

Гастродуоденальная форма болезни Крона

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Gastroduodenal form of Crohn's disease

I.V. Mayev, D.N. Andreyev, Yu.A. Kucheryav

State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Отразить современные аспекты клиники, диагностики и лечения *гастродуоденальной формы болезни Крона* (ГД БК).

Основные положения. ГД БК является редким клиническим вариантом болезни Крона и выявляется в менее чем 5,5% случаев. К настоящему времени установлена ассоциация ГД БК с мутацией L1007P гена *NOD2/CARD15*. К наиболее частым симптомам данной патологии относятся боль в эпигастральной области, потеря массы тела, тошнота, иногда сопровождающаяся рвотой.

Эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с биопсией являются «золотым» стандартом диагностики ГД БК и нередко имеют решающее значение в верификации диагноза. В сложных диагностических случаях как дополнительный инструмент дифференциальной диагностики может быть использован анализ на антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA).

Наиболее успешной терапией больных может считаться назначение ингибиторов протонной помпы, при необходимости в сочетании с системными кортикостероидами и азатиоприном/6-меркаптопурином. Инфликсимаб целесообразно рассматривать как альтернативу при рефрактерности ГД БК к остальным видам лечения.

Заключение. Несмотря на то, что ГД БК не относится к широко распространенным патологиям, зна-

The aim of review. To highlight modern aspects of clinical presentation, diagnostics and treatment of *gastroduodenal variant of Crohn's disease* (GDCD).

Key points. Gastroduodenal involvement at CD is a rare clinical variant of disease and develops in less than 5,5% of cases. By the present time association of GDCD with L1007P mutation of *NOD2/CARD15* gene is detected. Epigastric pain, loss of body weight, nausea and — in some cases — vomiting are the most frequent symptoms of this pathology.

Endoscopy of the stomach and duodenum with histological examination are the «gold» standard of GDCD diagnostics and quite often have crucial importance in the proof of diagnosis. In difficult cases test for *anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies* (ASCA) can be used as additional tool of differential diagnostics.

Prescription of proton pump inhibitors in combination to system corticosteroids and azathioprine/6-mercaptopurine if required can be considered as the most successful therapy. Infliximab should be considered as alternative drug to other forms of treatment at non-responding cases.

Conclusion. No matter that GDCD is not the common form of disease, knowledge of the clinical variant is important for its duly recognition.

Key words: Crohn's disease, gastroduodenal form, the stomach, duodenum, diagnostics, treatment.

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, проректор по учебной работе МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Mayev Igor V. — MD, PhD, professor, honored doctor of the Russian Federation, honored scientist of the Russian Federation, corresponding member of the Russian Academy of Science, vice-rector for academic affairs, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, head of the chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology

Андреев Дмитрий Николаевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Контактная информация: dna-mit8@mail.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Andreyev Dmitry N. — assistant-professor, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: dna-mit8@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya street, 20, bld 1

ние о клинической форме этого заболевания важно для его своевременного распознавания.

Ключевые слова: болезнь Крона, гастродуоденальная форма, желудок, двенадцатиперстная кишка, диагностика, лечение.

Согласно современным представлениям, *болезнь Крона* (БК) – это мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся неспецифическим гранулематозным трансмуральным воспалением с сегментарным поражением любого отдела *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), а также развитием внекишечных и системных осложнений с поражением суставов, глаз, кожи и слизистых оболочек [1, 3]. В последнее время прослеживается тенденция к росту заболеваемости и распространенности БК, что обуславливает клиническое значение данной патологии [7].

Преимущественной локализацией патологического процесса при БК является дистальный отдел тонкой кишки и проксимальный отдел толстой кишки. До 50% всех пациентов с БК имеют поражение подвздошной и толстой кишки. У 30% больных воспаление ограничивается терминальными отделами подвздошной кишки [19, 41].

Вовлечение в процесс верхних отделов ЖКТ, в первую очередь желудка и двенадцатиперстной кишки, является редкостью и, как правило, ассоциировано с сопутствующим поражением нижних отделов ЖКТ [23, 41, 45]. Однако в случае изолированной *гастродуоденальной формы БК* (ГД БК) данный клинический вариант заболевания может создать существенные трудности для интерниста на пути верификации диагноза. Действительно, ввиду неспецифичности симптоматики ГД БК в рамках дифференциального поиска необходимо исключение целого ряда заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (эрозивно-язвенные поражения, ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori*, НПВП-гастропатия, болезнь Менетрие, синдром Золлингера–Эллисона, саркоидоз и туберкулез желудка), что нередко опосредует постановку некорректных диагнозов и соответственно неадекватную тактику терапии [20, 41].

Эпидемиология

В различных работах частота выявления ГД БК варьирует от 0,5 до 5,5% [4, 11, 37, 46]. Данная клиническая форма БК наблюдается у мужчин и женщин в практически равной пропорции с соотношением 1,2:1 [4, 46], регистрируется как у взрослых, так и у детей [20]. Возраст манифестации заболевания варьирует в широких пределах, в среднем это третий и четвертый десяток жизни [4].

Все случаи ГД БК можно подразделить на изолированное поражение желудка или сочетанное

поражение желудка и двенадцатиперстной кишки [23]. В свою очередь, изолированная локализация БК в желудке выявляется менее чем в 0,07%. Более того, сегодня существует лишь несколько документированных наблюдений изолированной желудочной формы БК у взрослых и отсутствуют таковые у пациентов детского возраста [17].

Этиология и патогенез

Этиология БК остается неизвестной. Тем не менее, результаты крупных полногеномных ассоциативных исследований, проведенных к настоящему времени, существенно расширили наши представления о механизмах развития рассматриваемого заболевания [5, 24].

На текущий момент представляется, что генетически-детерминированные нарушения врожденного иммунитета, ассоциированные с альтерацией процесса рекогниции молекулярных структур кишечной микробиоты (мутации гена *NOD2/CARD15*) и аутофагии (мутации генов *ATG16L1* и *IRGM*), являются важнейшим этапом патогенеза БК. По всей видимости, именно данные дефекты играют роль специфических триггеров иррациональной активации компонентов адаптивного иммунитета ЖКТ с преимущественной поляризацией иммунного ответа по Th₁ и Th₁₇ типу и последующим развитием воспалительного процесса [2, 8, 29].

Сведения об ассоциации конкретных мутаций с ГД БК весьма ограничены. Лишь по результатам одного исследования Н.Е. Mardini и соавт. известно, что среди трех основных мутаций гена *NOD2/CARD15* (G908R, R702W и L1007P), ассоциированных с БК, только L1007P имеет корреляционную связь с риском развития ГД БК (ОШ 5,8; 95% ДИ 2,6–10,8) [30].

Клиническая картина

У большинства пациентов с ГД БК отсутствуют типичные клинические признаки поражения желудка и двенадцатиперстной кишки [17, 27]. Наиболее частым симптомом является боль в области эпигастрия, часто возникающая в постпрандиальный период и обычно купирующаяся при приеме пищи или антацидов [6, 27, 34]. К другим нередким симптомам относят выраженную потерю массы тела, тошноту, иногда сопровождающуюся рвотой, и анорексию (см. таблицу) [27, 39, 46]. Перечисленные симптомы могут быть ошибочно интерпретированы как признаки язвенной болезни желудка и двенадцатиперст-

Клинические проявления ГД БК (адаптировано из [20])

Частые	Редкие
Боль в эпигастрии	Анемия
Тошнота/рвота	Изжога
Потеря массы тела	Диарея
Раннее насыщение	Каловая рвота
Анорексия	Рвота кровью
Вздутие живота	Мелена
Отрыжка	

ной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, или побочного действия лекарственной терапии [6, 20]. В ряде случаев при ГД БК могут возникать мелена и кровавая рвота, указывающие на развитие острого желудочно-кишечного кровотечения [27, 46].

Необходимо помнить, что у некоторых пациентов ГД БК может манифестировать с внекишечных проявлений, характерных для любой клинической формы БК. Как правило, это артрит или артралгия, увеит, первичный склерозирующий холангит, гангренозная пиодермия и в редких случаях остеопороз [35]. В этом случае постановка правильного диагноза представляется сложной задачей и его верификация может растянуться на неопределенный срок [17].

Наиболее частым осложнением ГД БК является обструкция привратника желудка (пилоростеноз), вызванная образованием стриктуры [20]. При этом клиническая картина будет характеризоваться выраженной и длительной болью в животе, ассоциированной с тошнотой и рвотой [6]. Кроме того, у пациентов с ГД БК нередко развиваются желудочно-кишечные свищи [38, 45]. Примерно у трети больных с этим типом свищей выявляется классическая клиническая триада: диарея, каловая рвота и потеря массы тела [36, 46]. В литературе также описаны случаи формирования желудочно-селезеночных, двенадцатиперстнотолстокишечных, двенадцатиперстнотолстокишечно-билиарных, двенадцатиперстнотолстокишечно-кожных и двенадцатиперстнотолстокишечно-панкреатических свищей [6, 13, 18, 39].

Диагностика

Диагностика ГД БК базируется на клинических, рентгенологических, эндоскопических и морфологических данных, а также на исключении других более распространенных патологий гастродуоденальной зоны.

Рентгенологические исследования при ГД БК обычно демонстрируют диагностические находки, схожие с дистальными формами БК [6, 20]:

- афтозные язвенные дефекты,
- утолщенные складки слизистой,
- узловатость слизистой оболочки,

- стеноз,
- гипоперистальтика,
- искажение анатомической картины.

Редким, но классическим рентгенографическим признаком ГД БК является воронкообразная деформация пораженного антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, известная в зарубежной литературе как симптом «бараньего рога» (пер. с англ. *ram's horn*) – см. рисунок [25, 45].

Эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с биопсией являются «золотым» стандартом при распознавании ГД БК и нередко имеют решающее значение в верификации данного диагноза [9, 17, 20, 27, 39].

Результаты эндоскопического исследования, как правило, заключаются в выявлении отечной и рыхлой слизистой с участками гиперемии, утолщенных складок и язвенных дефектов, как афтозных, так и линейных [6, 27, 45, 46]. Следует подчеркнуть, что в отличие от пептических язвенных дефектов язвы при ГД БК преимущественно линейные или серпигинозные, а не круглые и овальные [39]. В случае изолированного поражения желудка при БК изъязвления и эрозии наиболее часто локализируются в антральном и препилорическом отделах органа [17, 23].

Еще одним распространенным и характерным, хотя и не строго специфичным, эндоскопическим признаком поражения ЖКТ при БК является узелковая структура слизистой оболочки (симптом «булыжной мостовой»), характеризующаяся чередованием островков сохранившейся слизистой с глубокими линейными продольными и поперечными язвенными дефектами [17, 27, 45, 46].

Для исключения других патологий гастродуоденальной зоны рекомендуется проводить множественную биопсию из желудка и двенадцати-



Рентгенография желудка с двойным контрастированием у пациента с ГД БК: симптом «бараньего рога» (Изображение предоставлено с любезного разрешения профессора Марка Левайна (Marc S. Levine) из Отдела радиологии Госпиталя Пенсильванского университета США)

перстной кишки [20]. Однако стоит отметить, что результаты морфологического исследования биоптатов при ГД БК обычно носят неспецифический характер и могут сильно варьировать [17, 20, 27]. Так, неказеифицирующиеся гранулемы наблюдаются в 5–83% биопсий желудка и двенадцатиперстной кишки при БК [27, 46]. Подобные гранулемы могут обнаруживаться и при опухолях желудка, саркоидозе, туберкулезе, сифилисе, болезни Уиппла и многих других патологиях, ввиду чего гранулематозная гастропатия не является специфичной для ГД БК [10, 27, 45].

Нередко дополнительными гистологическими особенностями при ГД БК являются: отек слизистой оболочки, трансмуральное воспаление, крипт-абсцессы, лимфоидные агрегаты, аномальные ворсинки, признаки локального фиброза [10, 15].

При неспецифических результатах эндоскопии верхних отделов ЖКТ, а также данных гистологического исследования важную роль на пути верификации диагноза ГД БК может играть серологический анализ. В частности, недавние исследования позволили установить, что антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) могут быть использованы как дополнительный инструмент дифференциальной диагностики БК, в том числе ГД БК [17]. Действительно, ASCA обнаруживается у 55–60% больных БК и только у 5–10% пациентов с другими заболеваниями ЖКТ [17, 22, 26].

Лечение

На сегодняшний день не существует ни одного проспективного рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности какого-либо режима терапии при ГД БК. Таким образом, рекомендации по лечению рассматриваемой категории пациентов основаны на единичных неконтролируемых исследованиях и небольших сериях случаев эффективности терапии, описанных в литературе [4, 23, 41].

В соответствии с европейскими рекомендациями по лечению БК, разработанными *European Crohn's and Colitis Organisation* (ЕССО), при ГД БК наиболее успешной терапией может считаться назначение *ингибиторов протонной помпы* (ИПП), при необходимости в сочетании с системными кортикостероидами и азатиоприном/6-меркаптопурином [42].

Начальная фаза лечения активной ГД БК обычно включает ИПП и системные кортикостероиды [17, 23, 27, 31, 44]. Однако далеко не все исследования, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали индуцированную кортикостероидами ремиссию при активном течении заболевания [31, 33, 34, 44]. Иммуносупрессоры, такие как азатиоприн и 6-меркаптопурин, показали способность поддерживать индуцированную кортикостероидами ремиссию заболевания [21, 44]. Соединения на основе 5-аминосалициловой

кислоты обычно не эффективны при ГД БК, а иногда могут обострить симптоматику [43].

Согласно рекомендациям ЕССО, инфликсимаб целесообразно рассматривать как альтернативу при рефрактерности ГД БК к другим видам терапии [42]. В одной серии случаев инфликсимаб показал свою эффективность у 2 больных, не отвечавших на стандартную терапию, однако развитие рака легких у одного из них и хирургическое вмешательство у другого потребовали приостановить лечение [14]. Еще в одном, описанном в литературе клиническом наблюдении, несмотря на прием преднизолона и ИПП 2 раза в сутки, симптоматика продолжала прогрессировать, и только применение инфликсимаба привело к значительному улучшению в течение недели [12].

В единичных случаях сообщается также об эффективности флутиказона, адалимумаба и такролимуса в индукции ремиссии ГД БК у больных, не ответивших на терапию ИПП и иммуносупрессорами [16, 40, 43].

Треть пациентов с ГД БК не отвечают на медикаментозную терапию и нуждаются в хирургическом вмешательстве [20, 28]. Наиболее частыми показаниями к нему являются непроходимость двенадцатиперстной кишки и рефрактерная боль в животе язвенноподобного типа [46]. Дополнительные показания – массивное кровотечение из верхних отделов ЖКТ, стеноз привратника желудка и образование фистулы или абсцесса [4, 18, 32, 45].

До начала хирургического лечения все пациенты должны обязательно пройти рентгенологическое обследование, эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, а также колоноскопию для оценки распространенности БК и выявления ее осложнений, что позволит оптимально спланировать вид и объем оперативного вмешательства [20, 32, 37]. Рецидивы после хирургического лечения часты и нередко требуется повторная операция [34, 46].

Заключение

Несмотря на то, что ГД БК не относится к широко распространенным патологиям, знание о данной клинической форме важно для ее своевременного распознавания. Эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с биопсией являются «золотым» стандартом диагностики этого заболевания и, как правило, имеют решающее значение в верификации диагноза. Опираясь на единичные неконтролируемые исследования и небольшие серии наблюдений, сделан вывод, что наиболее успешной терапией при ГД БК может считаться назначение ингибиторов протонной помпы, при необходимости в сочетании с системными кортикостероидами и азатиоприном/6-меркаптопурином.

Список литературы

1. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008.
1. Vorob'yev G.I., Khalif I.L. Nonspecific inflammatory bowel diseases. M.: Miklosh, 2008.
2. Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(4):69-78.
2. Konovich Ye.A., Khalif I.L., Shapina M.V. Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(4):69-78.
3. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(6):66-82.
3. Guidelines of the Russian gastroenterological association on treatment of Crohn's disease in adults (a draft). Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(6):66-82.
4. Banerjee S., Peppercorn M.A. Inflammatory bowel disease. Medical therapy of specific clinical presentations. Gastroenterol Clin North Am 2002; 31:185-202.
5. Barrett J.C., Hansoul S., Nicolae D.L., et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. Nat Genet 2008; 40:955-62.
6. Burakoff R. Gastroduodenal Crohn's disease. In: Bayless T.M., Hanauer S.B., eds. Advanced therapy of inflammatory bowel disease. Hamilton, Ontario: BC Decker, 2001:421-3.
7. Burisch J., Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. Curr Opin Gastroenterol 2013; 29(4):357-62.
8. Cho J.H. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol 2008; 8(6):458-66.
9. Danzi J.T., Farmer R.G., Sullivan B.H.Jr., Rankin G.B. Endoscopic features of gastroduodenal Crohn's disease. Gastroenterology 1976; 70:9-13.
10. Fenoglio-Preiser C.M., Noffsinger A.E., Stemmermann O.N., et al. Gastrointestinal Pathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. The nonneoplastic stomach:153-236.
11. Fielding J.F., Toye D.K., Beton D.C., et al. Crohn's disease of the stomach and duodenum Gut 1970; 11:1001-6.
12. Firth M., Prather C. Unusual gastric Crohn's disease treated with infliximab - A case report. Am J Gastroenterol 2002; 97:190.
13. Gary E.R., Tremaine W.J., Banks P.M., Nagorney D.M. Isolated Crohn's disease of the stomach. Mayo Clin Proc 1989; 64:776-9.
14. Grübel P., Choi Y., Schneider D., et al. Severe isolated Crohn's-like disease of the gastroduodenal tract. Dig Dis Sci 2003; 48:1360-5.
15. Halme L., Karkkainen P., Rautelin H., et al. High frequency of helicobacter negative gastritis in patients with Crohn's disease. Gut 1996; 38:379-83.
16. Ibrahim S.H., Smyrk T.C., Faubion W.A. Treatment of isolated gastric Crohn's disease with inhaled corticosteroids. Case Rep Gastroenterol 2008; 2(3):363-8.
17. Ingle S.B., Hinge C.R., Dakhure S., Bhosale S.S. Isolated gastric Crohn's disease. World J Clin Cases 2013; 1(2):71-3.
18. Isaacs K.L. Upper gastrointestinal tract endoscopy in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc Clin North Am 2002; 12:451-62.
19. 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.
20. Kefalas C.H. Gastroduodenal Crohn's disease. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2003; 16(2):147-51.
21. Korelitz B.I., Adler D.J., Mendelsohn R.A., Sacknoff A.L. Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1993; 88:1198-205.
22. Kuna A.T. Serological markers of inflammatory bowel disease. Biochem Med (Zagreb) 2013; 23(1):28-42.
23. Lee E.L., Feldman M. Gastritis and gastropathies. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010:chap 51.
24. Lee Y.H., Song G.G. Pathway analysis of a genome-wide association study of ileal Crohn's disease. DNA Cell Biol 2012; 31(10):1549-54.
25. Levine M.S. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. Radiol Clin North Am 1987; 25:79-91.
26. Li X., Conklin L., Alex P. New serological biomarkers of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2008; 14(33):5115-24.
27. Loftus E.V.Jr. Upper gastrointestinal tract Crohn's disease. Clin Perspect Gastroenterol 2002; 5:188-91.
28. Marcello P.W., Schoetz D.J.Jr. Gastroduodenal Crohn's disease: Surgical management. In: Bayless T.M., Hanauer S.B., eds. Advanced therapy of inflammatory bowel disease. Hamilton, Ontario: BC Decker, 2001:461-3.
29. Marcuzzi A., Bianco A.M., Girardelli M., et al. Genetic and functional profiling of Crohn's disease: Autophagy mechanism and susceptibility to infectious diseases. Biomed Res Int 2013; 2013:ID297501.
30. Mardini H.E., Gregory K.J., Nasser M., et al. Gastroduodenal Crohn's disease is associated with NOD2/CARD15 gene polymorphisms, particularly L1007P homozygosity. Dig Dis Sci 2005; 50(12):2316-22.
31. Miehsler W., Puspok A., Oberhuber T., Vogelsang H. Impact of different therapeutic regimens on the outcome of patients with Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. Inflamm Bowel Dis 2001; 7:99-105.
32. Murray J.J., Schoetz D.J.Jr., Nugent F.W., et al. Surgical management of Crohn's disease involving the duodenum. Am J Surg 1984; 147:58-65.
33. Nugent F.W., Richmond M., Park S.K. Crohn's disease of the duodenum. Gut 1977; 18:115-20.
34. Nugent F.W., Roy M.A. Duodenal Crohn's disease: An analysis of 89 cases. Am J Gastroenterol 1989; 84:249-54.
35. Ott C., Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10(10):585-95.
36. Pichney L.S., Fantry G.T., Graham S.M. Gastrocolic and duodenocolic fistulas in Crohn's disease. J Clin Gastroenterol 1992; 15:205-11.
37. Reynolds H.L.Jr., Stellate T.A. Crohn's disease of the foregut. Surg Clin North Am 2001; 81:117-35.
38. Ruffolo C., Angriman I., Scarpa M., et al. A gastrocolic fistula in Crohn's disease. Dig Dis Sci 2005; 50(5):933-34.
39. Rutgeerts P., Onette E., Vantrappen G., et al. Crohn's disease of the stomach and duodenum: A clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. Endoscopy 1980; 12:288-94.
40. Sandborn W.J. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1997; 92:876-9.
41. Sands B.E., Siegel C.A. Crohn's disease. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010: chap 111.
42. Travis S.P., Stange E.F., Lemann M., et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. Gut 2006; 55 (Suppl. 1):16-35.
43. Tremaine W.J. Gastroduodenal Crohn's disease: Medical management. Inflamm. Bowel Dis 2003; 9(2):127-8.
44. Valori R.M., Cockel R. Omeprazole for duodenal ulceration in Crohn's disease. BMJ 1990; 300:438-9.
45. Van Hogezaand R.A., Witte A.M., Veenendaal R.A., et al. Proximal Crohn's disease: Review of the clinicopathologic features and therapy. Inflamm Bowel Dis 2001; 7:328-37.
46. Wagtmans M.J., Verspaget H.W., Lamers C.B., et al. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: A comparison with distal Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1997; 92:1467-71.