелой форме по сравнению с умеренно тяжело формой ЯК, хотя неизвестно, связана ли усиленная индукция с лучшими исходами [145].

Режим терапии также, по-видимому, влияет на ответ на терапию IFX. Ретроспективное исследование 83 пациентов показало, что пациентам, получающим однократную инфузию, чаще требуется колэктомия через 2 месяца, чем тем, кто получает две или более инфузий (9/26 по сравнению с 3/57;  $p = 0,001$ , СШ = 9,53) [146]. В многоцентровом исследовании был сделан вывод о том, что режим индукции с введением трех доз является предпочтительным методом терапии для профилактики ранней колэктомии при тяжелом стероид-резистентном ЯК. В небольшом ретроспективном

исследовании сообщалось, что стратегия ускоренной индукции с применением IFX (медиана 24 дня) была связана со снижением необходимости ранней колэктомии у 50 госпитализированных пациентов с тяжелой формой острого ЯК [147]. Наконец, статус пациента, ранее не получавшего тиопурина, являлся защитным фактором от колэктомии в когорте пациентов со стероид-зависимым ЯК, получавших IFX плюс азатиоприн [148].

### **Выбор между ингибиторами кальциневрина и инфликсимабом**

В открытом исследовании CYSIF было рандомизировано 111 пациентов с тяжелой формой колита, ранее не получавших тиопурина (оценка Лихтигера  $> 10$ ), несмотря на внутривенную терапию стероидами в течение 5 дней, до внутривенного введения CsA в дозировке 2 мг/ кг/сутки в течение 8 дней (уровни 150-250 нг/мл) с последующей пероральной терапией в дозировке 4 мг/кг/сутки или терапией IFX 5 мг/кг в неделю 0,2 и 6 [149]. Все пациенты, у которых наблюдался ответ в день 7 получали азатиоприн перорально и стероиды с постепенным снижением дозы с 8-го дня. Первоначально исследование было направлено на демонстрацию меньшей частоты неудачи терапии CsA по сравнению с IFX, между днями 7 и 98 (отсутствие ответа в день 7, рецидив между днями 7 и 98, определяемый как отсутствие безстероидной ремиссии в день 98, колэктомия или прекращение терапии до дня 98). Примерно 85% пациентов в обеих группах ответили на лечение к 7 дню.

Неэффективность лечения в день 98 (первичная конечная точка) отмечалась у 60% пациентов в группе CsA по сравнению с 54% пациентов в группе IFX (показатель разницы в методах лечения 6,4%, 95% ДИ 12 - 24, 8%;  $p = 0,49$ ). Частота колэктомии к дню 98 в группе CsA по сравнению с IFX составила 18% по сравнению с 21% ( $p = 0,66$ ) [149]. Показатели серьезных нежелательных явлений значительно не отличались между группами IFX и CsA (17/56 пациентов, получавших IFX по сравнению с 9/55 пациентов, получавших CsA). В исследовании CONSTRUCT не было выявлено существенных различий в отношении качества жизни, колэктомии, смертности или частоты серьезных инфекций у 270 пациентов с острым тяжелым стероид-резистентным ЯК, получавших CsA или IFX. Мета-анализ шести ретроспективных исследований также показал сопоставимые показатели ремиссии у больных с острой тяжелой стероид-рефрактерной формой ЯК, получавших CsA или IFX [150]. Наконец, длительность пребывания в стационаре и внутриведомственные расходы были сокращены,



но общая стоимость лечения увеличилась после введения IFX в качестве резервной терапии по сравнению с CSA [151].

Поэтому выбор между вариантами резервной терапии должен быть индивидуализирован. Следует избегать внутривенного введения CsA пациентам с низким уровнем холестерина или магния ввиду повышенной частоты неврологических побочных эффектов в этой группе пациентов. В случае острого тяжелого колита, несмотря на существующее лечение ИМ в соответствующей дозе и продолжительности, важно рассмотреть вопрос о том, являются ли современные методы лечения, поддерживающие длительную ремиссию, достаточно эффективными, признавая, что новые методы лечения могут стать доступными в течение следующих нескольких лет [152]. Длительное применение кортикостероидов является важным фактором риска послеоперационных осложнений после колэктомии [153]. В одном небольшом исследовании серии случаев сообщалось, что CsA не увеличивает риск осложнений после колэктомии [154]. Напротив, продолжается дискуссия о том, увеличивает ли IFX риск хирургических осложнений [153, 155-159], хотя в одном отчете о данных, полученных для 108 пациентов, не было обнаружено связи между резервной терапией и послеоперационными осложнениями [160].

### **Лекарственная терапия третьей линии**

Как правило, перед направлением на колэктомию следует рассмотреть только одну попытку резервной терапии ингибитором кальциневрина или IFX. Последовательная резервная терапия оценивалась в систематическом обзоре литературы, включавшем 10 исследований и 314 участников [161]. Показатели кратковременного ответа и ремиссии составили 62,4% и 38,9%, соответственно. Частота колэктомий составила 28,3% через 3 месяца и 42,3% через 12 месяцев. Нежелательные явления наблюдались у 23% пациентов, в том числе серьезные инфекции - у 6,7% и летальный исход - у 1%. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что риск последовательной терапии при стероид-резистентной форме ЯК является приемлемым. Однако доказательства весьма скудны. На основании имеющихся данных нельзя дать рекомендации в пользу (или против) применения последовательной резервной терапии. Медикаментозная терапия третьей линии может быть рассмотрена в специализированных клиниках в тщательно отобранных случаях после детального обсуждения с участием пациента, гастроэнтеролога и колоректального хирурга.

Дополнительная антибиотикотерапия оценивалась в открытом

исследовании с участием 30 пациентов с ЯК. Лечение амоксициллином, тетрациклином и метронидазолом в течение 2 недель было эффективным при стероид-резистентном ЯК [162]. Однако, более раннее слепое РКИ с участием 39 пациентов с тяжелой формой острого колита не продемонстрировало никаких преимуществ при применении метронидазола и тобрамицина.

### **Токсическая дилатация и осложнения тяжелой формы язвенного колита**

#### **Токсический мегаколон**

Токсический мегаколон определяется как тотальная или сегментарная необструктивная дилатация толстой кишки  $\geq 5,5$  см, связанная с системной токсичностью. Факторы риска включают гипокалиемию, гипوماгниемию, подготовку кишечника к операции и применение антидиарейной терапии. Более ранняя диагностика тяжелого колита, более интенсивное медикаментозное лечение и более раннее хирургическое вмешательство снизили частоту и смертность от токсического мегаколona, осложняющего ЯК. В дополнение к внутривенному введению гидрокортизона следует рассмотреть возможность эмпирического лечения с пероральным введением ванкомицина до тех пор, пока анализ кала не подтвердит отрицательный результат на наличие токсина *C. difficile*. В день госпитализации требуется заключение опытного колоректального хирурга. Существуют ограниченная возможность эффективности медикаментозного лечения, однако при отсутствии быстрого улучшения потребуется ранняя колэктомия.

#### **Перфорация, кровотечение и тромбоз**

Перфорация является наиболее серьезным осложнением тяжелой формы острого колита и может быть связана с неадекватной тотальной колоноскопией или токсической дилатацией, при неадекватном откладывании колэктомии. Перфорация связана с показателем смертности до 50%. Другие осложнения включают обширное кровоизлияние и тромбоз, включая тромбоз синусов мозговой оболочки.

#### **Отдаленный исход тяжелого колита**

Имеются данные о том, что достижение полной клинической ремиссии во время госпитализации улучшает отдаленный исход и отдаляет необходимость в колэктомии [163]. Пациентам, нуждающимся в применении CsA по поводу тяжелой формы острого колита, которые ранее не получали терапию ИМ и были успешно переведены на поддерживающую терапию

тиопурином, реже требуется колэктомия в процессе длительного наблюдения.

Неудивительно, что независимо от того, используется ли CsA или IFX в качестве терапии спасения, пациентам с клиническими, биохимическими или эндоскопическими признаками более тяжелого заболевания при постановке диагноза чаще требуется колэктомия [164].

### **Рефрактерный проктит и колит дистальных участков**

Важно выявить этиологию рефрактерного заболевания. Одно из объяснений заключается в том, что болезнь является резистентной к назначаемым лекарственным средствам. Однако альтернативные объяснения включают в себя:

- 1) плохое соблюдение режима предписанной терапии;
- 2) доставка недостаточной концентрации активного препарата к воспаленной слизистой оболочке;
- 3) нераспознанные осложнения (такие как запор в проксимальном отделе или инфекция);
- 4) неправильный диагноз (например, синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона (БК), выпадение слизистой оболочки, рак).

Поэтому первым шагом является анализ текущих симптомов, истории лечения и соблюдения режима медикаментозной терапии. Затем проводится повторная оценка диагноза на основании данных посева кала, эндоскопии и биопсии. Следующим шагом является проведение надлежащей традиционной терапии (разделы 11.2.1 и 11.2.2). Внимание следует сосредоточить на лекарственной форме препарата для местной терапии и на том, применялась ли она в сочетании с надлежащей дозой пероральной терапии. Рентгенография брюшной полости может быть полезна для диагностики запора в проксимальном отделе, поскольку нарушение моторики кишечника вызывает стаз в проксимальном отделе толстого кишечника у пациентов с колитом в дистальном отделе, что может повлиять на доставку лекарственного средства [165]. В случае выявления каловых отложений следует рассмотреть необходимость использования слабительных средств.

У пациентов с эндоскопически подтвержденным активным дистальным колитом в дистальном отделе или проктитом, наблюдается рефрактерная форма заболевания, если пероральная терапия кортикостероидами в сочетании с пероральной и ректальной терапией 5-АСК является

неэффективной. Варианты терапии включают внутривенную терапию стероидами, которая, как сообщалось, вызывает ремиссию у высокой доли пациентов [166]. Кроме того, имеются данные немаскированных исследований, часто из ретроспективных обзоров случаев, подтверждающие возможность использования медикаментозных терапий спасения, таких как пероральная или ректальная терапия CsA, пероральная или ректальная терапия такролимусом или IFX [167-171].

В случае персистирующего заболевания вероятным исходом будет хирургическое вмешательство. В нескольких РКИ было высказано предположение о пользе клизм, содержащих короткоцепочечные жирные кислоты [172,173]. Хотя трудности с производством и доступностью ограничивают их использование. В небольших немаскированных исследованиях была продемонстрирована польза от применения альтернативных методов местной терапии, таких как клизмы с лидокаином, суппозитории с мышьяком, клизмы, содержащие эпидермальный фактор роста, клизмы с аликафорсеном и трансдермальные никотиновые пластыри [174-178].

Ретроспективные когортные исследования показали, что аппендэктомия может улучшить состояние пациентов с рефрактерным проктитом [179-182].

У 10% пациентов, перенесших колэктомию по поводу резистентной формы ЯК, наблюдается колит только дистального отдела. Исход колэктомии и формирования стомного мешка при дистальном ЯК обычно благоприятный [183].

### **Лечение в соответствии с течением или характером заболевания Стероид-зависимая активная форма язвенного колита**

#### **Положение 111 ЕССО**

Пациенты со стероид-зависимой формой заболевания должны получать лечение тиопурином [EL2], анти-ФНО агентами [EL1] [предпочтительно в сочетании с тиопуринами, по крайней мере при применении инфликсимаба [EL2], ведолизумаба [EL2] или метотрексата [EL2]. В случае неэффективности лечения следует рассмотреть возможность применения медикаментозной терапии второй линии альтернативными анти-ФНО агентами [EL4], ведолизумаба [EL2] или колэктомии [EL5].

Азатиоприн значительно эффективнее 5-АСК с точки зрения достижения клинической и эндоскопической ремиссии при стероид-зависимом ЯК. В немаскированном исследовании 72 пациента были

рандомизированы для получения азатиоприна в дозировке 2 мг/кг/сутки или 5-АСК перорально в дозировке 3,2 г/сутки в дополнение к преднизолону в дозировке 40 мг/сутки [184]; 53% пациентов, получавших азатиоприн, достигли безстероидной клинической и эндоскопической ремиссии через 6 месяцев по сравнению с 21% пациентов, получавших 5-АСК (СШ 4,78, 95% ДИ 1,57 - 14,5). Кроме того, в открытом наблюдательном когортном исследовании с участием 42 стероид-зависимых пациентов сообщалось о безстероидной ремиссии при применении азатиоприна через 12, 24 и 36 месяцев (55%, 52% и 45%, соответственно) [185]. Эти исследования показывают, что тиопурины эффективны у пациентов с обострением при отмене стероидов.

Безстероидная ремиссия была вторичной конечной точкой базовых исследований анти-ФНО терапии при ЯК. Исследования применения IFX, АСТ-1 и АСТ-2, включали по 364 пациента с эндоскопически подтвержденным умеренным/тяжелым активным колитом, несмотря на лечение кортикостероидами и/или тиопуринами (АСТ-1), или кортикостероидами, и/или тиопурином, и/или 5-АСК (АСТ-2). Все участники ранее не получали анти-ФНО агентов и были рандомизированы для получения плацебо или IFX; 56% пациентов вошли в комбинированные исследования, получая терапию стероидами, включая 38%, которые принимали эквивалент преднизолона в дозировке  $\geq 20$  мг/сутки. Для тех участников, которые получали кортикостероиды в момент включения в исследование, 21,5% из тех, кто получал IFX, достигли безстероидной ремиссии к неделе 30, по сравнению с 7,2% пациентов, получавших плацебо ( $p = 0,007$ ) [186]. В когортных исследованиях, но не в РКИ, сообщалось об эффективности применения IFX у стероид-зависимых пациентов [148,187].

В исследовании ULTRA 2, базовом РКИ применения адалимумаба у пациентов с умеренной и тяжелой формой ЯК, 494 взрослых пациента с эндоскопически подтвержденным умеренной/тяжелой активной формой колита, независимо от терапии кортикостероидами и/или тиопуринами, были рандомизированы для получения 160 мг адалимумаба на 2 неделе 0, 80 мг и затем 40 мг один раз в две недели [188]. В общей сложности 59% пациентов в момент включения в исследование получали кортикостероиды, и у 40% пациентов применяемая ранее анти-ФНО терапия была неэффективной. В общей сложности 31% пациентов, получавших адалимумаб, не получали стероиды на неделе 16 по сравнению с 16%, получавших плацебо ( $p < 0,05$ ). На неделе 52 13,3% пациентов из группы адалимумаба, получавших кортикостероиды в момент включения в исследование, находились в

состоянии безстероидной ремиссии по сравнению с 5,7% пациентов в группе плацебо ( $p = 0,035$ ).

Эффективность голимумаба у пациентов с эндоскопически подтвержденным умеренным/тяжелым активным ЯК, резистентным к стероидам, и/или 5-АСК, и/или тиопуринам, была установлена в исследованиях PURSUIT [189,190].

Все пациенты ранее не получали анти-ФНО агенты. В этих исследованиях оценка индукции и поддержки была не связана с плацебо-контролируемой рандомизированной серией исследований индукции с применением различных режимов дозирования голимумаба. В исследовании PURSUIT-M 464 пациента, у которых наблюдался ответ на индукционную терапию на неделе 6, были затем повторно рандомизированы для получения поддерживающей терапии с применением либо плацебо, либо голимумаба; 51,5% пациентов вошли в исследование PURSUIT-M, получая кортикостероиды, в том числе 36% пациентов - преднизолон в дозировке  $\geq 20$  мг/сут.

В частности, из пациентов, получавших кортикостероиды на момент включения в исследование PURSUIT-M, 34,4% пациентов, получавших голимумаб, и 20,7% пациентов, получавших плацебо, достигли безстероидной ремиссии к неделе 54 ( $p = 0,024$ ) [189].

Взятые вместе, все эти анти-ФНО агенты более эффективны, чем плацебо, в достижении и поддержании безстероидной ремиссии у пациентов, получающих кортикостероиды в момент начала терапии. Важным соображением является полезность комбинированной терапии с анти-ФНО агентами и ИМ. Данные исследования UC-SUCCESS позволяют предположить, что комбинация IFX плюс азатиоприн более эффективна, чем монотерапия IFX191. 16-недельное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование проведено среди пациентов, ранее не получавших терапию биологическими препаратами с умеренной и тяжелой формой ЯК, которых можно было в значительной степени считать не получавшими ИМ. Ремиссии без применения кортикостероидов на неделе 16 достигли 39,7% (31 из 78) пациентов, получавших IFX/азатиоприн, по сравнению с 22,1% (17 из 77), получавших только IFX ( $p = 0,017$ ), и 23,7% (18 из 76) пациентов, получавших только азатиоприн ( $p = 0,032$ ). Комбинированная терапия в рамках РКИ не оценивалась ни для адалимумаба, ни для голимумаба, ни у пациентов, получавших ИМ (см. раздел 11.3.3).

Другим важным вопросом является эффективность применения второго вида анти-ФНО терапии после неэффективности первого. В исследовании

ULTRA-2 сопервичная конечная точка, определяемая как клиническая ремиссия на неделе 8, не была достигнута в популяции пациентов с неудачей анти-ФНО терапии. Другая сопервичная конечная точка, определяемая как клиническая ремиссия на неделе 52 была достигнута в этой популяции (10,2% пациентов, получавших адалимумаб по сравнению с 3,0% пациентов, получавших плацебо,  $p = 0,039$ ), хотя разница с плацебо для этой, а также нескольких других вторичных конечных точек, была меньше в популяции пациентов с неудачей анти-ФНО терапии, чем в популяции, в которой пациенты ранее не получали анти-ФНО агенты. Вторичная конечная точка, определяемая как ремиссия без применения кортикостероидов на неделе 52, у пациентов, получавших стероиды в момент включения в исследование, не была достигнута в популяции пациентов, у которых анти-ФНО терапия была неэффективной. Недавний мета-анализ был посвящен клиническому успеху анти-ФНО терапии второй линии после неудачи терапии первой линии у пациентов, получавших [или не получавших] стероиды. В метаанализ включено восемь исследований ЯК, где пациенты были переведены с IFX на адалимумаб. Показатель ответа варьировался от 23% до 92%, в то время как показатель ремиссии варьировался от 0% до 50% [192]. Однако из-за неоднородности дизайна исследования оценить эффективность объединения с помощью формального мета-анализа не представлялось возможным.

### **Устекинумаб для индукции ремиссии**

Безопасность и эффективность применения устекинумаба оценивались в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, многоцентровых исследованиях у взрослых пациентов с язвенным колитом от умеренной до тяжелой степени тяжести (оценка по шкале Мейо от 6 до 12; показатель по эндоскопической части шкалы Мейо  $\geq 2$ ). Программа клинических исследований состояла из индукционной фазы с внутривенным введением препарата (UNIFI-I), терапия до 16 недель с последующим 44-недельным исследованием рандомизированной поддерживающей фазы путем подкожного введения препарата (UNIFI-M), по меньшей мере 52 недели терапии.

Результаты эффективности, представленные в исследованиях UNIFI-I и UNIFI-M, были основаны на централизованной оценке результатов эндоскопии.

Исследование UNIFI-I включало 961 пациента. Первичной конечной точкой для исследования внутривенной индукции была доля субъектов с клинической ремиссией на 8-й неделе. Пациенты были рандомизированы для

получения однократного внутривенного введения рекомендуемой многоуровневой дозы приблизительно 6 мг /кг, и фиксированной дозы 130 мг устекинумаба или плацебо на 0 неделе.

Одновременное применение оральных кортикостероидов, иммуномодуляторов и аminosалицилатов было разрешено и 90% пациентов продолжали применять по крайней мере один из этих препаратов.

Зарегистрированные пациенты должны были отказаться от базисной терапии (кортикостероиды или иммуномодуляторы) или от терапии другими биологическими препаратами (антагонист ФНО $\alpha$  и/или ведолизумаб). 49% пациентов не ответили на базисную терапию, но не биологическими препаратами (из которых 94% ранее не получали терапию биологическими препаратами). 51% пациентов не ответили или имели непереносимость к биологическим препаратам.

Приблизительно 50% пациентов не ответили, по крайней мере, на 1 курс предварительной терапии ингибитором ФНО $\alpha$  (48% из которых были с первичным отсутствием ответа) и 17% не ответили, по крайней мере, на 1 курс предварительной терапии ингибитором ФНО $\alpha$  и ведолизумабом.

В исследовании UNIFI-I значительно большая часть пациентов находилась на стадии клинической ремиссии в группе, получавшей устекинумаб, по сравнению с плацебо на 8-й неделе. Уже на 2-й неделе, на самом раннем запланированном визите, и при каждом последующем у большей части пациентов в группе устекинумаба отсутствовало ректальное кровотечение или они достигали нормальной частоты стула по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Значительные различия значений оценки по частичной шкале Мейо и симптоматической ремиссии наблюдались между группой устекинумаба и плацебо уже на 2-й неделе.

Эффективность терапии была выше в группе с многоуровневой дозой (6 мг/кг) по сравнению с группой с дозировкой 130 мг в отдельных конечных точках, и поэтому рекомендуемая доза внутривенного введения является многоуровневой.

Применение **метотрексата** изучалось в многоцентровом исследовании, включавшем 111 пациентов со стероид-зависимой формой ЯК [195]. Первичная конечная точка - бесстероидная ремиссия на неделе 16 (определяемая по шкале клиники Мейо  $\leq 2$  без суббалла  $> 1$  и как полная отмена стероидов) - была достигнута у 31,7% пациентов, получавших метотрексат (МТХ) и у 19,6% пациентов, получавших плацебо ( $p = 0,15$ ). Частота бесстероидной клинической ремиссии на неделе 16 (определяемая по шкале клиники Мейо  $\leq 2$  без суббалла  $> 1$ ) составила 41,7% для МТХ и



23,5% для плацебо ( $Pp = 0,04$ ). Это исследование не показало, что парентеральное применение МТХ полезно для индукции бесстероидной ремиссии при ЯК. Однако при применении МТХ индукция клинической ремиссии без применения стероидов на неделе 16 наблюдалась чаще, чем при применении плацебо, и его применение было связано с лучшим контролем симптомов заболевания.

### **Пероральная терапия при активной стероид-резистентной форме язвенного колита**

#### **Положение 11J ЕССО**

Для лечения умеренной формы заболевания, резистентной к действию пероральных стероидов, следует применять либо внутривенную терапию стероидами [EL4], либо анти-ФНО агентами [EL1], предпочтительно в сочетании с тиопуринами, по крайней мере для инфликсимаба [EL2], ведолизумаба [EL2] или такролимуса [EL2]. Альтернативой может быть медикаментозная терапия второй линии с использованием другого анти-ФНО агента [EL4] или ведолизумаба [EL2]; также следует рассмотреть возможность колэктомии.

У пациентов с активным стероид-резистентным ЯК следует учитывать другие причины персистирующих симптомов, такие как сопутствующая цитомегаловирусная инфекция, заболевание, вызванное *C. difficile*, или рак. Внутривенное введение стероидов по-прежнему является предпочтительным вариантом у пациентов с подтвержденным активным стероид-резистентным ЯК, хотя предпочтительно не осуществлять лечение пациентов с умеренно активной формой ЯК в стационаре. В ретроспективном исследовании, включающем 110 эпизодов заболевания, резистентного к терапии стероидами для перорального применения, было высказано предположение, что внутривенное введение стероидов более эффективно [109,196].

Однако почти у половины пациентов в этом исследовании развилась ранняя стероидозависимость.

Как уже обсуждалось, при применении анти-ФНО терапии и ведолизумаба наблюдались явные преимущества терапии у пациентов с кортикостероидной зависимостью в виде достижения безкортикостероидной ремиссии пациентов, получавших стероиды в момент включения в исследование [186,188–190,193,197].

Все базовые исследования включали кортикостероид-резистентное заболевание в качестве потенциального критерия включения и

демонстрировали эффективность биологической терапии по целому ряду конечных точек. Однако, хотя сообщалось о показателях использования кортикостероидов в момент включения в исследование, а также некоторых пороговых дозах, дозы стероидов, применяемые до включения в исследование, могли быть неоптимальными, и не всегда возможно дифференцировать всех стероид-зависимых или стероид-резистентных пациентов и оценивать результаты испытаний отдельно для этих групп во всех исследованиях.

Применение такролимуса изучалось в двух рандомизированных двойных слепых контролируемых исследованиях. В первом исследовании 60 пациентов с резистентным к кортикостероидам ЯК были рандомизированы для получения такролимуса перорально с высокими минимальными концентрациями в сыворотке крови (10-15нг/мл;  $n=19$ ) или низкими минимальными концентрациями в сыворотке крови (5-10нг/мл;  $n=21$ ), или плацебо ( $n=20$ ). После двух недель терапии показатель клинического ответа составил 68,4% и 38,1% в группах с высокими и низкими концентрациями, соответственно, и 10,0% в группе плацебо. В РКИ, включавшем 62 пациента с кортикостероид-рефрактерной, умеренной и тяжелой формой ЯК, оценивалась пероральная терапия такролимуса с фиксированными концентрациями в сыворотке крови 10-15 нг/мл; был получен результат, аналогичный результату первого исследования, с частотой клинического ответа 50,0% в группе такролимуса и 13,3% в группе плацебо на неделе 2 ( $p = 0,003$ ). Сообщалось о нескольких ретроспективных когортных исследованиях. Недавний систематический обзор и мета-анализ показали, что клинический ответ на неделе 2 был значительно выше при применении такролимуса, чем при применении плацебо (ОР 4,61, 95% ДИ 2,09-10,17;  $p = 0,15 \times 10^{-3}$ ). Показатели течения заболевания без колэктомии через 1, 3, 6 и 12 месяцев составили 0,86, 0,84, 0,78 и 0,69, соответственно [129]. В открытом исследовании 100 пациентов с умеренной и тяжелой формой ЯК проводилось сравнение такролимуса и анти-ФНО с аналогичными результатами по параметрам эффективности и безопасности [198].

В двух исследованиях 3 фазы изучалась эффективность пероральной терапии тофацитинибом [ингибитор янус-киназы, в дозировке 10 мг два раза в сутки] в качестве индукционной терапии у 1139 пациентов с активным ЯК от умеренной до тяжелой степени тяжести [199]. Включенные пациенты не получали кортикостероиды, азатиоприн или анти-ФНО агенты (53-58% пациентов ранее получали терапию). Ремиссия на 8-й неделе была достигнута у 18,5% и 16,6% в группе тофацитиниба по сравнению с 8,2% и 3,6% в группе

плацебо; оба различия были статистически значимыми. При применении тофацитиниба наблюдалось повышение уровня холестерина и креатинкиназы в сыворотке крови. Данный препарат еще не зарегистрирован для применения в Европе.

Другое недавнее рандомизированное исследование в фазе 2 с применением озанимода (модулятора сфингозин-1-фосфатных рецепторов подтипов 1 и 5) показало, что 16% пациентов, получавших озанимод в дозировке 1 мг/сутки, и 6% пациентов, получавших плацебо, достигли клинической ремиссии на неделе 8 ( $p = 0,048$ ) [200]. Требуются более крупные исследования для изучения эффективности и безопасности озанимода при ЯК от умеренной до тяжелой степени тяжести.

### **Язвенный колит, резистентный к иммуномодуляторам**

#### **Положение 11К ЕССО**

Для лечения пациентов с умеренным колитом, резистентным к тиопуринам, следует применять анти-ФНО агенты [EL1], предпочтительно в сочетании с тиопуринами, по крайней мере при применении инфликсимаба [EL2] или ведолизумаба [EL2]. В случае неэффективности лечения следует рассмотреть возможность применения другого анти-ФНО агента [EL4] или ведолизумаба [EL2], а также рекомендовать колэктомию, если дальнейшая медикаментозная терапия не дает четких клинических преимуществ [EL5].

При заболевании, резистентном к ИМ оценку лучше всего проводить с помощью эндоскопии и биопсии, чтобы подтвердить диагноз и исключить осложнения. При активной форме ЯК, резистентной к тиопуринам, другие причины персистирующих симптомов включают сопутствующую цитомегаловирусную инфекцию или заболевание, вызванное *C. difficile*. Терапевтическая стратегия, направленная на индуцирование и поддержание нестероидной ремиссии, должна обсуждаться с пациентом. При отсутствии противопоказаний следует рассмотреть вопрос о применении биологической терапии. Проводилась оценка применения инфликсимаба, адалимумаба, голimumаба и ведолизумаба при ЯК, резистентном к терапии тиопуринами. Тофацитиниб также продемонстрирован эффективностью в этой популяции пациентов [199,201].

Исследования АСТ 1 и АСТ 2 включали 334/728 (46%) пациентов с активным заболеванием, несмотря на сопутствующую терапию ИМ. При применении инфликсимаба в любой дозе (5 или 10 мг/кг) у значительно большей доли пациентов наблюдалась клиническая ремиссия на неделе 8,

чем при применении плацебо, хотя ответ для подгруппы пациентов с резистентностью к ИМ не был зарегистрирован. Систематический обзор Кокрановской базы данных семи исследований IFX для лечения пациентов с умеренной и тяжелой формой ЯК, резистентной к терапии кортикостероидами и/или ИМ, показал, что IFX (три внутривенные инфузии на неделе 0, 2 и 6) был более эффективен, чем плацебо, с точки зрения индукции клинической ремиссии на неделе 8 (ОР 3,22, 95% ДИ 2,18–4,76) [202]. В этом обзоре не сообщалось о преимуществах, наблюдаемых в подгруппе пациентов, резистентных к терапии ИМ.

В исследовании ULTRA-1, демонстрирующем превосходство адалимумаба над плацебо по параметру индукции ремиссии при ЯК (см. положения 11G и 11H), 154 из 390 (39%) пациентов получали сопутствующую иммунодепрессивную терапию в момент включения в исследование [203,204].

У пациентов, получавших сопутствующую терапию ИМ без кортикостероидов, применение адалимумаба индуцировало клиническую ремиссию на неделе 8 у 8/53 (15,1%) пациентов по сравнению с 0/18 пациентов, получавших плацебо [0%]; у пациентов, получавших сопутствующую терапию ИМ с кортикостероидами, частота ремиссии на неделе 8 составила 6/49 (12,2%) для адалимумаба по сравнению с 2/34 (5,9%) для плацебо. В исследовании ULTRA-2 173 из 494 пациентов (35%) получали сопутствующую иммунодепрессивную терапию. Отдельный анализ подгрупп для этих пациентов не был представлен.

Адалимумаб с чередованием 160мг/80мг/40мг один раз в неделю индуцировал клиническую ремиссию на неделе 8 у 8/53 (15,1%) пациентов по сравнению с 2/52 пациентов, получавших плацебо (3,8%). В проспективном когортном исследовании 53 пациентов, получавших IFX или адалимумаб при умеренно активной форме ЯК, сообщалось о кратковременном клиническом ответе у 88,7% пациентов без существенных различий в частоте ответа между препаратами [205]. У всех включенных в исследование пациентов наблюдалась неэффективность или непереносимость терапии ИМ, хотя только 5/25 пациентов, получавших адалимумаб, и 15/28 пациентов, получавших IFX, получали сопутствующую терапию ИМ в момент включения в исследование.

В исследование применения голимумаба PURSUIT было включено 31,2% пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания, принимавших тиопурины. Сопутствующая терапия ИМ не оказала влияния на эффективность.

Распространенный вопрос заключается в том, следует ли продолжать ИМ в начале анти-ФНО терапии у пациентов с ИМ-резистентным колитом. В исследование UC-SUCCESS были включены только пациенты со стероид-резистентным заболеванием, ранее не получавшие терапию ИМ (в 90% случаев), либо в последний раз получавшие терапию ИМ > 3 месяцев до включения в исследование. Следовательно, эта когорта представляла собой популяцию, в значительной степени не подвергшуюся воздействию ИМ, для которой может представляться невозможным провести непосредственную экстраполяцию для разработки руководящих принципов терапии у пациентов с ИМ-резистентностью. Таким образом, рекомендация в отношении комбинированного применения IFX и тиопуринов у пациентов с ИМ-резистентностью основана на косвенных данных, свидетельствующих о том, что сопутствующая иммунодепрессивная терапия может снижать выработку антител и/или повышать уровень IFX и эффективность лечения [206,207].

Ни подгрупповой анализ клинических исследований, ни ретроспективный анализ фармакокинетических образцов, по-видимому, не подтверждают аналогичного вывода для адалимумаба или голимумаба [189,208].

Имеются данные серии случаев в поддержку применения такролимуса [209, 210], но ни одно контролируемое клиническое исследование не включало эту группу пациентов. Необходимо тщательно обсудить с пациентами относительные риски и преимущества иммунодепрессивной терапии по сравнению с колэктомией, которая может быть более подходящим вариантом для некоторых пациентов.

### **Биоподобные препараты**

Имеющиеся в настоящее время биоаналоги инфликсимаба имеют молекулярную структуру, очень близкую к структуре эталонного препарата. Биоаналоги и эталонный препарат (IFX) обладают сходными физико-химическими свойствами, биологической активностью, фармакокинетикой и токсичностью при исследованиях на животных и у здоровых добровольцев. Два испытания 3 фазы показали, что биоаналоги IFX и IFX обладают одинаковой эффективностью, токсичностью и иммуногенностью при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилоартрите [211,212].

Сравнительные исследования 3 фазы продолжаются.

## Раздел 12. Поддержание ремиссии

### Цель поддерживающей терапии

#### Положение 12АЕССО

Целью поддерживающей терапии при язвенном колите является поддержание безстероидной ремиссии, определяемой клинически [EL1] и эндоскопически [EL2].

Конечная точка, наиболее важная для пациентов - это безстероидная клиническая ремиссия. Клинический рецидив, определяемый как увеличение частоты стула и рецидив ректального кровотечения, подтверждаемый эндоскопическими исследованиями, не является единственным подходом к оценке поддерживающей терапии, и в нескольких базовых исследованиях рассматривались другие конечные точки. В частности, в ходе недавних экспериментальных исследований, как правило, оценивались как индукционная терапия, так и последующая поддерживающая терапия в одном и том же исследовании. Используя этот подход, клинический ответ на индукционную терапию был определен как первичная конечная точка, а эффективность поддерживающей терапии оценивалась как вторичная конечная точка или как сопервичная конечная точка или как конечная точка для оценки только у пациентов, ответивших на индукционную терапию и прошедших повторную рандомизацию в конце индукционной терапии [219].

Кроме того, определение ремиссии варьировалось, что осложняло усилия по проведению значимых сравнений между различными исследованиями [220,221].

### Влияние ремиссии на отдаленный исход

#### Положение 12В ЕССО

Длительная поддерживающая терапия рекомендована практически всем пациентам [EL1]. Целесообразно применение прерывистой терапии у некоторых пациентов с проктитом [EL3].

Долгосрочные прогностические исследования показывают низкие показатели ремиссии [ $< 50\%$  пациентов]. Продолжающееся лечение 5-АСК, тиапуринами или биологическими лекарственными препаратами увеличивает показатель длительной ремиссии [222,223].

Жесткая конечная точка ремиссии (клиническая плюс эндоскопическая ремиссия) связана с более длительной продолжительностью ремиссии.

Например, эндоскопический балл 0 (определяемый как полное заживление слизистой оболочки), примененный в ретроспективном анализе исследований АСТ 1 и 2, показал, что у пациентов, у которых наблюдается заживление на неделе 8, показатель вероятности ремиссии на неделе 30 терапии IFX возрастает 4-кратно [224,225]. Учитывая что заживление слизистой оболочки коррелирует с улучшением клинических исходов, не было продемонстрировано, что результаты лечения, специально нацеленного на заживление слизистой оболочки в качестве конечной точки, сами по себе связаны с улучшением клинических исходов. Вполне возможно, что пациенты, достигшие заживления слизистой оболочки в таких исследованиях, представляют собой подгруппу с менее агрессивной формой заболевания [225,226].

#### **Положение 12С ЕССО**

Выбор поддерживающей терапии определяется степенью заболевания [EL1], течением заболевания [частотой и интенсивностью обострений] [EL5], неэффективности и нежелательными явлениями, связанными с предшествующей поддерживающей терапией [EL5], тяжестью самого последнего обострения [EL5], терапией, которая применялась для индукции ремиссии во время самого последнего обострения [EL5], безопасностью поддерживающей терапии [EL1] и вопросами профилактики рака [EL2].

#### **Факторы риска рецидива**

Факторы риска рецидива у пациентов с неактивной формой ЯК оценивались в немногочисленных проспективных исследованиях [227-231].

В одном исследовании, включавшем 92 пациентов, более короткая продолжительность текущей ремиссии и более высокая частота рецидивов являлись прогностическими факторами последующего рецидива. В исследовании с участием 64 пациентов частота предыдущих рецидивов, внекишечные проявления и диета с низким содержанием клетчатки были независимыми переменными, связанными с более высоким риском рецидива. В исследовании с участием 74 пациентов, включающем различные биомаркеры и клинические показатели, более молодой возраст, множественные предыдущие рецидивы [для женщин] и базальный плазматоз в биоптатах прямой кишки были независимыми прогностическими факторами рецидива. Это исследование не подтвердило 2-кратное увеличение частоты рецидивов у пациентов с персистирующим

активным воспалением [нейтрофильные гранулоциты в слизистой оболочке прямой кишки], наблюдавшееся в двух более ранних гистопатологических исследованиях [232,233].

Недавно сообщалось, что гистологическая степень в наибольшей степени связана с риском клинического рецидива у пациентов с ЯК, находящихся в клинической ремиссии [234]. Соблюдение режима медикаментозной терапии по-прежнему, по-видимому, является определяющим фактором, связанным с рецидивом, поскольку риск рецидива был более чем в 5 раз выше (СШ 5,5, 95% ДИ 2,3 - 13,0) у 99 пациентов, < 80% назначений в отношении поддерживающей терапии составляли препараты 5-АСК [235].

Пациенты с заболеванием, требующим применения стероидов, вероятно, имеют другой исход по сравнению с общей популяцией пациентов с ЯК. В популяционном исследовании были проанализированы исходы у 183 пациентов с ЯК, диагностированным в период с 1970 по 1993 год, через 1 год после первого курса стероидов [236]. Из 63/183 пациентов, получавших кортикостероиды, у 49% имели длительный ответ, 22% были стероид-зависимы и 29% потребовалась колэктомия, но только 3/183 пациентов получали терапию тиопуринами.

Как заживление слизистой оболочки, так и предыдущий эпизод тяжелой формы острого колита влияют на основной исход колэктомии. В популяционном исследовании, проведенном на юго-востоке Норвегии данные 423/519 пациентов сЯК были доступны для анализа в течение 10 лет (53 умерли и 43 были потеряны для последующего наблюдения) [237]. Кумулятивная частота колэктомии через 10 лет составила 9,8% (95% ДИ 7,4 - 12,4%). В случае обширного колита или тяжелой формы острого колита на момент постановки диагноза риск последующей колэктомии возрастал втрое (ОР 3,57, 95% ДИ 1,60 - 7,96), тогда как возраст  $\geq 50$  лет на момент постановки диагноза снизил риск в 50 раз (ОР 0,28, 95% ДИ 0,12 - 0,65). Рецидив заболевания наблюдался у 83%, но у половины (48%) пациентов не наблюдалось рецидивов в течение последних 5 лет. Заживление слизистой оболочки через 12 месяцев после постановки диагноза было связано с более низкой частотой колэктомии (2% по сравнению с 8% без заживления слизистой оболочки,  $p = 0,02$ ). Мета-анализ клинических прогностических факторов колэктомии у пациентов с ЯК выявил, что мужской пол, распространенное заболевание, потребность в кортикостероидах, отсутствие стажа курения и госпитализация по поводу ЯК являются значимо связанными с риском колэктомии факторами [238]. Недавний систематический обзор



подтверждает связь между заживлением слизистой оболочки и возможностью избежать колэктомии, безстероидной ремиссией и клинической ремиссией.

### **Лекарственные средства для поддержания ремиссии**

#### **Положение 12D ECCO**

Варианты поэтапного увеличения дозы поддерживающей терапии включают повышение дозы аminosалицилатов для перорального/ректального введения [EL1], добавление тиопуринов [EL2] и анти-ФНО терапию или применение ведолизумаба [EL1].

#### **Положение 12E ECCO**

Соединения мезаламина являются первой линией поддерживающей терапии у пациентов, реагирующих на мезаламин или стероиды [перорально или ректально] [EL1]. Мезаламин для ректального введения является средством поддерживающей терапии первой линии при проктите и альтернативой при левостороннем колите [EL1]. Комбинация препаратов мезаламина для перорального и ректального введения может быть использована в качестве поддерживающей терапии второй линии [EL1].

### **Аminosалицилаты**

#### **5-АСК для перорального введения**

Кокрановский мета-анализ показал, что относительный риск неэффективности с точки зрения поддержания клинической и эндоскопической ремиссии [определяемый по отмене терапии или рецидиву] для 5-АСК при пероральном введении по сравнению с плацебо составил 0,69 (95% ДИ 0,62 - 0,77). Проведено множество рандомизированных клинических исследований, направленных на оценку эффективности применения 5-АСК для перорального введения, в том числе сульфасалазина, различных лекарственных форм 5-АСК, олсалазина, и балсалазида, для поддержания ремиссии [239-248].

#### **5-АСК для ректального введения**

В нескольких РКИ проводилось сравнение различных лекарственных форм и режимов терапии 5-АСК для ректального введения и плацебо для поддержания ремиссии при ЯК в дистальном отделе [249-255].

Через 12 месяцев показатель неэффективности с точки зрения поддержания клинической или эндоскопической ремиссии составил 20 - 48%

в группах активной терапии по сравнению с 47-89% в группах плацебо. Во всех исследованиях, кроме одного, различия по параметру невозможности поддержания ремиссии между группами активной терапии и плацебо были статистически значимыми. Мета-анализ, включавший четыре плацебо-контролируемых исследования, продемонстрировал превосходство 5-АСК для ректального введения над плацебо в поддержании ремиссии через 1 год (ОР 2,22, 95% ДИ 1,26 – 3,90) [256].

### **Комбинированная пероральная и местная терапии 5-АСК**

В двух РКИ сравнивалась комбинированная терапия, включавшая применение 5-АСК для перорального введения и прерывистое введение клизм 5-АСК с монотерапией 5-АСК для перорального введения для поддержания ремиссии. Показатели ремиссии были выше у пациентов, получавших эту комбинированную терапию [252,257].

Пероральная или ректальная терапия 5-АСК превосходит плацебо в поддержании ремиссии при ЯК. Ректальное введение 5-АСК обладает эквивалентной или несколько превосходящей эффективностью по сравнению с пероральной терапией 5-АСК при дистальном ЯК. Комбинация перорального введения 5-АСК и прерывистое ректальное введение 5-АСК, вероятно, обеспечивает дополнительные преимущества. Хотя долгосрочная переносимость и приемлемость ректального лечения вариативна, добавление ректальной терапии является вариантом лечения для пациентов, у которых наблюдается рецидив при применении только лекарственных форм 5-АСК для перорального введения, хотя следует учитывать соблюдение режима назначенной терапии [258]. Допустимой альтернативой является использование препаратов, которые, как было продемонстрировано, обеспечивают значительные уровни 5-АСК в дистальном отделе толстой кишки. Хорошая эффективность была продемонстрирована для новых лекарственных форм 5-АСК и ММХ-мезаламина в форме гранул, которые превосходят по эффективности обычные формы 5-АСК с идеальным высвобождением при ЯК в дистальном отделе толстой кишки [246,259].

#### **Положение 12F ECCO**

Эффективная доза пероральной терапии мезаламином для поддержания ремиссии составляет 2 г/сутки [EL1]. Для ректальной терапии может быть достаточно разделенной общей дозы 3 г/неделю. Предпочтительным режимом дозирования является введение мезаламина один раз в сутки [EL2]. Хотя сульфасалазин одинаково или несколько более эффективен

[EL1], применение пероральных препаратов мезаламина предпочтительнее для снижения токсичности. Все препараты мезаламина для перорального введения эффективны [EL1].

### **Дозозависимый эффект**

Явного дозозависимого эффекта при применении 5-АСК для поддержания ремиссии не выявлено. Не было обнаружено разницы в частоте рецидивов через 1 год при применении 5-АСК в дозировке 1,2 г/сутки по сравнению с 2,4 г/сутки [260]. Пациенты, получавшие более высокую дозу, находились в ремиссии дольше, чем те, кто получал более низкую дозу (медиана времени ремиссии 175 дней по сравнению с 129 дней,  $p < 0,001$ ). Однако для пациентов с обширным ЯК преимущества применения более высокой дозы наблюдались в течение более длительного времени (143 дня по сравнению с 47 дней,  $p < 0,005$ ). При анализе результатов для пациентов в ремиссии через 12 месяцев после стратификации на заболевание с частыми рецидивами ( $> 3$  рецидивов в год) по сравнению с менее частыми рецидивами, терапия в дозировке 2,4 г/сутки также показала значительно лучшие результаты, чем в дозировке 1,2 г/сутки (75% по сравнению с 33%, соответственно). Систематический обзор семи РКИ19 подтвердил большие преимущества при дозах не менее 2 г/сутки (исследования включали применение мезаламина, олсалазина, сульфасалазина и бальсалазида) по сравнению с более низкими дозами. Применение более высоких доз ( $\geq 2$  г/сутки) не связано с большим количеством нежелательных явлений [261]. Недавно представленные канадские руководящие принципы содержат рекомендации по применению 5-АСК в дозировке 2 г/сутки в качестве поддерживающей терапии для пациентов с ЯК в стадии ремиссии [262]. Возможно, что пациентам, которым требовались более высокие пероральные дозы 5-АСК для индукции ремиссии, или пациентам с часто рецидивирующим заболеванием также требуются более высокие поддерживающие дозы, но в настоящее время не имеется надежных доказательств в подтверждение этого [263]. Также не имеется данных, подтверждающих дозозависимый эффект при применении ректальных лекарственных форм 5-АСК для поддержания ремиссии в дистальном отделе ЯК, и применение дозы не более 1 г/сутки.

В нескольких исследованиях сравнивались различные режимы дозирования для различных лекарственных форм 5-АСК [25,241,242,246,264]. Во всех исследованиях сделан вывод, что введение один раз в сутки, по меньшей мере, также эффективно, как и введение два

или три раза в сутки. Данные о сопоставимой эффективности между режимами терапии с введением препарата один раз в сутки и в виде разделенной общей дозы при поддерживающей терапии ЯК, полученные для различных лекарственных форм 5-АСК, предполагают, что этот эффект является общим для 5-АСК, а не специфичным для соединения. Интересно, что ни в одном из этих исследований не было обнаружено, что введение 5-АСК один раз в сутки связано с повышенной частотой нежелательных реакций. В сочетании с вероятным улучшением с точки зрения удобства для пациента и соблюдения режима терапии это делает введение соединений 5-АСК один раз в сутки предпочтительным вариантом поддерживающей терапии у пациентов с ЯК.

### **Сравнение пероральных препаратов 5-АСК**

В Кокрановском мета-анализе было проведено сравнение сульфасалазина и различных лекарственных форм 5-АСК. Отношение шансов составило 1,14 (95% ДИ 1,03-1,27), что свидетельствует о большей терапевтической эффективности сульфасалазина, хотя и не при ограничении анализа теми исследованиями, в которых конечные точки регистрировались через 12 месяцев (ОР 1,10, 95% ДИ 0,98-1,23), а также при исключении олсалазина (ОР 1,08, 95% ДИ 0,92-1,26), применение которого ограничено нежелательными явлениями. В целом нежелательные явления при применении 5-АСК ничем не отличаются от таковых для сульфасалазина (ОР 1,07, 95% ДИ 0,82-1,40). Однако, в большинстве исследований принимали участие пациенты, толерантные к сульфасалазину, что сводило к минимуму проявление нежелательных явлений, связанные с применением сульфасалазина. При анализе объединенных исследований, в которых сравнивались различные препараты 5-АСК, не было выявлено существенных различий в эффективности или частоте нежелательных явлений.

### **Соблюдение режима терапии 5-АСК**

Соблюдение режима терапии 5-АСК улучшает исход у пациентов с ЯК. Показатель соблюдения режима терапии у 94 амбулаторных пациентов, принимавших 5-АСК при латентном с клинической точки зрения ЯК в течение не менее 6 месяцев, составил 40%, а медиана количества отпущенного по назначениям лекарственного средства на одного пациента составила 71% (8 - 130%) [265]. Логистическая регрессия показала, что наличие в анамнезе четырех или более назначенных препаратов или мужской пол увеличивали риск несоблюдения режима терапии. В пилотном

исследовании пациенты были рандомизированы для получения 5-АСК либо один раз в день, либо по традиционной схеме (два или три раза в день) для поддержания ремиссии при ЯК [266]. Через 6 месяцев пациенты в группе терапии "один раз в день" оказались более удовлетворенными своим режимом терапии и принимали большее количество лекарственного средства, чем в группе традиционной терапии (90% по сравнению с 76%;  $p = 0,07$ ). Авторы пришли к выводу, что прием пероральных препаратов 5-АСК один раз в сутки, является лучшим вариантом терапии с сопоставимой эффективностью и улучшенным показателем соблюдения режима терапии. В слепом исследовании с маскированием, применяемым в отношении исследователя, у 362 пациентов, рандомизированных для получения 5-АСК с покрытием этилцеллюлозой, в дозировке 2 г один раз в сутки или 1 г два раза в сутки, наблюдалась частота ремиссии через 1 год на 12% выше (73,8% по сравнению с 63,6%, соответственно) в группе пациентов, получавших однократную суточную дозу. Данные опросника для пациентов показали значительно большее соблюдение режима терапии ( $p < 0,05$ ) и приемлемость ( $p < 0,001$ ) в группе однократной суточной дозы. Учитывая сопоставимую эффективность между режимами дозирования с приемом один раз в сутки и разделенной суточной дозой при лечении активной формы ЯК с другими лекарственными формами 5-АСК, этот эффект, вероятно, будет общим, а не специфичным для соединения [241,242,246,264].

## **Тиопурины**

### **Положение 12G ЕССО**

Тиопурины рекомендуется применять: у пациентов при легкой и умеренной активности заболевания, с ранними или частыми рецидивами при приеме мезаламина в оптимальной дозе, или при непереносимости мезаламина [EL5]; у пациентов со стероидозависимостью [EL2]; и у пациентов, отвечающих на применение циклоспорина или такролимуса [EL3].

### **Эффективность тиопуринов для поддержания ремиссии**

В нескольких РКИ оценивалась эффективность применения тиопуринов (азатиоприна и меркаптопурина) для поддержания ремиссии при ЯК [267,272].

В Кокрановском мета-анализе было рассмотрено семь из этих исследований с участием 302 пациентов. Качество исследования было оценено как низкое и доказательства в пользу применения тиопуринов при ЯК были слабее, чем при БК. По результатам четырех исследований

азатиоприн превосходил плацебо (ОР для неэффективности с точки зрения поддержания ремиссии 0,68, 95% ДИ 0,54 - 0,86). Результаты были аналогичны, когда ограничивались результатами пациентов с успешной индукцией ремиссии (данные доступны для двух исследований). В этих исследованиях не было получено четких доказательств дозозависимого эффекта при совместной терапии с 5-АСК. Побочные эффекты наблюдались у 9/115 пациентов, получавших азатиоприн, включая острый панкреатит (три случая) и подавление функции костного мозга (пять случаев).

Доказательства в поддержку применения тиопуринов при ЯК также получены из ретроспективных исследований серий случаев [273-278]. В Оксфордской серии случаев общая частота ремиссии у 346 пациентов с ЯК, получавших азатиоприн, составила 58%, но увеличилась до 87% у пациентов, получавших терапию более 6 месяцев. Доля пациентов в ремиссии через 5 лет составила 62% при применении строгого определения рецидива или 81% с допуском кратковременного рецидива при коротком курсе кортикостероидов. Медиана времени до рецидива после прекращения приема азатиоприна составила 18 месяцев [279]. В недавнем ретроспективном исследовании сообщалось о частоте рецидивов 36% к 3 годам после прекращения приема тиопурина у пациентов с устойчивой ремиссией, особенно у пациентов с распространенным ЯК, признаками биологической активности заболевания на момент прекращения терапии или короткой продолжительностью лечения тиопуринами [280].

### **Применение тиопуринов после ингибиторов кальциневрина для индукции ремиссии**

Применение ингибиторов кальциневрина (CsA, такролимус) является вариантами резервной терапии при стероид-резистентной форме ЯК. Поскольку прием данных препаратов лучше всего прекратить в течение 6 месяцев из-за нежелательных реакций, обычно предлагается применять их в качестве индукционной терапии до тех пор, пока медленнодействующие ИМ не станут эффективными. Азатиоприн или меркаптопурин (МР) включают в терапию, когда пациент все еще получает CsA или такролимус, а доза стероидов постепенно снижается. Обоснованием применения тиопуринов в этих условиях, даже у пациентов, которые ранее не получали 5-АСК, является высокая частота колэктомии 36-69% в течение 12 месяцев после включения в терапию CsA [119,120,281,282]. Ретроспективные исследования серий случаев показали, что применение тиопуринов снижают риск колэктомии после индукционной терапии CsA [119,120,283].

## **Анти-ФНО терапия и антиадгезионная терапия**

### **Положение 12H ЕССО**

У пациентов с ответом на анти-ФНО терапию целесообразно поддерживать ремиссию путем продолжения анти-ФНО терапии с тиопуринами или без [EL1]. Применение поддерживающей терапии тиопуринами является альтернативным вариантом [EL3]

### **Положение 12I ЕССО**

Анти-ФНО терапия или ведолизумаб могут быть использованы в качестве биологической терапии первой линии. Применение ведолизумаба эффективно у пациентов с неудачей анти-ФНО терапии [EL2]. У пациентов, ответивших на лечение ведолизумабом, целесообразна поддерживающая терапия ведолизумабом [EL2]

### **Положение 12J ЕССО**

У пациентов с тяжелым колитом, не принимающих тиопуринов, реагирующих на терапию стероидами, циклоспорином или такролимусом, для поддержания ремиссии целесообразно применять тиопурины [EL2]. Пациенты с ответом на терапию инфликсимабом, должны продолжать прием инфликсимаба с тиопуринами или без них [EL2]; поддерживающая терапия тиопуринами является альтернативным вариантом [EL4].

## **Анти-ФНО терапия для поддержания ремиссии**

В исследованиях АСТ 186 у значительно более высокой доли пациентов наблюдался клинический ответ или ремиссия при применении IFX на неделе 8 и 30 (и на неделе 54 в исследовании АСТ 1) по сравнению с плацебо. В исследовании АСТ 1 показатель ремиссии на неделе 54 составил 35% (5 мг/кг), 34% (10 мг/кг) и 17% (плацебо). В исследовании АСТ 2 показатель ремиссии на неделе 30 составил 26% (5 мг/кг), 36% (10 мг/кг) и 11% (плацебо). Доля пациентов с устойчивой клинической ремиссией во все моменты времени составила 7% (плацебо) и 20% (5 мг/кг) после 54 недель в исследовании АСТ 1, и 2% (плацебо) и 15% (5 мг/кг) после 30 недель в исследовании АСТ 2. Показатель безстероидной ремиссии у 74 пациентов, получавших кортикостероиды в момент включения в исследование был очень небольшим, хотя и статистически значимым. В исследовании АСТ 1 безстероидной ремиссии на неделе 54 достигли 24% (5 мг/кг), 19% (10 мг/кг) и 10% (плацебо) пациентов. В исследовании АСТ 2 соответствующие значения на неделе 30 (7 месяцев) составили 18%, 27% и 3%. Показатели

клинического ответа и ремиссии были аналогичными между субпопуляциями пациентов, у которых наблюдалась "резистентность к кортикостероидам" (т. е. те, кто получал кортикостероиды в момент включения в исследование), у пациентов "без резистентности к кортикостероидам".

В ходе длительного наблюдения были проанализированы данные 121 амбулаторного пациента с рефрактерным ЯК, получавших IFX, по параметру выживаемости без колэктомии. Вторичными критериями эффективности были устойчивый клинический ответ и серьезные нежелательные явления. Из 81 пациента (67%) с начальным клиническим ответом на терапию IFX у 68% наблюдался устойчивый клинический ответ. Независимые прогностические факторы устойчивого клинического ответа выявить не удалось. За медианный межквартильный диапазон (МКР) период наблюдения 33,0 (17,0 - 49,8) месяца 21 пациенту (17%) потребовалась колэктомия. Независимыми прогностическими факторами колэктомии были отсутствие кратковременного клинического ответа (отношение рисков 10,8, 95% ДИ 3,5 - 32,8;  $p < 0,001$ ), исходный уровень СРБ  $\geq 5$  мг/л (ОР 14,5, 95% ДИ 2,0 - 108,6;  $p = 0,006$ ) и предшествующая внутривенная терапия кортикостероидами и/или CsA (ОР 2,4, 95% ДИ 1,1 - 5,9;  $p = 0,033$ ) [284]. Независимо было показано, что полное заживление слизистой оболочки связано с более низкой частотой колэктомии (95% пациентов без колэктомии на неделе 54, по сравнению с 80% при эндоскопическом суббалле по шкале клиники Майо 3;  $p = 0,0004$ ).

В исследовании ULTRA 2 значительно большее число пациентов, получавших адалимумаб, чем плацебо, достигли клинической ремиссии на неделе 8 (16,5% по сравнению с 9,3%;  $p = 0,019$ ), неделе 52 (17,3% по сравнению с 8,5%;  $p = 0,004$ ), а как на неделе 8, так и на неделе 52 (8,5% по сравнению с 4,1%;  $p = 0,047$ ).

Аналогичные значимые результаты наблюдались на протяжении всего времени для параметров клинического ответа и заживления слизистой оболочки. Как уже обсуждалось (раздел 11.3.1), в отличие от исследований АСТ и PURSUIT, допустимой была предыдущая анти-ФНО терапия (эта группа составляла 40% от конечной популяции исследования). Важно отметить, что большую пользу лечения получили пациенты ранее не получавшие анти-ФНО терапию, так как среди пациентов, ранее получавших анти-ФНО терапию, показатели ремиссии на неделе 8 были не лучше, чем при применении плацебо, а на неделе 52 - всего 10,2% (по сравнению с 3% для плацебо,  $p = 0,039$ ). Это исследование остается единственным РКИ, в



котором изучалась эффективность альтернативной анти-ФНО терапии при неэффективности предыдущих видов терапии. Тем не менее, зарегистрированные показатели поддержания ремиссии в течение 1 года в серии случаев после перехода с неэффективной терапии IFX на адалимумаб при ЯК варьируются от 10% до 50%.

Риск госпитализаций по всем причинам (0,18 по сравнению с 0,26;  $p = 0,03$ ), связанным с ЯК (0,12 по сравнению с 0,22;  $p = 0,02$ ) и связанным с ЯК или лекарственными препаратами (0,14 против 0,24;  $p = 0,005$ ) к неделе 52 был значительно ниже у пациентов, получавших адалимумаб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в комбинированной когорте пациентов в исследованиях ULTRA 1 и 2 [285]. Получены данные четырехлетних наблюдений в исследованиях ULTRA 1 и 2, а также в долгосрочном дополнительном исследовании ULTRA 3286. У 199 пациентов, наблюдавшихся до недели 208, частота ремиссии составила 24,7%.

Эффективность терапии с подкожным введением голимумаба для поддержания ремиссии при ЯК средней и тяжелой степени была оценена в исследовании PURSUIT-M. Пациенты, ранее не получавшие анти-ФНО-терапию, с ответом в индукционных исследованиях ( $n = 464$ ), были повторно рандомизированы для получения плацебо или инъекции голимумаба 50 мг или 100 мг каждые 4 недели до недели 52. В подгруппе пациентов, достигших ответа к неделе исследований индукционной терапии, клинический ответ сохранялся до недели 54 у 47,0% пациентов, получавших голимумаб в дозировке 50 мг, 49,7% пациентов, получавших голимумаб в дозировке 100 мг, и 31,2% пациентов, получавших плацебо ( $p = 0,010$  и  $p < 0,001$ , соответственно). На неделях 30 и 54 у более высокого процента пациентов, получавших голимумаба в дозировке 100 мг, наблюдалась клиническая ремиссия и отмечалось заживление слизистой оболочки (27,8% и 42,4%, соответственно), чем у пациентов, получавших плацебо (15,6% и 26,6%;  $p = 0,004$  и  $p = 0,002$ , соответственно). Опубликованы данные об устойчивом улучшении клинических показателей продолжительностью до 2 лет [287].

### **Терапевтический лекарственный мониторинг**

Для всех анти-ФНО агентов был зарегистрирован дозозависимый эффект между уровнем препарата в сыворотке крови и клиническими исходами [186,190,288].

Терапевтический лекарственный мониторинг средств все чаще используется для попытки оптимизировать исходы, особенно во время поддерживающей терапии [289,290].

В исследовании TAxIT было рандомизировано 263 взрослых с ВЗК [85 с ЯК] для оптимизации дозировки на основе уровня препарата для IFX во время поддерживающей терапии или для изменения дозы на основе клинической оценки. Показатели клинической ремиссии не отличались между двумя группами, но значительно меньше рецидивов наблюдалось в группе дозирования на основе концентрации препарата в крови в течение 1 года; фармакоэкономическая оценка показала небольшое общее сокращение затрат при использовании метода дозирования на основе концентрации [291]. Ретроспективный обзор 247 пациентов (42 с ЯК) показал, что более чем у двух третей пациентов терапевтические решения принимались на основании остаточных уровней или наличия противолечекарственных антител к IFX или адалимумабу [292]. Недавний мета-анализ 13 исследований, касающихся использования показателя противолечекарственных антител и остаточных уровней IFX показал, что наличие противолечекарственных антител было связано с большей частотой потери клинического ответа у пациентов с ВЗК, хотя у пациентов с ЯК эта связь не была значительной [293].

### **Комбинация анти-ФНО терапии и иммуномодуляторов**

Как обсуждалось выше (разделы 11.3.1 и 11.3.3), большая эффективность IFX в комбинации с азатиоприном была продемонстрирована в исследовании UC-SUCCESS у пациентов со стероид-резистентной формой заболевания, ранее не получавших терапию биологическими препаратами и ИМ. Хотя аналогичные данные отсутствуют для пациентов, у которых наблюдается резистентность к терапии ИМ, как и при БК [294], применение комбинации IFX и аналога тиопурина, вероятно, оправдано для целей снижения иммуногенности, которая является причиной инфузионных реакций и потери ответа [206,207,295].

В ретроспективном итальянском исследовании комбинированная терапия IFX с тиопуринами была независимым прогностическим фактором устойчивого клинического ответа ( $p < 0,0001$ ; отношение рисков 3,98, 95% ДИ 1,73-9,14). Неизвестно, связано ли последующее прекращение применения ИМ при ЯК с вредными последствиями, хотя косвенные данные в отношении БК из одного центрального немаскированного рандомизированного исследования прекращения терапии показали, что применение ИМ можно прекратить через 6 месяцев без потери ответа на терапию IFX в течение 2 лет [296].

Хотя данные РКИ в настоящее время отсутствуют, ни подгрупповой анализ клинических исследований, ни ретроспективный анализ

фармакокинетических выборок, по-видимому, не подтверждают аналогичного вывода относительно совместного назначения ИМ и адалимумаба или голимумаба.

### **Устекинумаб для поддержания ремиссии**

В исследовании UNIFI-M оценивались 523 пациента, которые достигли клинического ответа при однократном внутривенном введении устекинумаба в исследовании UNIFI-I. Пациенты были рандомизированы для получения поддерживающей дозы подкожно: 90 мг устекинумаба каждые 8 недель, 90 мг устекинумаба каждые 12 недель или плацебо в течение 44 недель (для просмотра рекомендованного режима поддерживающей терапии см. Инструкцию по применению препарата устекинумаб, раствор для инъекций в предварительно заполненных шприцах ОХЛП).

Значительно большая часть пациентов находилась в стадии клинической ремиссии в обеих группах, принимавших устекинумаб, по сравнению с группой, получавшей плацебо, на 44 неделе.

Благоприятное воздействие устекинумаба на клинический ответ, заживление слизистой оболочки и клиническую ремиссию наблюдалось при индукционной и поддерживающей терапии как у пациентов, которые не ответили на базисную терапию, но не на терапию биологическими препаратами, так и у тех, кто не ответил, по крайней мере, на 1 курс предварительной терапии ингибитором ФНО $\alpha$ , включая пациентов с первичным отсутствием ответа на терапию ингибитором ФНО $\alpha$ .

Благоприятное воздействие также наблюдалось при индукционной терапии у пациентов, которые не ответили, по крайней мере, на 1 курс предварительной терапии ингибитором ФНО $\alpha$  и ведолизумабом. Однако, число пациентов в этой подгруппе было слишком маленьким, чтобы делать окончательные выводы о благоприятном эффекте в этой группе во время поддерживающей терапии.

### **16 неделя - отвечающие на индукционную терапию устекинумабом**

Пациенты, получавшие устекинумаб, которые не показали ответа на 8-й неделе исследования UNIFI-I, получали 90 мг устекинумаба подкожно на 8-й неделе (36% пациентов). Из этих пациентов 9% пациентов, которые были первоначально рандомизированы на рекомендованную индукционную дозу, достигли клинической ремиссии и 58% достигли клинического ответа на 16 неделе.

Пациенты, у которых не было клинического ответа на индукционную терапию устекинумаба на 8-й неделе исследования UNIFI-I, но показали ответ на 16-й неделе (157 пациентов), вошли в нерандомизированную часть исследования UNIFI-M и продолжали получать поддерживающую дозу каждые 8 недель; среди этих пациентов большинство (62%) поддерживали ответ, а 30% достигли ремиссии на 44 неделе.

### **Эндоскопическое заживление**

Эндоскопическое заживление было определено как показатель эндоскопической оценки по шкале Мейо равный 0 и наблюдалась уже на 8 неделе исследования UNIFI-I. На 44 неделе исследования UNIFI-M эндоскопическое заживление было достигнуто у 24% и 29% пациентов, получавших устекинумаб каждые 12 или 8 недель, соответственно, по сравнению с 18% пациентов в группе плацебо.

### **Гистологическое и гисто-эндоскопическое заживление слизистой оболочки**

Гистологическое заживление (определяемое как инфильтрация нейтрофилов в < 5% железистой полости, без разрушения железистой структуры, без эрозий, изъязвлений или грануляционной ткани) оценивали на 8-й неделе исследования UNIFI-I и 44-й неделе исследования UNIFI-M.

На 8-й неделе после однократной внутривенной индукционной дозы значительно большее количество пациентов в группе рекомендуемой дозы достигло гистологического заживления (36%) по сравнению с пациентами в группе плацебо (22%). На 44 неделе поддержание этого эффекта наблюдалось у значительно большего числа пациентов получающих устекинумаб каждые 12 недель (54%) и каждые 8 недель (59%) по сравнению с плацебо (33%).

Комбинированная конечная точка гистоэндоскопического заживления слизистой оболочки, определяемой как пациенты, с заживлением слизистой оболочки и гистологическим заживлением, была оценена на неделе 8 исследования UNIFI-I и 44 неделе исследования UNIFI-M. Пациенты, получавшие устекинумаб в рекомендуемой дозе, показали значительные улучшения конечной точки гистоэндоскопического заживления слизистой оболочки на 8 неделе в группе устекинумаба (18%) по сравнению с группой плацебо (9%). На 44-й неделе поддержание этого эффекта наблюдалось у значительно большего числа пациентов с гистоэндоскопическим

заживлением слизистой оболочки, получающих устекинумаб каждые 12 недель (39%) и каждые 8 недель (46%) по сравнению с плацебо (24%).

### **Качество жизни, связанное с состоянием здоровья**

Качество жизни, связанное с состоянием здоровья оценивалось с помощью анкет с вопросами касаясь воспалительных заболеваний кишечника (IBDQ), SF-36 и EuroQoL-5D (EQ-5D).

На 8-й неделе исследования UNIFI-I пациенты, получавшие устекинумаб, продемонстрировали значительно большее и клинически значимое улучшение общего балла IBDQ, VAS EQ-5D и EQ-5D, а также сводного балла психологического компонента SF-36 и итогового балла физического компонента SF-36 при сравнении с плацебо. Эти улучшения сохранялись у пациентов, получавших устекинумаб, в UNIFI-M до 44 недели.

Пациенты, получавшие устекинумаб, испытывали значительно большее улучшение производительности труда, что оценивалось как значительное снижение общего ухудшения работоспособности и ухудшения активности, что оценивалось по опроснику WPAI-GH, чем пациенты, получавшие плацебо.

### **Госпитализации и операции связанные с язвенным колитом (ЯК)**

На 8-й неделе исследования UNIFI-I часть пациентов, госпитализированных в связи с ЯК, была значительно ниже в группе рекомендуемой дозы устекинумаба (1,6%, 5/322) по сравнению с группой плацебо (4,4%, 14/319) и ни один из пациентов не перенес операции, связанной с ЯК, среди пациентов, получавших устекинумаб в рекомендуемой индукционной дозе, в сравнении с группой плацебо 0,6% (2/319).

На 44-й неделе исследования UNIFI-M наблюдалось значительно меньшее количество госпитализаций, связанных с ЯК, у пациентов в комбинированной группе терапии устекинумабом (2,0%, 7/348) по сравнению с пациентами в группе плацебо (5,7%, 10/175). На 44 неделе значительно меньшее число пациентов в группе с устекинумаба (0,6%, 2/348) перенесли операции, связанные с ЯК, по сравнению с пациентами в группе плацебо (1,7%, 3/175).

### **Иммуногенность**

Антитела к устекинумабу могут вырабатываться во время лечения устекинумабом, и большинство из них имеют нейтрализующий характер. Образование антител против устекинумаба связано с повышенным

клиренсом устекиномаба у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом. Снижение эффективности вследствие иммуногенности не наблюдалось. Нет очевидной корреляции между наличием антител против устекиномаба и возникновением реакций в месте инъекции.

### **Ведолизумаб для поддержания ремиссии**

Эффективность ведолизумаба для поддержания клинической ремиссии у пациентов, ответивших на индукционную терапию, была оценена в исследовании GEMINI 1,1. На неделе 52,41,8% пациентов с первоначальным ответом, которые продолжали получать ведолизумаб каждые 8 недель, и 44,8% пациентов, которые продолжали получать ведолизумаб каждые 4 недели, находились в клинической ремиссии (оценка по шкале клиники Майо  $\leq 2$  без суббалла  $> 1$ ), по сравнению с 15,9% пациентов, которые были переведены на плацебо ( $p < 0,001$  для обеих групп по сравнению с плацебо). Показатели длительного клинического ответа (определяемого как ответ на неделях 6 и 52), длительной клинической ремиссии (ремиссия на обеих неделях 6 и 52), заживления слизистых оболочек и ремиссии без глюкокортикоидов были значительно выше среди пациентов, получавших ведолизумаб. Четких различий в эффективности между двумя режимами применения ведолизумаба не наблюдалось, хотя сообщалось, что интенсификация лечения до 4-недельной дозы восстанавливает клинический ответ у пациентов, которые потеряли ответ при применении 8-недельной дозировки [297]. Одновременное лечение глюкокортикоидами или ИМ существенно не влияло на эффективность ведолизумаба и, что важно, преимущество по сравнению с плацебо оказалось последовательным независимо от предшествующей неэффективности анти-ФНО терапии [298]. Частота нежелательных явлений была одинаковой в группах ведолизумаба и плацебо. Долгосрочное немаскированное дополнительное исследование GEMINI-1 показало устойчивые преимущества продолжительностью до 3 лет для значительного числа пациентов с первоначальным ответом. Что касается анти-ФНО агентов, то ведолизумаб демонстрирует дозозависимый эффект в отношении клинических исходов [299], что объясняет интерес к испытаниям, связанным с проблемами коррекции дозы на основании уровня препарата.

В настоящее время нет достоверных данных определяющих выбор биологического препарата для поддерживающей терапии при ЯК. Данных каких-либо прямых, проспективных испытаний не существует. В недавнем сетевом мета-анализе было продемонстрировано, что IFX, адалимумаб, голимумаб и ведолизумаб превосходят плацебо с точки зрения поддержания

ремиссии и ответа; однако превосходство одного препарата над другим не могло быть четко установлено, и необходимы дальнейшие исследования.

### Пробиотики

В трех РКИ сравнивалось применение *E. coli*Nissle (EcN) и 5-АСК для поддержания ремиссии при ЯК. В многоцентровом двойном слепом исследовании 120 амбулаторных пациентов получали 5-АСК в дозировке 1,5 г/сутки или EcN в дозировке 100 мг/сутки (что соответствует  $25 \times 10^9$  жизнеспособных бактерий *E. coli*) в течение 4 дней, а затем 200 мг/сутки [300]. Не допускалось применение сопутствующей терапии. Через 12 недель у 11% пациентов, получавших 5-АСК, и у 16% пациентов, получавших пробиотик, наступил рецидив. Впоследствии 116 пациентов с активным ЯК были рандомизированы для получения либо 5-АСК в дозировке 2,4 г/сутки, со снижением до 1,2 г/сутки после ремиссии, либо EcN в дозировке 200 мг/сутки [301]. Все пациенты также получали начальный 7-дневный курс гентамицина перорально и стероидов для ректального или перорального введения в переменных дозах. Частота ремиссии составила 75% в группе кортикостероидов плюс 5-АСК и 68% в группе кортикостероидов плюс EcN ( $p = \text{НЗ}$ ). В течение 1 года наблюдения рецидивы наблюдались у 73% пациентов в группе 5-АСК и в 67% пациентов в группе EcN ( $p = \text{НЗ}$ ) после отмены стероидов. Наконец, было проведено исследование эквивалентности с участием 327 пациентов с ЯК в ремиссии не более 12 месяцев, которые получали либо 5-АСК в дозировке 1,5 г/сутки, либо EcN в течение 1 года [302]. Частота рецидивов составила 45% в группе EcN по сравнению с 36% в группе 5-АСК ( $p = \text{НЗ}$ ). Сделан вывод, что EcN не уступает установленному стандарту 5-АСК для поддержания ремиссии при ЯК.

В дополнение к этим РКИ в открытом пилотном исследовании изучалась клиническая польза EcN в поддерживающей терапии у пациентов молодого возраста с ЯК. В общей сложности 34 пациента с ЯК в ремиссии в возрасте от 11 до 18 лет были распределены в группы для получения либо EcN (две капсулы в день,  $n = 24$ ), либо 5-АСК (медиана 1,5 г/сутки,  $n = 10$ ), с наблюдением в течение 1 года. Это небольшое исследование было недостаточно мощным, чтобы продемонстрировать какую-либо разницу или эквивалентность, но частота рецидивов составила 6/24 в группе EcN и 3/10 в группе 5-АСК. Данные об общем состоянии здоровья и развитии пациентов были благоприятными, и никаких серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было [303]. Полезность терапии EcN ограничивается ее ограниченной доступностью.

До сих пор не получено доказательств того, что какой-либо другой пробиотик эффективен для поддержания ремиссии у пациентов с ЯК [304] (подробнее см. Дополнительные материалы - доступны на сайте *ECCO-JCCOnline*).

## **Другие виды терапии**

### **Антибиотики**

Ципрофлоксацин (1-1, 5 г/сутки) или плацебо вводили в течение 6 месяцев 83 пациентам с активным ЯК, резистентным к традиционной терапии, в условиях РКИ. Все пациенты первоначально получали высокие дозы преднизолона и 5-АСК с постепенным снижением дозировки. Показатель неэффективности лечения составил 21% в группе, получавшей ципрофлоксацин, и 44% в группе плацебо ( $p = 0,02$ ).

Однако, дизайн исследования может быть подвергнут критике, включая критерии включения, отсутствие стандартизированного определения ответа, искажающий фактор в виде эффектов сопутствующей терапии, неоптимальную терапию в момент включения в исследование и дисбаланс между группами [307]. Следовательно, ципрофлоксацин не следует считать эффективным для поддержания ремиссии при ЯК до тех пор, пока не будут получены подтверждения из дальнейших исследований. В другом двойном слепом рандомизированном исследовании проводилось сравнение метронидазола (0,6 г/сутки) и сульфасалазина (2 г/сутки) для поддержания ремиссии у 40 пациентов с ЯК в ремиссии менее 12 месяцев [308]. Через 1 год было обнаружено, что метронидазол несколько более эффективен, чем сульфасалазин. Эти данные были расценены Консенсусом как недостаточные для того, чтобы рекомендовать применение антибиотиков для поддержания ремиссии при ЯК.

### **Метотрексат**

Данных в отношении МТХ для поддержания ремиссии при ЯК немного. Одноцентровое плацебо-контролируемое РКИ было в основном разработано для изучения индукции ремиссии при резистентной активной форме ЯК, и в нем использовалась пероральная доза 12,5 мг/неделю, которая, вероятно, является субтерапевтической [309]. Доля пациентов с рецидивом после первой ремиссии (64% для МТХ по сравнению с 44% для плацебо), или с ремиссией в течение 9 месяцев (36% для МТХ по сравнению с 54% для плацебо) существенно не отличалась. В открытом исследовании сравнивалось применение МР, МТХ и 5-АСК у 72 стероидозависимых



пациентов с ВЗК, в том числе 34 пациентов с ЯК. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 для получения МР в дозировке 1 мг/кг, МТХ в дозировке 15 мг/неделю перорально или 5-АСК в дозировке 3 г/сутки. Все пациенты, достигшие ремиссии на неделе 30, затем были включены в исследование поддерживающей терапии продолжительностью 76 недель. Значительно более высокая доля пациентов достигла ремиссии в группе МР (79%), чем в группе 5-АСК (25%) без статистических различий по сравнению с группой МТХ (58%). Наибольший показатель с точки зрения поддержания ремиссии был выявлен в группе МР (64%) по сравнению с МТХ (14%) и 5-АСК (0%).

Опубликовано несколько ретроспективных исследований серий случаев [310,311].

У большинства включенных в исследование пациентов наблюдалась неэффективность или непереносимость азатиоприна, и они получали лечение МТХ в различных дозах и посредством различных способов введения. Показатели ответа или ремиссии варьировались от 30% до 80% при парентеральном введении препарата в дозах от 20 до 25 мг, что позволяет предположить, что некоторые пациенты с ЯК могут реагировать на МТХ. Переносимость МТХ (средняя пероральная доза 20 мг/неделя) отмечалась у 27/31 (87%) пациентов, у которых ранее наблюдалась непереносимость азатиоприна. Из пациентов, получавших МТХ после неэффективности азатиоприна, 5/11 пациентов перенесли колэктомия по сравнению с 5/31 пациентом с непереносимостью азатиоприна [311]. В другом исследовании при применении МТХ наблюдалась индукция ответа у 65% (15/23) пациентов с предшествующей непереносимостью и у 78% (7/9) пациентов, у которых терапия тиопуринами была неэффективной [310]. Результаты неоднородны, и возможно, что доза МТХ является определяющим фактором эффективности, но Консенсус считает, что в настоящее время недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать применение МТХ для поддержания ремиссии при ЯК. Такой же вывод был сделан в Кокрановском систематическом обзоре [312].

Продолжительность поддерживающей терапии

#### **Положение 12К ЕССО**

Поддерживающее лечение мезаламином следует продолжать в течение длительного времени [EL3]; это может снизить риск развития рака толстой кишки [EL3].

## Аминосалицилаты

### Положение 12L ЕССО

Учитывая ограниченные данные, невозможно дать рекомендации в отношении продолжительности лечения азатиоприном, анти-ФНО агентами или ведолизумабом, хотя может потребоваться длительное применение этих препаратов [EL4].

Опубликованы исследования по оценке эффективности сульфасалазина в отношении профилактики рецидива у пациентов с ЯК после длительной ремиссии. В одном исследовании авторы не обнаружили статистически значимых преимуществ для пациентов, у которых не наблюдалось симптомов при применении сульфасалазина в течение периода более одного года [313]. Однако, количество пациентов было невелико, продолжительность наблюдения составляла всего 6 месяцев, и пациенты отбирались по клиническим симптомам без учета эндоскопических или гистологических критериев. В другом исследовании при поступлении использовались сигмоидоскопия и ректальная биопсия. Авторы обнаружили, что поддерживающее лечение сульфасалазином в дозировке 2 г/сутки снижало частоту рецидивов даже в подгруппе пациентов, получавших сульфасалазин более 3 лет. Двойное слепое РКИ по изучению отмены терапии 26 лет спустя включало 112 пациентов с ЯК в клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии, которые принимали сульфасалазин или 5-АСК не менее 1 года. Пациенты были рандомизированы для получения 5-АСК перорально в дозировке 1,2 г/сутки или плацебо в течение 1 года. Несмотря на небольшое количество пациентов, пациенты были стратифицированы в соответствии с продолжительностью ремиссии заболевания, предшествующей рандомизации. У пациентов с ремиссией заболевания продолжительностью 1 - 2 года терапия 5-АСК оказалась более эффективной, чем плацебо с точки зрения профилактики рецидива через 12 месяцев (23% для 5-АСК и 49% для плацебо;  $p = 0,035$ ). Однако у пациентов, находившихся в ремиссии более 2 лет, не наблюдалось статистически значимой разницы по показателю частоты рецидива (5/28 по сравнению с 6/23 или 18% по сравнению с 26%, соответственно), но число пациентов было очень небольшим. К результатам этого исследования следует относиться с осторожностью не только из-за низкой мощности, но и потому, что доза поддерживающей терапии была ниже рекомендуемой в настоящее время (см. раздел 12.2.1).

## Тиопурины

Данные о факторах, позволяющих прогнозировать ответ на терапию азатиоприном, немногочислены, и существует неопределенность относительно оптимальной продолжительности лечения. В ретроспективном анализе, включавшем 622 пациента с БК или ЯК, показатели ремиссии через 6 месяцев составил 64% и 87% соответственно. Доля пациентов, оставшихся в ремиссии через 1, 3 и 5 лет, составила 0,95, 0,69 и 0,55 соответственно. Не наблюдалось какой-либо разницы в частоте рецидивов между БК и ЯК. После прекращения приема азатиоприна доля пациентов, оставшихся в ремиссии через 1, 3 и 5 лет, составила 0,63, 0,44 и 0,35 (из 222 пациентов) соответственно.

Продолжительность лечения азатиоприном не влияла на частоту рецидивов после прекращения лечения ( $p = 0,68$ ). Недавний систематический обзор содержит данные в поддержку применения тиопуринов в качестве поддерживающей терапии у пациентов в стадии ремиссии [315].

## Поддержание ремиссии и переход с детского на взрослый план ведения пациента

### Положение 12М ЕССО

Переход на методы ведения для взрослых пациентов должен координироваться группами специалистов в области лечения детей и взрослых пациентов. Он обычно начинается в середине подросткового возраста, в зависимости от развития пациента и доступа к услугам детских и взрослых гастроэнтерологов [EL5].

### Положение 12N ЕССО

Переход успешен, когда пациент приобрел навыки самоорганизации, чтобы посещать и разговаривать с врачом наедине, понимает особенности лечения заболевания, включая риски и преимущества, и соблюдает назначенный режим терапии [EL4].

Оптимальные сроки перехода от детского к взрослому ведению ЯК должны определяться на индивидуальной основе объединенной командой детских и взрослых гастроэнтерологов. Переходный период обычно начинается в возрасте 16 - 18 лет, в зависимости от развития пациента и доступа к услугам квалифицированных детских и взрослых гастроэнтерологов. Эта область была рассмотрена в Тематическом обзоре ЕССО [319].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный документ представляет собой третий пересмотр консенсусных рекомендаций Европейской организации по изучению болезни Крона и колита (ЕССО) по диагностике и лечению язвенного колита (ЯК). В его написании приняли участие 28 членов ЕССО из 14 стран Европы. Он разработан на основе предыдущей версии консенсусных рекомендаций ЕССО по диагностике и лечению ЯК. Авторы выражают благодарность членам ЕССО, за их вклад в создание предыдущих версий консенсусных рекомендаций, которые легли в основу данного документа. При разработке также использовались материалы из консенсусных рекомендаций ЕССО по внекишечным проявлениям (ВКП) заболевания, злокачественным новообразованиям, визуализации, эндоскопическому исследованию тонкого кишечника, оппортунистическим инфекциям (ОИ), хирургическому лечению, эндоскопическим исследованиям, патологическим исследованиям, анемии, репродуктивной функции и беременности, а также по диагностике и лечению ЯК у детей.

Данный документ состоит из двух частей: в первой представлены определения и классификации, описаны методы диагностики, визуализации, патологических исследований и лечения в особых случаях (ВКП, ведение беременности, профилактика онкологических заболеваний, хирургическое лечение и лечение при нарушении функции илеоанального резервуара при ЯК); вторая часть посвящена современному медикаментозному лечению (лечение активного заболевания и поддержание медикаментозной ремиссии).

Используемая стратегия достижения консенсуса соответствовала описанной ранее в других консенсусных рекомендациях ЕССО (доступны на сайте: [www.ecco-ibd.eu](http://www.ecco-ibd.eu)). Члены Комитета по рекомендациям ЕССО (GuiCom) отобрали участников в рамках открытого конкурса на основании результатов обзора их научных публикаций и личного заявления. Специально созданные рабочие группы провели обзор положений, опубликованных в 2012 году, по результатам которого принимали решение о необходимости внесения изменений на основании данных, полученных из опубликованной литературы. Участники пришли к единому мнению, что подробный обзор методов гистопатологических и эндоскопических исследований, ОИ, ведения пациентов при анемии, ВКП, методов хирургического лечения и ведения беременности не требуется, поскольку эти вопросы рассматриваются в других недавно вышедших рекомендациях ЕССО. Вместо этого, в документе приводится сокращенный текст и отдельные положения из этих рекомендаций, касающиеся ЯК. Вопросы,

касающиеся ЯК у детей, рассматриваются в рамках отдельной инициативы ЕССО, работа над которой ведется в настоящее время.

На основании результатов обзора литературы были разработаны предварительные положения и составлен вспомогательный текст, доработанный после двух туров голосования, в которых приняли участие представители 35 стран-членов ЕССО. Уровень доказательности рекомендаций оценивали на основании классификации Оксфордского центра доказательной медицины ([www.cebm.net](http://www.cebm.net)). Положения ЕССО были доработаны авторами на совещании в Барселоне, проведенном в октябре 2015 года, при этом, достижением консенсуса считалось согласие не менее 80% присутствующих участников. Положения консенсуса следует рассматривать с учетом соответствующих уточняющих комментариев. Вспомогательный текст был доработан руководителями каждой рабочей группы (FM, FC, AD, PG, FR) с учетом результатов дополнительного обзора литературы, вышедшей до октября 2016 года, в ходе которого проводили анализ самых близких по тематике журналов (8 журналов), а затем был интегрирован руководителем по разработке консенсусных рекомендаций (МН).

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, 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. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2005;19 Suppl A:5-36.
2. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British Medical Journal* 1955;2:1041-1048.
3. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-910.
4. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103-110.
5. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 2010;CD004115-CD004115.
6. van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, et al. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1996;10:327-332.
7. Romkens TE, Kampschreur MT, Drenth JP, et al. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflammatory bowel diseases* 2012;18:2190-8.
8. Andus T, Kocjan A, Müser M, 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. *Inflammatory Bowel Diseases* 2010;16:1947-1956.
9. 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. *Digestive Diseases and Sciences* 2011;56:513-522.
10. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 2012;107:167-76; author reply 177.
11. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Diseases of the Colon and Rectum* 1998;41:93-97.

12. Ito H, Iida M, Matsumoto 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. *Inflammatory Bowel Diseases* 2010;16:1567-1574.
13. Leifeld L, Pfitzer R, Morgenstern J, et al. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis - a pooled analysis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;34:1115-22.
14. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology* 1997;92:1867-1871.
15. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, et al. 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. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1996;8:549-553.
16. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-781.
17. Regueiro M, Loftus EV, Jr., Steinhart AH, et al. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflammatory Bowel Diseases* 2006;12:979-994.
18. Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. *Gastroenterology* 2015;148:740-750.e2.
19. Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:601-616.
20. Pimpo MT, Galletti B, Palumbo G, et al. Mesalazine vanishing time from rectal mucosa following its topical administration. *Journal of Crohn's & Colitis* 2010;4:102-105.
21. Cortot A, Maetz D, Degoutte E, et al. Mesalamine foam enema versus mesalamine liquid enema in active left-sided ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology* 2008;103:3106-3114 %U <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086960>.
22. Eliakim R, Tulassay Z, Kupcinskis L, 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. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007;26:1237-1249.

23. Manguso F, Balzano A. Meta-analysis: the efficacy of rectal beclomethasone dipropionate vs. 5-aminosalicylic acid in mild to moderate distal ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007;26:21-29 %U <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17555418>.
24. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:Cd000543.
25. Feagan BG, MacDonald JK. Once daily oral mesalamine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases* 2012;18:1785-94.
26. Flourie B, Hagege H, Tucut G, et al. Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;37:767-75.
27. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. *Inflammatory bowel diseases* 2013;19:2031-40.
28. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, 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. *American Journal of Gastroenterology* 2005;100:2478-2485.
29. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007;5:95-102.
30. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75.
31. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2009;15:1-8.
32. Van Assche G, Manguso F, Zibellini M, et al. Oral prolonged release beclomethasone dipropionate and prednisone in the treatment of active ulcerative colitis: results from a double-blind, randomized, parallel group study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:708-15.



33. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online) 2010:CD007698-CD007698.
34. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, 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;143:1218-26.e1-2.
35. Travis SP, Danese S, Kupcinkas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2014;63:433-41.
36. Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G, et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2015;41:409-18.
37. Gross V, Bunganic I, Belousova EA, et al. 3g mesalazine granules are superior to 9mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised trial. *Journal of Crohn's & colitis* 2011;5:129-38.
38. D.T. Rubin RDC, W.J. Sandborn, G.R. Lichtenstein, J. Axler, R. Riddell, C. Zhu, A.C. Barrett, E. Bortey, W.P. Forbes. OP011 Budesonide MMX® 9 mg for Inducing Remission in Patients with Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis Not Adequately Controlled with Oral 5-ASAs. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015;9.
39. D'Haens G. Systematic review: second-generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:1018-1029.
40. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, 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;54:960-965.
41. Kruis W, Kiudelis G, Racz I, 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.
42. Connolly MP, Kuyvenhoven JP, Postma MJ, et al. Cost and quality-adjusted life year differences in the treatment of active ulcerative colitis using once-daily 4 g or twice-daily 2g mesalazine dosing. *Journal of Crohn's & colitis* 2014;8:357-62.

43. Vande Casteele N, Sandborn WJ. Fecal calprotectin-guided dosing of mesalamine in ulcerative colitis: concept proved but more data needed. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2014;12:1894-6.
44. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, et al. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut* 1960;1:217-222.
45. Truelove SC, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *British Medical Journal* 1962;2:1708-1711.
46. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *British Medical Journal* 1962;2:441-443.
47. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, et al. Oral beclometasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2003;17:1471-1480.
48. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd007698.
49. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammatory bowel diseases* 2014;20:21-35.
50. Jonkers D, Penders J, Masclee A, et al. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs* 2012;72:803-23.
51. Sang LX, Chang B, Zhang WL, et al. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology* 2010;16:1908-15.
52. Mallon P, McKay D, Kirk S, et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 2007:CD005573-CD005573.
53. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015;149:102-109.e6.

54. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015;149:110-118.e4.
55. Paramsothy S, Kamm MA, Walsh A, et al. 600 Multi Donor Intense Faecal Microbiota Transplantation is an Effective Treatment for Resistant Ulcerative Colitis: A Randomised Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*;150:S122-S123.
56. Garg SK, Croft AM, Bager P. Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;1:Cd009400.
57. Karner M, Kocjan A, Stein J, et al. First multicenter study of modified release phosphatidylcholine "LT-02" in ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled trial in mesalazine-refractory courses. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1041-51.
58. Sandborn WJ, Targan SR, Byers VS, et al. Andrographis paniculata extract (HMPL-004) for active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:90-8.
59. Atreya R, Bloom S, Scaldaferrri F, et al. Clinical Effects of a Topically Applied Toll-like Receptor 9 Agonist in Active Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2016;10:1294-1302.
60. Sandborn WJ, Colombel JF, Ghosh S, et al. Eldelumab [Anti-IP-10] Induction Therapy for Ulcerative Colitis: A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2b Study. *J Crohns Colitis* 2016;10:418-28.
61. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut* 2011;60:130-133.
62. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974;1:1067-1070.
63. Roberts SE, Williams JG, Yeates D, et al. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2007;335:1033-1033.
64. Randall J SB, 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;97:404-409.
65. Bartels SA, Gardenbroek TJ, Bos L, et al. Prolonged preoperative hospital stay is a risk factor for complications after emergency colectomy for severe colitis. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2013;15:1392-8.

66. Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, et al. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflammatory bowel diseases* 2013;19:2001-10.
67. Bitton A, Buie D, Enns R, et al. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol* 2012;107:179-94; author reply 195.
68. Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, et al. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;38:935-45.
69. Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1990;12:40-41.
70. Bossa F, Fiorella S, Caruso N, et al. Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial. *American Journal of Gastroenterology* 2007;102:601-608.
71. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-1329.
72. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-1031.
73. Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. *Inflammatory bowel diseases* 2012;18:584-91.
74. Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2137-2142.
75. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *Journal of Medical Microbiology* 2004;53:1155-1160.
76. Domenech E, Vega R, Ojanguren I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflammatory Bowel Diseases* 2008;14:1373-1379.
77. Lee H-S, Park SH, Kim S-H, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Cytomegalovirus Colitis in Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2016;22:912-918.
78. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443-68.

79. Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2008;14:1432-1442 %U <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484669>.
80. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* 2007;5:345-351.
81. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, et al. 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.
82. Jen MH, Saxena S, Bottle A, et al. Increased health burden associated with Clostridium difficile diarrhoea in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2011;33:1322-1331.
83. Negron ME, Barkema HW, Rioux K, et al. Clostridium difficile infection worsens the prognosis of ulcerative colitis. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology* 2014;28:373-80.
84. Murthy SK, Steinhart AH, Tinmouth J, et al. Impact of Clostridium difficile colitis on 5-year health outcomes in patients with ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012;36:1032-9.
85. Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient. *Inflammatory bowel diseases* 2013;19:194-204.
86. Navaneethan U, Mukewar S, Venkatesh PG, et al. Clostridium difficile infection is associated with worse long term outcome in patients with ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis* 2012;6:330-6.
87. Horton HA, Dezfoli S, Berel D, et al. Antibiotics for Treatment of Clostridium difficile Infection in Hospitalized Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014;58:5054-9.
88. Brace C, Gloor GB, Ropeleski M, et al. Microbial composition analysis of Clostridium difficile infections in an ulcerative colitis patient treated with multiple fecal microbiota transplantations. *J Crohns Colitis* 2014;8:1133-7.
89. Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, et al. Combination immunomodulator and antibiotic treatment in patients with inflammatory bowel disease and clostridium difficile infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2009;7:981-987 %U <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19523534>.
90. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic

- infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & Colitis* 2009;3:47-91.
91. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011;60:937-943.
  92. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010;375:657-663.
  93. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014;146:835-848 e6.
  94. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239-54.
  95. Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology* 1993;88:227-232.
  96. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut* 1986;27:481-485.
  97. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *American Journal of Gastroenterology* 2003;98:2363-2371.
  98. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, 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.
  99. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, et al. 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.
  100. Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2015;50:255-63.
  101. Long MD, Barnes EL, Herfarth HH, et al. Narcotic use for inflammatory bowel disease and risk factors during hospitalization. *Inflammatory bowel diseases* 2012;18:869-76.
  102. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986;27:1210-1212.

103. Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, et al. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology* 1994;89:43-46.
104. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, et al. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2001;36:971-974.
105. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9:211-22.
106. 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.
107. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet* 2016;387:156-67.
108. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, et al. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975;16:579-584.
109. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1998;10:831-835.
110. Lynch RW, Churchhouse AM, Protheroe A, et al. Predicting outcome in acute severe ulcerative colitis: comparison of the Travis and Ho scores using UK IBD audit data. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1132-41.
111. Benazzato L, D'Inca R, Grigoletto F, et al. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment. *Digestive and Liver Disease* 2004;36:461-466.
112. Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in severe ulcerative colitis. *Gut* 1991;32:1535-1537.
113. Almer S, Bodemar G, Franzen L, et al. Use of air enema radiography to assess depth of ulceration during acute attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1996;347:1731-1735.
114. Carbonnel F, Gargouri D, Lemann M, et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:273-9.

115. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994;39:1550-7.
116. Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu AM, et al. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis* 2015;9:376-81.
117. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, 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. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2004;19:1079-1087.
118. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *New England Journal of Medicine* 1994;330:1841-1845.
119. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587-92.
120. Moskovitz DN, Van AG, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:760-765.
121. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:15-24.
122. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD004277.
123. Campbell S, Travis S, Jewell D. Ciclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005;17:79-84.
124. Cheifetz AS, Stern J, Garud S, et al. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2011;45:107-112.
125. Bamba S, Tsujikawa T, Inatomi O, et al. Factors affecting the efficacy of cyclosporin A therapy for refractory ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010;25:494-498.
126. Walch A, Meshkat M, Vogelsang H, et al. Long-term outcome in patients with ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine A is determined by previous exposure to thiopurines. *Journal of Crohn's & Colitis* 2010;4:398-404.



127. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1255-1262.
128. Ogata H, Kato J, Hirai F, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases* 2012;18:803-8.
129. Komaki Y, Komaki F, Ido A, et al. Efficacy and Safety of Tacrolimus Therapy for Active Ulcerative Colitis; A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Crohn's & colitis* 2016;10:484-94.
130. Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, et al. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease--a long-term follow-up. *The American Journal of Gastroenterology* 2006;101:1048-1056 %U <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16573777>.
131. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-1811.
132. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflammatory Bowel Diseases* 2001;7:83-88.
133. Lees CW, Heys D, Ho GT, et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2007;26:411-419.
134. Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010;32:984-989.
135. Sjöberg M, Magnuson A, Björk J, et al. Infliximab as rescue therapy in hospitalised patients with steroid-refractory acute ulcerative colitis: a long-term follow-up of 211 Swedish patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;38:377-87.
136. Regueiro M, Curtis J, Plevy S. Infliximab for hospitalized patients with severe ulcerative colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2006;40:476-481.
137. Jakobovits SL, Jewell DP, Travis SP. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2007;25:1055-1060.

138. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2007;13:123-128.
139. Subramaniam K, Richardson A, Dodd J, et al. Early predictors of colectomy and long-term maintenance of remission in ulcerative colitis patients treated using anti-tumour necrosis factor therapy. *Internal medicine journal* 2014;44:464-70.
140. Halpin SJ, Hamlin PJ, Greer DP, et al. Efficacy of infliximab in acute severe ulcerative colitis: a single-centre experience. *World journal of gastroenterology* 2013;19:1091-7.
141. Mortensen C, Caspersen S, Christensen NL, et al. Treatment of acute ulcerative colitis with infliximab, a retrospective study from three Danish hospitals. *Journal of Crohn's & colitis* 2011;5:28-33.
142. Monterubbianesi R, Aratari A, Armuzzi A, et al. Infliximab three-dose induction regimen in severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: early and late outcome and predictors of colectomy. *J Crohns Colitis* 2014;8:852-8.
143. Brandse JF, Mathot RA, van der Kleij D, et al. Pharmacokinetic Features and Presence of Antidrug Antibodies Associate With Response to Infliximab Induction Therapy in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:251-8.e1-2.
144. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015;149:350-5.e2.
145. Ungar B, Mazor Y, Weisshof R, et al. Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1293-9.
146. Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007;26:747-756.
147. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2015;13:330-335.e1.

148. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, et al. Long-term combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid-free clinical benefit in steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1368-74.
149. Laharie D, Bourreille A, Branche A, et al. Cyclosporin versus infliximab in severe acute ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized study (CYSIF). *Journal of Crohn's & Colitis* 2011;5.
150. Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *International journal of colorectal disease* 2013;28:287-93.
151. Lowenberg M, Duijvis NW, Ponsioen C, et al. Length of hospital stay and associated hospital costs with infliximab versus cyclosporine in severe ulcerative colitis. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2014;26:1240-6.
152. Khanna R, Chande N, Vermeire S, et al. The Next Wave of Biological Agents for the Treatment of IBD: Evidence from Cochrane Reviews. *Inflammatory Bowel Diseases* 2016;22:1737-1743.
153. 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;15:1062-1070.
154. Hyde GM, Jewell DP, Kettlewell MG, et al. Cyclosporin for severe ulcerative colitis does not increase the rate of perioperative complications. *Diseases of the Colon and Rectum* 2001;44:1436-1440.
155. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *The American Journal of Gastroenterology* 2004;99:878-883 %U <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128354>.
156. Kunitake H, Hodin R, Shellito PC, et al. Perioperative treatment with infliximab in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis is not associated with an increased rate of postoperative complications. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2008;12:1730-1736; discussion 1736-1737 %U <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709514>.
157. Yang Z, Wu Q, Wu K, et al. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:486-492.

158. Holubar SD, Holder-Murray J, Flasar M, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antibody Therapy Management Before and After Intestinal Surgery for Inflammatory Bowel Disease: A CCFA Position Paper. *Inflammatory Bowel Diseases* 2015;21:2658-2672.
159. Zittan E, Milgrom R, Ma GW, et al. Preoperative Anti-tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with Ulcerative Colitis Is Not Associated with an Increased Risk of Infectious and Noninfectious Complications After Ileal Pouch-anal Anastomosis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2016;22:2442-2447.
160. Powar MP, Martin P, Croft AR, et al. Surgical outcomes in steroid refractory acute severe ulcerative colitis: the impact of rescue therapy. *Colorectal Dis* 2013;15:374-9.
161. Narula N, Fine M, Colombel JF, et al. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks? *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1683-94.
162. Kato K, Ohkusa T, Terao S, et al. Adjunct antibiotic combination therapy for steroid-refractory or -dependent ulcerative colitis: an open-label multicentre study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2014;39:949-56.
163. Bojic D, Al-Ali M, Jewell DP, et al. Pattern and outcome of severe ulcerative colitis: 15 year data. *Gut* 2005;54:A155.
164. Cacheux W, Seksik P, Lemann M, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology* 2008;103:637-642 %U <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18047542>.
165. Hebden JM, Blackshaw PE, Perkins AC, et al. Limited exposure of the healthy distal colon to orally-dosed formulation is further exaggerated in active left-sided ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2000;14:155-161.
166. Järnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985;89:1005-1013.
167. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, et al. A placebo-controlled trial of cyclosporine enemas for mildly to moderately active left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106:1429-1435.
168. Lawrance IC, Copeland TS. Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008;28:1214-1220 %U <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18761706>.

169. van Dieren JM, van Bodegraven AA, Kuipers EJ, et al. Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe. *Inflammatory Bowel Diseases* 2009;15:193-198 %U <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18825773>.
170. Bouguen G, Roblin X, Bourreille A, et al. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010;31:1178-1185.
171. Schmidt KJ, Herrlinger KR, Emmrich J, et al. Short-term efficacy of tacrolimus in steroid-refractory ulcerative colitis - experience in 130 patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;37:129-36.
172. Breuer RI, Soergel KH, Lashner BA, et al. Short chain fatty acid rectal irrigation for left-sided ulcerative colitis: a randomised, placebo controlled trial. *Gut* 1997;40:485-491.
173. Scheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA Study Group. *Digestive Diseases and Sciences* 1996;41:2254-2259.
174. Saibil FG. Lidocaine enemas for intractable distal ulcerative colitis: efficacy and safety. *Gastroenterology* 1998;114:A1073.
175. Sinha A, Nightingale J, West KP, et al. Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. *New England Journal of Medicine* 2003;349:350-357.
176. Guslandi M, Frego R, Viale E, et al. Distal ulcerative colitis refractory to rectal mesalamine: role of transdermal nicotine versus oral mesalamine. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2002;16:293-296.
177. Forbes A, Britton TC, House IM, et al. Safety and efficacy of acetarsol suppositories in unresponsive proctitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1989;3:553-556.
178. Vegter S, Tolley K, Wilson Waterworth T, et al. Meta-analysis using individual patient data: efficacy and durability of topical alicaforsen for the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:284-93.
179. Bolin TD, Wong S, Crouch R, et al. Appendectomy as a therapy for ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2476-2482.
180. Gardenbroek TJ, Pinkney TD, Sahami S, et al. The ACCURE-trial: the effect of appendectomy on the clinical course of ulcerative colitis, a randomised international multicenter trial (NTR2883) and the ACCURE-UK trial: a randomised external pilot trial (ISRCTN56523019). *BMC Surg* 2015;15:30.
181. Bageacu S, Coatmeur O, Lemaitre JP, et al. Appendectomy as a potential therapy for refractory ulcerative proctitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;34:257-8.

182. Gardenbroek TJ, Eshuis EJ, Ponsioen CI, et al. The effect of appendectomy on the course of ulcerative colitis: a systematic review. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2012;14:545-53.
183. Brunel M, Penna C, Turet E, et al. Restorative proctocolectomy for distal ulcerative colitis. *Gut* 1999;45:542-545.
184. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53.
185. Chebli LA, Chaves LDdM, Pimentel FF, et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2010;16:613-619.
186. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine* 2005;353:2462-2476.
187. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, et al. Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1065-72.
188. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65 e1-3.
189. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:96-109.e1.
190. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:85-95; quiz e14-5.
191. 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. *Journal of Crohn's & Colitis* 2011;5:13.
192. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:613-23.
193. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine* 2013;369:699-710.

194. Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice--a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1090-102.
195. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2016;150:380-8.e4.
196. Liao J, Naves JE, Ruiz-Cerulla A, et al. Intravenous corticosteroids in moderately active ulcerative colitis refractory to oral corticosteroids. *Journal of Crohn's & colitis* 2014;8:1523-8.
197. Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1700-9.
198. Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, et al. Tacrolimus vs. anti-tumour necrosis factor agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:705-16.
199. Sandborn W SB, D'Haens GR, et al. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from two phase 3 randomized controlled trials. *Gastroenterology* 2016:S157.
200. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2016;374:1754-62.
201. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine* 2012;367:616-24.
202. 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.
203. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780-787.
204. 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. *Journal of Crohn's & Colitis* 2011;5:10.

205. Gies N, Kroeker KI, Wong K, et al. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010;32:522-528.
206. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine* 2010;362:1383-95.
207. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400.e3.
208. van Schaik T, Maljaars JP, Roopram RK, et al. Influence of combination therapy with immune modulators on anti-TNF trough levels and antibodies in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2292-8.
209. Benson A, Barrett T, Sparberg M, et al. Efficacy and safety of tacrolimus in refractory ulcerative colitis and Crohn's disease: a single-center experience. *Inflammatory Bowel Diseases* 2008;14:7-12.
210. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, et al. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008;28:589-597.
211. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1613-20.
212. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1605-12.
213. Ben-Horin S, Heap GA, Ahmad T, et al. The immunogenicity of biosimilar infliximab: can we extrapolate the data across indications? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9 Suppl 1:27-34.
214. Schreiber S, Panes J, Kwon B, et al. Biosimilar infliximab for inflammatory bowel disease: from concepts to clinical practice. Case study illustrated with CT-P13. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9 Suppl 1:5-15.
215. Reinisch W, Louis E, Danese S. The scientific and regulatory rationale for indication extrapolation: a case study based on the infliximab biosimilar CT-P13. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9 Suppl 1:17-26.



216. Farkas K, Rutka M, Balint A, et al. Efficacy of the new infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis - experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15:1257-62.
217. Gecse KB, Lovasz BD, Farkas K, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *J Crohns Colitis* 2016;10:133-40.
218. Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. *J Crohns Colitis* 2016.
219. Sandborn WJ. Mucosal healing with infliximab: results from the active ulcerative colitis trials. *Gastroenterology & hepatology* 2012;8:117-9.
220. Travis SP, Higgins PD, Orchard T, et al. Review article: defining remission in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2011;34:113-24.
221. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:704-11.
222. Timmer A, Patton PH, Chande N, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:Cd000478.
223. LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, et al. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd008655.
224. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-201.
225. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, et al. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1245-1255.e8.
226. Reinink AR, Lee TC, Higgins PDR. Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2016;22:1859-1869.
227. Leo S, Leandro G, Di Matteo G, et al. Ulcerative colitis in remission: it is possible to predict the risk of relapse? *Digestion* 1989;44:217-221.
228. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, et al. Why do patients with ulcerative colitis relapse? *Gut* 1990;31:179-83.

229. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:13-20.
230. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *American Journal of Gastroenterology* 2003;98:2203-2208.
231. Vidal A, Gomez-Gil E, Sans M, et al. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2006;101:775-81.
232. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991;32:174-178.
233. Wright R, Truelove SR. Serial rectal biopsy in ulcerative colitis during the course of a controlled therapeutic trial of various diets. *American Journal of Digestive Diseases* 1966;11:847-857.
234. Zenlea T, Yee EU, Rosenberg L, et al. Histology Grade Is Independently Associated With Relapse Risk in Patients With Ulcerative Colitis in Clinical Remission: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:685-90.
235. Kane S, Huo D, Aikens J, et al. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *American Journal of Medicine* 2003;114:39-43.
236. Faubion WA, Jr., Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-260.
237. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian journal of gastroenterology* 2009;44:431-40.
238. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis* 2015;9:156-63.
239. Prantera C, Kohn A, Campieri M, 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.
240. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, et al. Comparison of delayed-release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulfasalazine as maintenance treatment for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988;94:1383-1389.
241. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:762-9.

242. Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, 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.
243. Miner P, Hanauer S, Robinson M, et al. Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Pentasa UC Maintenance Study Group. *Digestive Diseases and Sciences* 1995;40:296-304.
244. Dissanayake AS, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphasalazine (Salazopyrin). *Gut* 1973;14:923-926.
245. Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Connell AM, et al. Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *The Lancet* 1965;285:185-188.
246. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008;57:893-902.
247. D'Haens G, Sandborn WJ, Barrett K, et al. Once-daily MMX((R)) mesalamine for endoscopic maintenance of remission of ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology* 2012;107:1064-77.
248. Green JR, Lobo AJ, Holdsworth CD, 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.
249. Mantzaris GJ, Hatzis A, Petraki K, et al. Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas maintains remission in ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Diseases of the Colon and Rectum* 1994;37:58-62.
250. Marteau P, Crand J, Foucault M, et al. 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;42:195-199.
251. D'Albasio G, Paoluzi P, Campieri M, et al. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories: a double-blind placebo-controlled trial. The Italian IBD Study Group. *American Journal of Gastroenterology* 1998;93:799-803.
252. d'Albasio G, Pacini F, Camarri E, 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.

253. 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.
254. D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento FP, et al. 5-Aminosalicylic acid suppositories in the maintenance of remission in idiopathic proctitis or proctosigmoiditis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1079-82.
255. Hanauer S, Good LI, Goodman MW, et al. Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1749-54.
256. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD004118.
257. Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, et al. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. *Inflammatory Bowel Diseases* 2007;13:1115-1120.
258. Moody GA, Eaden JA, Helyes Z, et al. Oral or rectal administration of drugs in IBD? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1997;11:999-1000.
259. Bokemeyer B, Hommes D, Gill I, et al. Mesalazine in left-sided ulcerative colitis: efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing. *Journal of Crohn's & colitis* 2012;6:476-82.
260. Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, 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. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005;21:1111-1119.
261. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD000544.
262. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015;148:1035-1058.e3.
263. Hanauer SB. Review article: high-dose aminosalicylates to induce and maintain remissions in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006;24 Suppl 3:37-40.
264. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, et al. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for

- maintaining remission in ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33:313-22.
265. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, et al. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology* 2001;96:2929-2933.
  266. Kane S, Huo D, Magnanti K. A pilot feasibility study of once daily versus conventional dosing mesalamine for maintenance of ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2003;1:170-173.
  267. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992;305:20-22.
  268. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *British Medical Journal* 1974;4:627-630.
  269. Sood A, Kaushal V, Midha V, et al. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology* 2002;37:270-274.
  270. Sood A, Midha V, Sood N, et al. Azathioprine versus sulfasalazine in maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *Indian Journal of Gastroenterology* 2003;22:79-81.
  271. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, et al. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000;12:1227-1233.
  272. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2760-7.
  273. George J, Present DH, Pou R, et al. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *American Journal of Gastroenterology* 1996;91:1711-1714.
  274. Fraser AG, Morton D, McGovern D, et al. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2002;16:693-697.
  275. Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V, et al. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1997;25:330-333.
  276. Lobo AJ, Foster PN, Burke DA, et al. The role of azathioprine in the management of ulcerative colitis. *Diseases of the Colon and Rectum* 1990;33:374-377.

277. Khan ZH, Mayberry JF, Spiers N, et al. Retrospective case series analysis of patients with inflammatory bowel disease on azathioprine. A district general hospital experience. *Digestion* 2000;62:249-254.
278. Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology* 1990;85:717-722.
279. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;50:485-489.
280. Moreno-Rincon E, Benitez JM, Serrano-Ruiz FJ, et al. Prognosis of Patients with Ulcerative Colitis in Sustained Remission After Thiopurines Withdrawal. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1564-71.
281. Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci* 1996;41:2471-6.
282. Actis GC, Fadda M, David E, et al. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporin: a long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2007;7:13.
283. Fernandez-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology* 1996;91:2498-2499.
284. Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2008;2:219-225.
285. Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, et al. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:110-118 e3.
286. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1771-80.
287. Gibson PR, Feagan BG, Sandborn WJ, et al. Maintenance of Efficacy and Continuing Safety of Golimumab for Active Ulcerative Colitis: PURSUIT-SC Maintenance Study Extension Through 1 Year. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e168.
288. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:80-84.e2.

289. Sofia MA, Rubin DT. Current approaches for optimizing the benefit of biologic therapy in ulcerative colitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9:548-59.
290. Felice C, Marzo M, Pugliese D, et al. Therapeutic drug monitoring of anti-TNF-alpha agents in inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15:1107-17.
291. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148:1320-9.e3.
292. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2015;13:522-530.e2.
293. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 2013;108:40-7; quiz 48.
294. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *New England Journal of Medicine* 2003;348:601-608.
295. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1248-54.
296. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861-8.
297. Loftus EV, Jr., Colombel JF, Feagan BG, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2016.
298. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to TNF Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016.
299. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
300. Kruis W, Schutz E, Fric P, et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:853-8.

301. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:635-639.
302. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, 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.
303. Henker J, Muller S, Laass MW, et al. 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.
304. Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, et al. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003;22:56-63.
305. Zocco MA, Dal Verme LZ, Cremonini F, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006;23:1567-1574.
306. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD007443.
307. Present DH. Ciprofloxacin as a treatment for ulcerative colitis-not yet. *Gastroenterology* 1998;115:1289-1291.
308. Gilat T, Leichtman G, Delpre G, et al. A comparison of metronidazole and sulfasalazine in the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1989;11:392-395.
309. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996;110:1416-1421.
310. Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, et al. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine /mercaptopurine. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2009;30:614-620.
311. Kono T, Nomura M, Kasai S, et al. Effect of ecabet sodium enema on mildly to moderately active ulcerative proctosigmoiditis: an open-label study. *American Journal of Gastroenterology* 2001;96:793-797.
312. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, et al. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD007560.
313. Riis P, Anthonisen P, Wulff HR, et al. The prophylactic effect of salazosulphapyridine in ulcerative colitis during long-term treatment. *A*



- double-blind trial on patients asymptomatic for one year. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1973;8:71-74.
314. Ardizzone S, Petrillo M, Imbesi V, et al. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1999;13:373-379.
  315. Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, et al. Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2015;149:1716-30.
  316. 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.
  317. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:201-11.
  318. Fiorino G, Cortes PN, Ellul P, et al. Discontinuation of Infliximab in Patients With Ulcerative Colitis Is Associated With Increased Risk of Relapse: A Multinational Retrospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1426-1432.e1.
  319. Gisbert JP, Marin AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:632-47.
  320. Инструкция по применению препарата Устекинумаб, концентрат для приготовления раствора для инфузий 130 мг

**ДИАГНОСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ  
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ  
МЕДИЦИНЫ**

**Учебно-методическое пособие  
Под общей редакцией Е.Ш. Базаргалиева**

Подписано в печать: 04.08.2021 г.  
Тираж: 100 экз. Формат: 1/16.  
Бумага офсетная. Заказ: № 001579.  
ЗКМУ имени Марата Оспанова  
030019 Казахстан, г.Актобе, ул. Маресьева, 68.

Учебно-методическое пособие отпечатано  
в Редакционно-издательском центре (РИЦ),  
ЗКМУ имени Марата Оспанова  
030019 Казахстан, г.Актобе, ул. Маресьева, 68.,  
морфологический корпус, каб. 108.  
тел./факс: 8/7132/56-23-87,  
e-mail: [rbo@zkgmu.kz](mailto:rbo@zkgmu.kz)