

# Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект)

## The Russian Gastroenterological Association guidelines for Crohn`s disease treatment in adults (the draft)

**К**линические рекомендации создаются с целью предоставления врачам информации относительно подходов к ведению определенных заболеваний, полученной при помощи анализа опубликованных результатов исследований, систематических обзоров и обзоров литературы, посвященных конкретной проблеме.

Существует несколько уровней доказательности исследований (от 3 до 5–7), обозначаемых римскими цифрами (чем меньше цифра, тем большую достоверность имеют данные исследования).

1. К категории I относятся хорошо разработанные крупные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования, данные мета-анализов нескольких рандомизированных контролируемых исследований или систематических обзоров.

2. К категории II принадлежат когортные исследования и исследования типа случай–контроль.

3. К категории III принято относить неконтролируемые исследования и соглашения специалистов.

В том случае если материалы оригинальных исследований рассмотрены, но статистически не объединены, обзор можно назвать систематическим.

В количественном систематическом обзоре, представляемом как мета-анализ, для объединения результатов двух или более исследований используются статистические методы.

Изложение материалов ряда исследований без точного описания методов отбора и синтеза данных называют обзором литературы.

Практические рекомендации по диагностике и лечению чаще всего опираются на результаты исследований и подразделяются на 3–5 уровней, которые принято обозначать латинскими буквами А, В, С, D, Е.

Рекомендации уровня А базируются на данных исследований, относимых к I категории доказательности, и следовательно, отличаются наиболее высоким уровнем достоверности.

Достоверность рекомендаций уровня В также довольно высока – при их формулировании используются результаты исследований II категории.

Рекомендации уровня С строятся на основании неконтролируемых исследований и согласительных решений специалистов (III категория доказательности) [106].

Врач, опираясь на теоретические знания, среди широкого диапазона диагностических и лечебных методик должен выбирать те, которые наилучшим образом подходят к конкретному пациенту и конкретной медицинской ситуации.

### Определение

*Болезнь Крона* (БК) – мультисистемное заболевание со специфической клинической картиной, характеризующееся фокальным, асимметричным, трансмуральным гранулематозным воспалением, которое поражает прежде всего *желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ); но может проявляться также системными и внекишечными осложнениями, такими как поражения суставов (артриты или артралгии), кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия), глаз (ирит, иридоциклит, увеит), слизистых оболочек (афтозный стоматит) [117].

### Эпидемиология

Частота возникновения (заболеваемость) и распространенность БК в настоящее время увеличиваются. В США эти показатели сходны с таковыми в других западных странах и составляют приблизительно 5/100 000 и 50/100 000

соответственно [77]. Распространенность БК в России не известна. Заболевание может возникать в любой возрастной группе, однако его начало чаще всего приходится на второе и третье десятилетия жизни.

### Этиология и патогенез

Согласно современной концепции, БК развивается под влиянием факторов окружающей среды у генетически предрасположенных лиц при взаимодействии иммунной системы хозяина и микрофлоры, обитающей в просвете кишки, проявляется неспособностью иммунной системы, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника, контролировать воспалительный процесс [112].

### Клинические симптомы

Неоднородность клинической картины, начало заболевания без явной клинической симптоматики, схожесть симптомов БК с проявлениями других воспалительных заболеваний кишечника и/или течение без желудочно-кишечных симптомов (например, только внекишечная симптоматика) могут затруднять установление диагноза БК [5]. К наиболее частым клиническим признакам обострений БК относятся диарея или запор, боль в животе, снижение массы тела, стул с кровью и лихорадка. [3, 92] Симптомы со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки, такие как боль в эпигастрии, тошнота и рвота, возникают примерно у 5% пациентов с БК [1]. Кроме того, при БК нередко отмечаются многочисленные симптомы, указывающие на поражение различных органов и систем. Эти симптомы могут быть отражением внекишечных проявлений (группа А), осложнений и последствий основного заболевания (группа В), результатом побочного действия лекарственных препаратов или проявлением случайно сочетающихся заболеваний (группа С).

Внекишечные симптомы (группа А) связаны с поражением кишечника и клинически манифестируют в соответствии со степенью активности процесса. К ним относятся изменения печени, кожи, суставов, глаз.

Внекишечные осложнения (группа В) обусловлены патофизиологическим изменением функций тонкой и толстой кишки (синдром мальабсорбции, желчнокаменная и мочекаменная болезнь).

Осложнения, не связанные с основным заболеванием, и сопутствующие заболевания составляют группу С (остеопороз, амилоидоз).

Хотя заболевание обычно начинается исподволь, БК может манифестировать фульминантным течением или развитием токсического мегаколона [131].

Существуют некоторые соответствия между типом и локализацией поражения кишки, с одной стороны, и клиническими проявлениями заболевания, с другой. Например, распространенный

еюноилеит часто осложняется множественными стенозами, формированием избыточного бактериального роста и нарушением всасывания в кишке [25]. У пациентов с БК, ограниченной толстой кишкой, обычно возникают ректальные кровотечения, перианальные осложнения и внекишечные симптомы, затрагивающие кожу и суставы [67]. Течение заболевания с быстрым развитием илеита может напоминать острый аппендицит.

Однако даже самые последние классификации, которые учитывают возраст пациента на момент установления диагноза, локализацию процесса, течение заболевания, не могут точно прогнозировать его исход [46].

### Классификация

Клиническое течение БК, несмотря на многообразную клиническую симптоматику, имеет ряд особенностей и закономерностей, зависящих от морфологической картины, глубины поражения кишечной стенки, локализации очага поражения и активности воспалительного процесса.

У части пациентов, страдающих БК, наблюдается развитие фистул и свищей, протекающих с присоединением вторичной инфекции и формированием абсцессов или перитонита, а при нахождении свища в дистальных отделах толстой кишки или прямой кишке возможно развитие перианальных осложнений. При этом у другой группы пациентов в исходе воспалительных стриктур формируются участки стеноза кишечника с симптомами частичной кишечной непроходимости. В то же время у третьей категории больных БК ни пенетраций кишечника с образованием фистул и свищей, ни стенозов не возникает. Причем клинические формы заболевания достаточно редко переходят одна в другую, т. е. после устранения фистул впоследствии не развиваются кишечные стриктуры. По-видимому, это обусловлено не только клиническими, но и патогенетическими особенностями развития БК.

Таким образом, различия в течении заболевания позволили выделить следующие формы БК: фистулизирующую (пенетрирующую) с формированием свищей и фистул, стенозирующую (формирование стеноза участка кишечника) и нестенозирующую/нефистулизирующую форму.

На Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Вене (1998) была утверждена классификация БК, в которой были отражены такие аспекты, как возраст больного, расположение очага поражения и клиническое течение болезни (наличие стенозов, свищей). Однако в данной классификации не предусматривалась возможность комбинированной локализации воспалительного процесса, кроме того, практически не было упоминания о перианальных поражениях, которые обычно трудно поддаются лечению, доставляют макси-

Таблица 1

## Монреальская классификация БК

Возраст манифестации заболевания	Локализация	Течение
<16 лет (A1) 17–40 лет (A2) >40 лет (A3)	Илеит (L1) Колит (L2) Илеоколит (L3)  *Изолированное поражение верхних отделов ЖКТ (L4)	Не стенозирующее, не пенетрирующее (B1) Стенозирующее (B2) Пенетрирующее (B3) + «р» при наличии периаанального поражения

\*Возможно добавление модификатора L4 к L1–3 при наличии сопутствующего поражения верхних отделов ЖКТ.

мальные неудобства пациентам и значительно снижают качество жизни больных.

Поэтому на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Монреале (2005) были внесены изменения и принята новая классификация, согласно которой пациенты, страдающие БК, с учетом сроков установления диагноза подразделяются на три группы: до 16 лет (A1), от 17 до 40 лет (A2) и старше 40 лет (A3).

По локализации воспалительного процесса у больных БК выделяют: терминальный илеит (L1), изолированное поражение толстой кишки (L2), комбинированное поражение толстой и тонкой кишки (L3) и поражение верхних отделов ЖКТ (L4). В дополнение к Венской классификации в новой версии возможна диагностика сочетанных локализаций БК, например поражение верхних отделов ЖКТ с терминальным илеитом – L1 + L4, колитом – L2 + L4 и комбинированным поражением тонкой и толстой кишки – L3 + L4. В Монреальской классификации сохраняются указания на особенности течения и клинические проявления БК – нестенозирующее и непенетрирующее течение (B1), стенозирующее (B2) и пенетрирующее (B3). Помимо этого, в данный фрагмент классификации введена оценка периаанальных изменений (р), что дает возможность отразить их наличие в диагнозе каждой клинической формы заболевания – например: V1p, V2p, V3p. Согласно предлагаемой классификации, клинический диагноз устанавливается с учетом более тяжелых клинических проявлений от V1 до V3p (табл. 1).

Для определения степени тяжести заболевания (понятие «тяжесть заболевания» в русскоязычной литературе соответствует понятию «активность» в англоязычной) не утратил своего значения расчет *индекса активности болезни Крона* (ИАБК) по Бесту, предложенный еще в 1976 г. [12]. Индекс основывается главным образом на анализе субъективных симптомов и зависит от характеристики жалоб самим пациентом и их оценки лечащим врачом. При этом лабораторные показатели (за исключением гематокрита) не учитываются. Расчет индекса предполагает готовность больных к сотруд-

ничеству, поскольку они должны ежедневно регистрировать в дневнике свои субъективные жалобы. Суммирование отдельных факторов, определявшихся в течение недели, дает возможность рассчитать показатель индекса, характеризующий степень тяжести БК. Индекс ниже 150 свидетельствует о ремиссии заболевания, выше 150 об активном течении, больше 450 об очень тяжелом обострении. (табл. 2). Данный индекс может служить для объективизации эффективности лекарственной терапии при проведении контролируемых исследований.

В настоящее время для *установления* степени тяжести (активности) БК помимо критериев, учитывающихся при определении ИАБК, принято оценивать уровень *C-реактивного белка* (СРБ), что нашло отражение в консенсусе ЕССО (European Crohn's and Colitis Organization). В соответствии с консенсусом степень тяжести обострения определяется как ИАБК в сочетании со степенью повышения уровня СРБ.

### Естественное течение заболевания

БК характеризуется хроническим, рецидивирующим течением, при этом клиническая ремиссия в любой конкретный момент времени наблюдается приблизительно у половины пациентов [85].

В том случае если ремиссия продолжается на протяжении одного года, вероятность ее сохранения в следующий год составляет 80%.

Если в течение года заболевание находилось в активной фазе, возможность того, что в следующем году оно сохранит активность, составляет 70%; в этом же случае вероятность достижения ремиссии в последующие 3 года 50%.

В целом у 13% больных заболевание протекает без рецидивов, у 20% они возникают ежегодно и у 67% отмечается сочетание обострений и ремиссий в первые 8 лет после установления клинического диагноза. Менее чем у 5% пациентов ремиссий не наблюдается.

В среднем у среднестатистического пациента с БК 24% времени из общего периода заболевания занимает ремиссия – при отсутствии медикаментозного лечения, 41% – постхирургическая ремиссия при отсутствии последнего, 27% – меди-

Таблица 2

## Индекс активности болезни Крона по Бесту

Показатель	Значение	Коэффициент
Жидкий или кашицеобразный стул	Количество раз суммируется за последние 7 дней	2
Боль в животе	Суммируются показатели за последние 7 дней 0 – нет 1 – слабая 2 – средней интенсивности 3 – интенсивная	5
Общее самочувствие	Суммируются показатели за последние 7 дней 0 – хорошее 1 – относительно удовлетворительное 2 – плохое 3 – очень плохое 4 – невыносимое	7
Другие проявления (осложнения)	Суммируются показатели за последние 7 дней А. Артрит или артралгия Б. Кожа или поражения рта (эритема, стоматит, пиодермия) В. Ирит или увеит Г. Анальные трещины, свищи, периаанальные абсцессы Д. Другие внешние свищи Е. Лихорадка выше 37,5 °С	20
Применение симптоматических антидиарейных препаратов	0 – нет 1 – да	30
Резистентность мышечной стенки живота	0 – нет 2 – сомнительная 5 – отчетливая	10
Гематокрит	Показатель менее: 47 минус показатели гематокрита (у мужчин) 42 минус показатели гематокрита (у женщин)	6
Масса тела, кг	1 (масса тела/средняя масса тела) Избыточную массу тела необходимо вычесть, недостаточную массу тела прибавить	100

каментозное лечение только производными 5-аминосалициловой кислоты и лишь в 7% активность заболевания потребует назначения кортикостероидов или иммуномодуляторов [124]. Около 50% больных БК нуждается в хирургическом вмешательстве в первые 10 лет болезни и приблизительно у 70–80% оно может потребоваться в течение жизни, что зависит от локализации заболевания.

Общая смертность среди пациентов с БК несколько выше, чем в общей популяции, максимальная в первые два года после распознавания болезни и у лиц с поражением верхних отделов ЖКТ. БК чаще приводит к инвалидизации в сравнении с язвенным колитом (ЯК) – только 75% пациентов сохраняют полную трудоспособ-

ность в течение года после установления диагноза, а через 5–10 лет ее сохраняют 85% больных.

### Диагностика

#### Жалобы, анамнез жизни и заболевания, объективное обследование

- Должна быть получена подробная информация о частоте и консистенции стула, наличии ночной диареи, императивных позывов на дефекацию, примеси крови в кале; боли в животе, ее связи с дефекацией, повышении температуры тела, снижении массы тела и внекишечной симптоматике (поражение суставов, кожи и глаз).

- При сборе анамнеза заболевания необходимо уточнить связь возникновения симптомов с недавними путешествиями, приемом антибактериальных или нестероидных противовоспалительных препаратов, перенесенной кишечной инфекцией, сменой полового партнера, аппендэктомией.

- При сборе анамнеза жизни целесообразно выяснить наследственную отягощенность по *воспалительным заболеваниям кишечника* (ВЗК), наличие вредных привычек (курение).

- Физикальное обследование должно включать оценку общего самочувствия, измерение массы тела, роста, расчет индекса массы тела, определение частоты пульса, артериального давления, температуры, болезненности или пальпируемого образования в животе, напряжения мышц брюшной стенки, поражений перианальной области.

### Лабораторные исследования

- **Исследование крови:**

- клинический анализ;
- уровень электролитов;
- показатели функции печени – аспартат-аминотрансфераза, аланинаминотрансфераза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза;
- обмен железа;
- содержание витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты;
- концентрация сывороточного белка и альбумина;
- С-реактивный белок;
- группа крови, резус-фактор;
- исследование рANCA, ASCA (*выявляются у значительной части пациентов с ВЗК, однако доказательная база для рекомендации использования данных показателей с целью установления диагноза БК недостаточна*).

- **Общий анализ мочи**

- **Исследование кала:**

- копрологическое исследование;
- исследование фекального кальпротектина;
- микробиологическое исследование на наличие токсина *Clostridium difficile* (для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала [59, 87]), шигеллы, сальмонеллы, иерсинии, дизентерийной амебы, гельминтов, паразитов;
- исследование на цитомегаловирус показано в случае тяжелого или резистентного течения заболевания; реактивация этого вируса часто наблюдается у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию;
- у лиц, которые путешествовали за границей, возможно проведение дополнительных тестов.

- **Генетический анализ**

Несмотря на имеющиеся в настоящее время доказательства генетической природы заболевания, генетическое тестирование пациентов с БК

пока не применяется в качестве диагностического метода.

### Инструментальные методы исследования

- **Ультразвуковое исследование.** Классическим УЗ-признаком воспалительных изменений стенки кишечника, выявляемых при поперечном сечении, служит обнаружение конфигурации в виде кольца – так называемый симптом мишени. Этот феномен коррелирует с выраженностью изменений кишечной стенки. В продольном сечении наблюдается ее протяженное анэхогенное утолщение. Отмечается также сужение просвета пораженного участка кишки, ослабление или исчезновение его перистальтики. Метод УЗ-диагностики не несет лучевую нагрузку, не требует введения контрастного вещества, следовательно, безопасен у беременных, незаменим для исследования камней почек и желчного пузыря, наличие которых может быть осложнением БК, достаточно чувствителен для выявления абсцессов, особенно у худощавых пациентов [27].

- **Магнитно-резонансная томография (МРТ).** Данный метод может быть полезен для дифференцировки воспалительных и фиброзных стриктур. Характеризуется высокой чувствительностью для определения абсцессов, внутренних свищей и перианальных осложнений. МР-холангиопанкреатография – первоочередной метод исследования для диагностики склерозирующего холангита. МРТ не сопряжена с воздействием ионизирующего излучения, что весьма важно, учитывая возраст пациентов и необходимость многократной визуализации.

- **Компьютерная томография (КТ)** традиционно считается «золотым стандартом» выявления внекишечных проявлений заболевания, таких как абсцессы, флегмоны, увеличение лимфатических узлов. КТ дает возможность не только оценить толщину стенки пораженных участков кишечника, но и распознать осложнения (перфорацию, свищи) [4]. Информативность результатов КТ в значительной мере зависит от степени контрастирования просвета кишечника, поэтому исследование требует специальных методик для его проведения.

Необходимо учитывать, что при МРТ дифференцированность тканей несколько выше, однако преимуществом КТ над МРТ служит большая доступность, быстрое получение изображения (несколько секунд) и лучшее пространственное разрешение. Но при КТ велика лучевая нагрузка, что повышает риск развития злокачественных опухолей [49]. Более того, при многократных исследованиях кумулятивная лучевая нагрузка может быть очень значительной [26].

- **Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости.** Исследование проводится во всех случаях тяжелого обострения БК для



выявления свободного воздуха в брюшной полости как признака перфорации стенки кишки, распознавания токсического мегаколона, обнаружения кишечной непроходимости.

• **Рентгенологическое исследование толстой кишки** с двойным контрастированием и ирригоскопией. В процессе исследования оцениваются ширина просвета кишки, выраженность гаустрации, контуры кишечной стенки, а также изменения слизистой оболочки. Данный метод при оценке поражения слизистой оболочки, соответствующего узелковой лимфоидной гиперплазии, обладает чувствительностью, превосходящей другие визуализирующие исследования, хотя при установленном и/или более выраженном поражении КТ и МРТ могут быть не менее полезны. Следует учитывать также, что рентгенологическое исследование толстой кишки оказывает лучевое воздействие на пациента (приблизительно  $\frac{1}{2}$  от такового при КТ).

• **Эндоскопия.** Эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов ЖКТ проводится для подтверждения диагноза БК, оценки локализации и распространенности патологического процесса и получения образцов ткани для морфологического анализа с целью дифференциальной диагностики между ЯК и БК, выявления дисплазии или злокачественного образования [129]. Целесообразно также выполнение эндоскопического исследования хирургических анастомозов для оценки риска развития рецидива и эффективности послеоперационной терапии [105].

Следует, однако, учитывать, что после лечения стероидами не отмечается четкой корреляции между состоянием слизистой оболочки кишки и уменьшением клинических симптомов заболевания [84], в то время как при назначении моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) облегчение клинической симптоматики чаще происходит параллельно с заживлением слизистой [97]. Эндоскопическое исследование может выполняться и с лечебными целями. В частности, согласно данным, приведенным в недавно опубликованном систематическом обзоре, эндоскопическая баллонная дилатация эффективна у пациентов с короткими (менее 1 см) постхирургическими анастомотическими стриктурами [56].

• **Видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ).** При проведении данного исследования возможно выявление небольших очагов поражения тонкой кишки, которые не были диагностированы, например, при рентгенологическом исследовании или КТ [33]. Тем не менее, существует риск обструкции просвета тонкой кишки видеокапсулой в месте стриктуры, что может потребовать хирургического вмешательства. Задержка капсулы в кишечнике наблюдается у 13% пациентов с БК [17]. В настоящее время у больных БК до проведения ВКЭ рекомендуется выпол-

нить рентгенологические исследования (пассаж бария по кишечнику, КТ-энтерография) или МР-энтерографию для оценки наличия стриктур тонкой кишки [127, 128].

## Лечение

### Требования к лечению

БК — это хроническое воспалительное заболевание, которое не подлежит полному излечению при применении как терапевтических, так и хирургических методов. Цель терапии — достижение и сохранение ремиссии, а также улучшение качества жизни пациентов [74]. Современные требования к лечению включают также достижение и сохранение заживления слизистой оболочки кишечника (в том числе по данным гистологического исследования) [47, 105].

### Общая информация

Терапевтический подход зависит от локализации заболевания, тяжести его течения и наличия осложнений. Однако следует отметить, что локализация поражения учитывается только при назначении таргетных препаратов, таких, например, как сульфасалазин, месалазин и покрытый кишечнорастворимой оболочкой будесонид. Считается, что все остальные препараты (кортикостероиды, меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол) для лечения БК действуют на протяжении всего ЖКТ.

Клинический ответ необходимо оценивать в течение нескольких недель, а контроль нежелательных явлений проводить в ходе всего периода терапии. При обострениях заболевания лечение должно продолжаться до достижения клинической ремиссии или установления его неэффективности. В целом улучшение обычно наступает в течение 2–4 нед, в то время как ремиссия через 12–16 нед. После достижения ремиссии пациентам должна быть подобрана поддерживающая терапия. При сохранении симптомов требуется альтернативное лечение.

Хирургические вмешательства показаны при неопластических/пренеопластических поражениях, обструктивных стенозах, гнойных осложнениях или в случае резистентности заболевания к медикаментозному лечению.

Не следует применять наркотические анальгетики, за исключением послеоперационного периода, поскольку, учитывая хроническое течение БК, возможно развитие привыкания и зависимости [24, 31].

### Легкое обострение (низкая активность заболевания)

• **Месалазин.** В клинической практике при поражении подвздошной кишки, сочетанном поражении подвздошной и толстой кишки или изолированном поражении толстой кишки обычно назначается месалазин 3,2–4 г/сут (уровень доказательности С) либо при вовлеченности в процесс подвздошной и толстой кишки или поражении только толстой кишки – сульфасалазин в дозе 3–6 г/сут (уровень доказательности А).

Несмотря на достаточно широкое пероральное применение месалазина, результаты исследований свидетельствуют о том, что в сравнении с плацебо этот препарат обладает минимальными преимуществами (уровень доказательности А) и значительно менее эффективен, чем будесонид или традиционные кортикостероиды (уровень доказательности А). Мета-анализ 3 крупных исследований, посвященных изучению эффективности месалазина в дозе 4 г/сут, продемонстрировал статистически достоверное ( $p=0,04$ ) его превосходство в сравнении с плацебо, которое, однако, не имело существенного значения в клинической практике, так как различие ИАБК в группах пациентов, получавших месалазин и плацебо, составило всего 18 баллов [54]. Таким образом, убедительных доказательств применения препаратов 5-АСК в качестве терапии первой линии не получено.

• **Будесонид.** Будесонид в дозе 9 мг/сут с контролируемым высвобождением в подвздошной кишке более эффективен для лечения пациентов с поражением подвздошной кишки и/или восходящей ободочной кишки (уровень доказательности А) по сравнению с месалазином в дозе 4 г/сут [135] и плацебо [90]. Эффективность препарата сходна с таковой у традиционных пероральных кортикостероидов [64], причем сочетание эффективности и безопасности у будесонида оказалось наиболее оптимальным. По этой причине будесонид рекомендован в качестве первой линии терапии у пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести БК (низкой активностью процесса), локализация поражения у которых ограничена подвздошной и/или восходящей ободочной кишкой [73].

• **Метронидазол.** Метронидазол в дозе 10–20 мг/кг/сут может применяться в случае неэффективности сульфасалазина (уровень доказательности С). Однако в литературе не приводятся данные относительно эффективности препарата при длительном применении, в то время как при его назначении более чем на 6 мес увеличивается риск развития периферической нейропатии [78].

• **Ципрофлоксацин.** Предположительно ципрофлоксацин в лечении незначительно выра-

женных обострений заболевания по эффективности сравним с месалазином и стероидами, но результаты плацебоконтролируемых исследований не приводятся [73].

• **Рифаксимин.** В открытом неконтролируемом исследовании показано, что прием рифаксимины в дозе 200 мг 3 раза в сутки на протяжении 16 нед уменьшает выраженность симптомов БК у пациентов с низкой активностью заболевания [122], однако в небольшом многоцентровом, плацебоконтролируемом исследовании продолжительностью 12 нед не было продемонстрировано преимуществ препарата, назначаемого в дозе 800 мг/сут, по сравнению с плацебо [93].

Таким образом, несмотря на то что антибиотики широко применяются в клинической практике для лечения БК (см. раздел о перианальных осложнениях), убедительных данных относительно их эффективности при низкой активности заболевания не получено.

• **Противотуберкулезные препараты.** Противотуберкулезные препараты при БК неэффективны как для достижения ремиссии, так и в качестве поддерживающей терапии (уровень доказательности А) [13, 121].

• **Лечение при поражении верхних отделов ЖКТ.** Из-за относительно низкой частоты БК с изолированным поражением пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки или тощей кишки контролируемые клинические исследования для определения соответствующих терапевтических рекомендаций практически отсутствуют. В неконтролируемых исследованиях показано уменьшение клинических проявлений заболевания при назначении ингибиторов протонной помпы [138]. По этой же причине отсутствует доказательная база по лечению еноуилеита, который часто осложняется мультифокальными стриктурами, формированием синдрома избыточного бактериального роста и нарушениями трофологического статуса [44, 57].

### Умеренно выраженное обострение (умеренная активность заболевания)

• **Кортикостероиды.** У пациентов с умеренной степенью активности заболевания эффективно назначение преднизолона в дозе 40–60 мг/сут (обычно на 7–28 дней) до купирования симптомов и восстановления массы тела (уровень доказательности А).

Согласно результатам, полученным в нескольких плацебоконтролируемых исследованиях, при применении преднизолона в дозе 0,5–0,75 мг/кг (или 40 мг) в сутки на протяжении 8–17 нед клинической ремиссии удалось достичь у 50–70% больных [101, 130]. При назначении более высоких доз преднизолона (1 мг/кг) или метилпреднизолона (1 мг/кг) частота достижения ремиссии

оказалась несколько выше и составила 80–90% [80, 84].

Единых рекомендаций относительно сроков и темпов снижения дозы кортикостероидных препаратов после достижения ремиссии нет [137]. После наступления стойкого клинического улучшения общепринятым считается снижение дозы препарата на 5–10 мг/нед до 20 мг/сут и затем на 2,5–5 мг еженедельно с 20 мг до прекращения терапии.

Учитывая значимое повышение риска развития остеопороза при применении традиционных глюкокортикостероидов для лечения БК, целесообразно проведение денситометрии, прием препаратов кальция и витамина D, а также рассмотрение вопроса о назначении бисфосфонатов после начала лечения [2, 72].

Более 50% пациентов [36], которым были назначены кортикостероиды, в последующем становятся или «стероидозависимыми» (*стероидозависимость – невозможность уменьшить дозу кортикостероидов ниже дозы, эквивалентной 10 мг преднизолона в сутки в течение 3 мес от начала лечения, либо обострение заболевания в течение 3 мес после прекращения терапии стероидами*) [28], или «стероидорезистентными» (*стероидорезистентность – сохранение активности заболевания при приеме преднизолона в дозе 0,75 мг/кг/сут на протяжении 4 нед*) [28], особенно курильщики и пациенты с поражением толстой кишки [43].

• **Азатиоприн и 6-меркаптопурин.** Назначаются для поддержания ремиссии, достигнутой при применении стероидов (уровень доказательности А). Доказанным считается положительный эффект от добавления азатиоприна и 6-меркаптопурина к лечению кортикостероидами (число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения ремиссии у одного больного, number needed to treat – NNT = 5) [91, 114].

Специальных исследований для определения оптимальной эффективной дозы азатиоприна или 6-мераптопурина не проводилось. В клинических исследованиях применялись дозы азатиоприна 2,0–3,0 мг/кг/сут и 6-меркаптопурина 1,0–1,5 мг/кг/сут [72]. Генетический полиморфизм *тиопурин-метилтрансферазы* (ТПМТ), основного фермента, осуществляющего метаболизм азатиоприна/6-меркаптопурина, диктует необходимость подбирать дозу данных препаратов в соответствии с уровнем их метаболитов (6-тиогуанин-нуклеотидов) в сыворотке крови [72, 88]. Исследование 6-тиогуанин-нуклеотидов может быть полезным для определения эффективности лечения, риска повышения уровня ферментов печени (обычно наблюдается при высоких концентрациях ТПМТ и усиленном метаболизме 6-метилмеркаптопурина [30]), опасности развития лейкопении или для оценки комплаентности

пациента [88]. Однако в настоящее время еще недостаточно данных для того, чтобы внедрить указанную методику в рутинную практику.

В нескольких ретроспективных исследованиях оценивалась важность измерения уровня 6-тиогуанин-нуклеотида и 6-метилмеркаптопурина для прогнозирования положительных и отрицательных результатов лечения [7, 96]. Ретроспективный анализ показал, что оптимальная концентрация 6-тиогуанин-нуклеотидов составляет 250–400 пмоль/ $8 \times 10^8$  эритроцитов. Вероятнее всего, в будущем измерение ТПМТ и выбор дозы в соответствии с функциональной ферментной активностью окажется наиболее приемлемым [29].

Для получения оптимального эффекта лечение тиопуринами может занять более 4 мес (после достижения целевой дозы) [114]. Проведение развернутого анализа крови и исследование уровня трансаминаз сначала каждые 1–2 недели, затем как минимум каждые 3 месяца показано для своевременного выявления подавления функции костного мозга и оценки состояния функции печени [72].

• **Метотрексат.** Парентеральное введение метотрексата, 25 мг подкожно или внутримышечно 1 раз в неделю, эффективно для достижения ремиссии и снижения дозы стероидов у стероидорезистентных или стероидозависимых пациентов с БК (уровень доказательности В) [39]. Меньшие дозы неэффективны [9]. До назначения лечения всем больным целесообразно проводить рентгенографию органов грудной клетки исходно, в дальнейшем регулярно выполнять клинический анализ крови и анализ функции печени [72, 137].

При применении метотрексата возможно развитие осложнений, таких как подавление функции костного мозга, тошнота, рвота, фиброз печени и, редко, экзогенный аллергический альвеолит. Наиболее серьезное осложнение длительной терапии – фиброз печени. К факторам риска гепатотоксичности относят ожирение, сахарный диабет, чрезмерное или длительное употребление алкоголя, исходное повышение показателей функции печени, превышение кумулятивной дозы метотрексата 1,5 г и превышение суточных доз [140].

До назначения препарата показано проведение биопсии у пациентов с изначально измененными показателями функции печени, при наличии одного или более факторов риска гепатотоксичности и подозрении на хроническое заболевание печени. Необходимость повторной биопсии после достижения кумулятивной дозы метотрексата 1,5 г не оценивалась в контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов, страдающих ВЗК, так как риск гепатотоксичности препарата у больных без факторов риска



низок [133]. Однако повторное проведение биопсии целесообразно, если в течение 1 года (каждые 4–8 недель) в большинстве анализов отмечалось повышение активности печеночных трансаминаз или снижение содержания сывороточного альбумина. Более того, при повышении уровня АсАТ рекомендуется снижение дозы метотрексата. В случае обнаружения умеренного или тяжелого фиброза, а также цирроза печени показана отмена препарата.

• **Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли.** Инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб пегол эффективны у больных с умеренной и высокой степенью активности БК, у которых не удалось достичь ремиссии несмотря на полную и адекватную терапию кортикостероидами, иммунодепрессантами, антибиотиками, аминосалицилатами (уровень доказательности А) [6, 72, 104, 137]. Данные препараты могут применяться в качестве альтернативы стероидной терапии у отдельных пациентов, которым противопоказаны кортикостероиды (уровень доказательности В).

*Инфликсимаб* в сочетании с азатиоприном более эффективен, чем азатиоприн, при лечении больных с умеренно выраженным обострением БК, у которых первая линия терапии месалазином и/или кортикостероидами оказалась неэффективной (уровень доказательности А) и которые ранее не получали иммуносупрессивные или биологические препараты [69, 115]. Несмотря на то, что однократная инфузия инфликсимаба в дозе 5 мг/кг эффективна для облегчения симптомов заболевания в течение 4 нед [132], в ряде исследований было показано, что его введение в дозе 5 мг/кг на 0, 2 и 6-й неделях с последующим назначением поддерживающей терапии достоверно превосходит эпизодическое введение препарата [97].

Так как инфликсимаб может вызывать реакцию туберкулезного процесса, до начала лечения следует оценить возможность наличия туберкулеза, провести туберкулиновую пробу и выполнить рентгенографию органов грудной клетки [65]. При применении антител к ФНО повышается также риск инфекционных осложнений.

Инфликсимаб обычно хорошо переносится, однако его введение может сопровождаться инфузионными реакциями немедленного или замедленного типа (сывороточноподобный синдром). Острые инфузионные реакции (головная боль, головокружение, тошнота, покраснение в месте инъекции, озноб, боль в грудной клетке, кашель, одышка, зуд) обычно развиваются в течение 1–2 ч после введения. При развитии подобных реакций необходимо замедление или прекращение инфузии и введение ацетаминофена (парацетамола) в дозе 1000 мг внутрь и дифенгидрамина (димедрола) 50 мг внутрь или вну-

тривенно. Иногда практикуется предварительное введение парацетамола, кортикостероидов и/или димедрола, хотя такой подход может быть не оправдан у пациентов, у которых ранее не было инфузионных реакций. Инфузионные реакции замедленного типа развиваются в течение 3–14 дней после введения инфликсимаба, при этом наблюдается появление сывороточноподобного синдрома (миалгия, артралгия, лихорадка, сыпь, дисфагия, крапивница, головная боль). Эти симптомы обычно прекращаются самостоятельно или после краткосрочного введения кортикостероидов [16, 98]. Первичный риск реакций немедленного и замедленного типа при применении инфликсимаба неизвестен.

К другим нежелательными реакциям относится появление *антител к инфликсимабу* – АТ1 (ранее назывались антихимерными антителами) и антител к двуспиральной ДНК [10, 103], однако развитие развернутого заболевания (т. е. лекарственной волчанки) маловероятно; ни у одного пациента не было зарегистрировано поражения почек или центральной нервной системы [86]. Появление АТ1 коррелирует с повышенным риском инфузионных реакций и укорочением периода терапевтического ответа [11]. Применение инфликсимаба по указанной выше схеме (0, 2, 6-я недели с последующей поддерживающей терапией, как и сопутствующая иммуносупрессивная терапия [55] или премедикация кортикостероидами [35, 98], снижают риск формирования АТ1 (и инфузионных реакций).

*Адалимумаб* и *цертолизумаб пегол* также эффективны для лечения БК. Адалимумаб (моноклональные антитела к ФНО, полностью идентичные человеческим) одобрен для подкожного введения более чем в 80 странах мира, в том числе в США, странах Европейского Союза и России, при умеренно выраженном и тяжелом обострении заболевания. Препарат эффективен как у пациентов, которые ранее не получали биологические препараты, так и у тех, у кого клинический ответ к инфликсимабу был утерян либо к нему выявлена непереносимость [113].

По данным клинических исследований, применение адалимумаба более эффективно у больных без предшествующего опыта лечения инфликсимабом. Оптимальная начальная доза составляет 160 мг с последующим введением 80 мг через 2 нед [53]. Поддерживающие инфузии подкожно (40 мг каждые 2 недели) у пациентов, у которых первое введение препарата было эффективным, увеличивают длительность ремиссии [20, 110]. У некоторых больных для поддержания ремиссии возможно повышение дозы до 40 мг 1 раз в неделю.

Разрешенный к применению лишь в США, Швейцарии и России, цертолизумаб пегол в дозе 400 мг, вводимый подкожно, также эффективен для достижения и поддержания ремиссии [89, 119].

Для адалимумаба и цертолизумаба пегола типичны те же нежелательные явления, что и для инфликсимаба, в частности инфекционного характера. В связи с тем что препараты вводятся подкожно, инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности замедленного типа не характерны, но встречаются наблюдения местных реакций в месте инъекции.

• **Энтеральное питание.** Для обоснования возможной терапевтической эффективности диетического питания приводятся следующие доводы: снижается функциональная нагрузка на пораженные дистальные отделы кишечника, поскольку при применении диет процессы всасывания происходят уже в проксимальных отделах ЖКТ; устранение антигенов из просвета кишечника оказывает благоприятное влияние на течение болезни; оба названных механизма, возможно, приводят к уменьшению проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки. Однако у пациентов с умеренно выраженным обострением БК энтеральное питание менее эффективно, чем назначение кортикостероидов (уровень доказательности А), но позволяет избежать нежелательных явлений, характерных для этой группы препаратов [142].

Плацебоконтролируемые исследования нутриционной терапии при БК не проводились. Различий в эффективности между низкомолекулярными (олигопептидными) или высокомолекулярными (содержащими неизмененные белки, жиры и углеводы) диетами не выявлено [142].

В настоящее время энтеральные диеты применяются в качестве адьювантной терапии для устранения дефицита массы тела и отставания в росте (у детей).

### **Тяжелое/фульминантное течение (высокая активность заболевания)**

В основе ведения пациентов с тяжелым течением БК (в связи с тяжестью и неоднородностью клинической картины, а также высоким риском развития осложнений) лежит скорее практический опыт, нежели результаты контролируемых исследований.

• **Кортикостероиды.** Парентеральное введение кортикостероидов показано данной категории пациентов [66]. Клинические исследования для определения оптимальной дозы и схемы применения не проводились, однако большинство клиницистов назначают парентеральные кортикостероиды в количестве, эквивалентном 40–60 мг преднизолона, разделенными дозами или в виде непрерывной инфузии.

• **Метотрексат.** Еженедельное парентеральное введение 25 мг препарата (подкожное или внутримышечное) у лиц с высокой активностью заболевания приводило к значительному положительному клиническому эффекту [5].

• **Циклоспорин, такролимус.** Во Втором Европейском Консенсусе по диагностике и лечению БК ингибиторам кальциневрина (циклоспорин А, такролимус) отводится ограниченная роль при лечении рассматриваемого заболевания [28, 82].

• **Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли.** Инфликсимаб и адалимумаб могут быть назначены при неэффективности или непереносимости кортикостероидов в режиме монотерапии или в комбинации с иммуносупрессорами (азатиоприн, 6-меркаптопурин) [28]. В ряде случаев при среднетяжелом и тяжелом обострении БК антицитокиновые препараты могут использоваться в качестве терапии первой линии.

• **Азатиоприн, 6-меркаптопурин.** После достижения ремиссии при лечении парентеральными кортикостероидами, циклоспорином или такролимусом показаны постепенный перевод пациента на эквивалентные пероральные дозы данных препаратов или их отмена с назначением поддерживающей терапии 6-меркаптопурин или азатиоприном [7].

• **Нутритивная поддержка.** Рекомендуется в виде элементной диеты или парентерального усиленного питания больным, которые не способны принимать достаточное количество пищи (уровень доказательности С). Пациентам с обезвоживанием показано дополнительное введение жидкости и электролитов. При анемии и активном кровотечении – переливание крови.

• **Хирургическое вмешательство.** Неэффективность терапии или ухудшение симптоматики служит основанием для неотложного хирургического вмешательства.

### **БК с фистулизирующим течением и перианальными осложнениями**

• **Антибактериальные препараты.** При перианальных осложнениях без нагноения эффективным обычно оказывается назначение метронидазола как в виде монотерапии (20 мг/кг/сут) [60], так и в сочетании с ципрофлоксацином [55]. Безопасность длительного лечения антибиотиками не установлена. Известно, однако, что у пациентов, длительное время получающих метронидазол (более 6 мес), возможно развитие периферической нейропатии. Согласно результатам отдельных исследований, такие антибиотики, как амоксициллин/клавулановая кислота, триметоприм/сульфаметоксазол, левофлоксацин, миноциклин и тетрациклин [58, 59], также применялись у данной категории пациентов (уровень доказательности С).

• **Циклоспорин, такролимус.** Сведений, полученных на основании проведения контролируемых исследований относительно эффективности указанных препаратов для лечения перианальных осложнений, недостаточно [32, 41].

• **Азатиоприн, 6-меркаптопурин.** Применение азатиоприна и 6-меркаптопурина способствовало закрытию свищей в 50% случаев, но после отмены препаратов часто возникали рецидивы. Однако в ряде исследований [105, 107] установлено, что назначение 6-меркаптопурина может привести к длительному улучшению (уровень доказательности С).

• **Метотрексат.** Данных в отношении применения метотрексата для лечения перианальных осложнений также недостаточно. В нескольких исследованиях имеются указания относительно эффективности препарата в лечении перианальных свищей (уровень доказательности С) [79].

• **Инфликсимаб.** Введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг (на 0, 2 и 6-й неделях) приводит к закрытию свищей в течение 4 нед более чем у половины пациентов с предшествующей неэффективностью антибиотиков, кортикостероидов и иммуномодуляторов [94]. Эффект инфликсимаба сохраняется при назначении поддерживающей терапии в дозе 5 мг/кг каждые 8 недель в среднем на протяжении 40 нед. При этом более чем у трети больных достигнуто полное закрытие свищей (уровень доказательности А) [116].

• **Адалимумаб.** В исследовании CHARM подтверждается эффективность данного препарата у больных с фистулизирующим течением БК в сравнении с плацебо [20]. На 26-й неделе у 30% больных в группе лечения адалимумабом отмечено полное заживление фистул по сравнению с 13% больных в группе плацебо ( $p < 0,05$ ), на 56-й неделе — соответственно у 33 и 13% ( $p < 0,05$ ).

• **Хирургическое дренирование.** Проводится при перианальном/периректальном абсцессе (уровень доказательности С).

### Поддерживающая терапия

• **Сульфасалазин, месалазин.** Эффективность этих препаратов для поддержания ремиссии после ее достижения на фоне медикаментозной терапии не доказана (уровень доказательности А) ни в ранних исследованиях сульфасалазина [80, 130], ни в последующих исследованиях месалазина [8]. В одном из исследований, выполненном в 90-х годах [34], продемонстрирована эффективность месалазина в дозе более 3 г/сут после проведения тонко-толстокишечной резекции для снижения вероятности развития рецидива заболевания (уровень доказательности С). В другом исследовании также было отмечено снижение риска послеоперационного рецидива в течение 3 лет при назначении месалазина в аналогичной дозе [14]. Вместе с тем результаты последних контролируемых исследований не столь убедительны [51, 76]. В целом, по мнению Консенсуса ЕССО и Североамериканской педиатрической группы (North American Pediatric Workshop), замедление развития/профилактика послеоперационного рецидива при применении

месалазина наблюдается приблизительно у 1 пациента из 10 (NNT=10) [15, 81].

• **Системные кортикостероиды.** Традиционные кортикостероиды не должны применяться в качестве поддерживающей терапии для профилактики рецидива БК (уровень доказательности А) [5, 73].

• **Будесонид.** Назначение будесонида в дозе 6 мг/сут дает возможность отменить системные стероиды у стероидозависимых пациентов с поражением подвздошной и/или восходящей ободочной кишки и снижает риск развития рецидива заболевания при поражении подвздошной и/или восходящей ободочной кишки, но не более чем на 6 мес (уровень доказательности А) [23, 42, 48, 52, 75, 111, 125]. Будесонид в дозе 6 мг/сут не эффективен для поддержания ремиссии после выполнения тонко-толстокишечной резекции (уровень доказательности В).

• **Азатиоприн, 6-меркаптопурин.** Назначение азатиоприна и 6-меркаптопурина позволяет снизить дозу кортикостероидов и сохранять ремиссию после их отмены [91]. Применение азатиоприна предотвращает риск возникновения рецидива у пациентов, леченных инфликсимабом и не получавших ранее стероиды. Показано также назначение азатиоприна/меркаптопурина (уровень доказательности В) для поддержания ремиссии после проведения тонко-толстокишечной резекции. Оптимальная доза препаратов для поддержания ремиссии пока не определена, однако результатами клинических исследований подтверждено, что азатиоприн в дозе 2,0–2,5 мг/кг и 6-меркаптопурин в дозе 1,5 мг/кг способны поддерживать ремиссию заболевания в течение, по меньшей мере, 4 лет [68].

В начале терапии и при длительном назначении препаратов не реже одного раза в 3 мес необходимо проводить общий анализ крови в связи с опасностью развития отсроченного подавления функции костного мозга (лейкопении и тромбоцитопении) [19, 22]. Приблизительно у 3–15% пациентов развивается панкреатит (обычно в течение нескольких недель после начала лечения) и рецидивирует после повторного назначения как азатиоприна, так и меркаптопурина [72]. Не вполне изученной остается вероятность развития лимфом на фоне приема препаратов, но все чаще появляются сообщения о том, что риск развития лимфомы на фоне терапии тиопуринами ассоциирован с инфицированием вирусом Эпштейна–Барра [63, 126]. Если не учитывать возможность развития лимфомы, то иных новообразований при применении пуриновых аналогов при лечении ВЗК не отмечалось [21, 61].

Таким образом, принято считать, что преимущества данной группы препаратов, по всей вероятности, компенсируют риск, обусловленный их назначением (уровень доказательности В) [71].

В отношении определения данных риск/польза, касающихся применения азатиоприна и/или 6-меркаптопурина для профилактики послеоперационных рецидивов, требуются дополнительные исследования [109].

• **Метотрексат** эффективен для поддержания ремиссии у пациентов, леченных кортикостероидами. Доказано также, что метотрексат при еженедельном внутримышечном введении в дозе 15 мг поддерживает ремиссию, индуцированную еженедельным введением 25 мг препарата [38]. Однако оптимальная схема назначения метотрексата для поддержания ремиссии не разработана (уровень доказательности В) [18, 70].

• **Инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол.** Инфузии инфликсимаба эффективны для поддержания ремиссии при всех формах БК [50, 120]. В последних исследованиях показана эффективность инфликсимаба для профилактики послеоперационных клинических и эндоскопических рецидивов после выполнения илеоцекальной резекции [45, 95]. Регулярное введение препарата (каждые 8 недель) более результативно, чем эпизодическое его применение [98], и способствует длительному заживлению слизистой оболочки, что в настоящее время принято в качестве нового показателя эффективности лечения при БК [97]. Кроме того, регулярные инфузии инфликсимаба реже, чем его эпизодическое введение, приводят к развитию иммунологических осложнений.

Следует учитывать, что во время лечения препаратами данной группы у пациентов достаточно высок риск развития инфекционных осложнений [139]. В целом инфликсимаб обладает приемлемым соотношением риска и пользы при назначении пациентам с отсутствием ответа на традиционные препараты в оптимальной дозе (уровень доказательности А) [123]. Пока недостаточно изучена возможность перевода больных, получавших инфликсимаб в качестве исходной терапии для достижения ремиссии или в качестве поддерживающей терапии, на лечение тиопуринами [69].

Адалимумаб при назначении в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели или 40 мг подкожно 1 раз в неделю эффективен для поддержания ремиссии [20, 110]. Осуществлялось наблюдение за больными, находящимися в ремиссии без приема кортикостероидов на момент окончания 12-месячного исследования CHARM. Оказалось, что адалимумаб в течение последующих 2 лет способен поддерживать безстероидную ремиссию на протяжении этого времени наблюдения — в безстероидной ремиссии находились 81 и 85% больных через 2 и 3 года соответственно [62].

Цертолизумаб пегол, вводимый в дозе 400 мг подкожно каждые 4 недели, также эффективен для поддержания ремиссии [108, 118].

В целом требуются дополнительные исследования для определения оптимальных схем комби-

нированной терапии и схем применения биологических препаратов.

• **Антибиотики.** Оценка применения антибиотиков в качестве поддерживающей терапии после достижения ремиссии медикаментозными средствами не проводилась. Применение метронидазола в течение 3 мес (в дозе 20 мг/кг) после резекции терминального отдела подвздошной кишки снижало частоту эндоскопически подтвержденных рецидивов поражений в культе вновь образованного отдела кишки, но этот эффект не был статистически достоверным. У больных, получавших после операции метронидазол в указанной дозе или орнидазол в дозе 1 г/сут, рецидивы, оцениваемые по клиническим признакам, встречались в течение года, 2 и 3 лет после вмешательства в меньшем проценте случаев, однако эти данные статистически достоверно не отличались от результатов, полученных при применении плацебо [98, 100, 102]. Оба препарата плохо переносились пациентами, в связи с чем необходимы исследования других антибиотиков или сопутствующих препаратов для установления эффективных и безопасных схем лечения.

#### Показания для хирургического вмешательства

Риск послеоперационных осложнений в последние годы значительно снизился и составляет менее 1% [1]. Такая положительная динамика объясняется не только совершенствованием операционной техники, но и своевременным определением показаний к хирургическому вмешательству. Медикаментозное лечение следует продолжать только в случае его эффективности, отсутствия серьезных побочных реакций и сохранения удовлетворительного качества жизни больного. Ни пациенты, ни врачи не должны считать операцию «неудачным исходом» лечения, так как она может быть наиболее быстрым, безопасным и наиболее эффективным методом физической и психосоциальной реабилитации [83, 134]. Однако на сегодняшний день отсутствует хирургическая методика, достоверно снижающая риск развития послеоперационного рецидива БК. Вместе с тем обнаружение измененной ткани при гистологическом исследовании на границах резекции не означает наличие повышенного риска рецидива [37, 99].

Хирургические вмешательства требуются почти 2/3 пациентов с БК. Результаты контролируемых исследований пока недостаточно для того, чтобы дать четкие рекомендации к оперативному лечению при БК. В настоящее время абсолютными показаниями к операции служат следующие состояния:

- перфорация;
- перитонит;
- абсцессы (для их лечения применяются антибиотики, тропные к бактериям, вызывающих



развитие абсцесса — обычно это энтерококки, патогенные штаммы кишечной палочки, зеленящий стрептококк и анаэробные бактерии) [40], используется также дренирование с последующей отсроченной кишечной резекцией при необходимости. Пока отсутствуют результаты контролируемых исследований в отношении целесообразности проведения отсроченной кишечной резекции после дренирования, однако в большинстве наблюдений указывается положительный эффект выполнения отсроченной резекции (уровень доказательности С) [141];

- кишечная непроходимость;
- тяжелое кровотечение;
- токсический мегаколон;
- вовлечение в процесс мочевых путей (компрессия мочеточника, кишечно-пузырные свищи);
- злокачественные новообразования.

К относительным показаниям для выполнения хирургического вмешательства может быть отнесено следующее.

1. Резистентность к медикаментозному лечению или побочные эффекты (стероидная зависимость) [45]. Стриктуропластику рекомендуется проводить в качестве альтернативы резекции при наличии отдельных стриктур тонкой кишки, создающих препятствие продвижению кишечного содержимого. Выполнение традиционной стриктуропластики (по Гейнеке—Микуличу) показано в случае, если длина стриктур тонкой кишки не превышает 10 см. Это наиболее распространенный метод операции. При более длинных стриктурах возможно выполнение стриктуропластики «бок в бок», при которой кишке придают U-образную форму и накладывают широкое соустье между брыжеечными частями кишки. Такая операция называется стриктуропластикой по Финнею.

Стриктуропластика не показана при поражении толстой кишки [73]. Резекция предпочтительна в случае множественных стриктур

на коротком участке кишки и при длине непопавшего кишечника, достаточной для того, чтобы не развился синдром короткой кишки. Продемонстрировано преимущество лапароскопических методик, заключающееся в более быстром разрешении послеоперационной кишечной непроходимости и снижении количества дней пребывания в стационаре без увеличения риска осложнений, в сравнении с открытым хирургическим вмешательством [83, 136].

2. Хроническая кишечная обструкция. Преходящая обструкция стенозированного участка кишечника может быть вызвана неперевавшими компонентами пищи. Декомпрессия кишечника (с помощью желудочного зонда) и парентеральное введение жидкости нередко позволяют устранить острые проявления обструкции. Сохранение их в течение первых 2–3 дней, одновременное обнаружение абсцесса или свища, а также частое возобновление клинических симптомов после стихания острых проявлений обструкции служат показаниями к хирургическому лечению.

Рентгенологическое или эндоскопическое обнаружение стеноза, протекающего без клинических симптомов, не является показанием к операции. У ряда больных клинические симптомы могут отсутствовать в течение многих лет несмотря на наличие подтвержденного стеноза. Риск развития перфорирующих осложнений (свищей, абсцессов) при развитии стеноза не повышается, в связи с чем необходимости в профилактической операции обычно не возникает.

3. Свищи, соединяющие пораженные участки с другими петлями кишечника, мочевым пузырем, кожей и перианальной областью. При исключении сопутствующих абсцессов такие свищи, как правило, не служат показанием к неотложному хирургическому вмешательству и могут быть устранены в плановом порядке [1].

#### Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. — М.: Изд. дом «Гэотар-МЕД», 2001. — С. 26, 348, 355–358.
1. Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. M., Publishing house «Geotar-MED», 2001, page 26, 348, 355–358.
2. Голованчикова В.М., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний кишечника // Рос. мед. вести. — 2009. — Т. 14, № 3. — С. 29–37.
2. Golovanchikova V.M., Shifrin O.S., Ivashkin V.T. Modern approaches to the treatment of chronic inflammatory bowel diseases // Rossiyskiye meditsinskiye vesti. — 2009. — Vol. 14, N 3. — P. 29–37.
3. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под общей ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Литература, 2003. — Т. 4. — С. 499–521.
3. Ivashkin V.T. Rational pharmacotherapy of diseases of digestive organs. Manual for general practitioners. ed.: V.T. Ivashkin. M., Literatura, 2003. — vol. IV. — P. 499–521.
4. Соколина И.А., Леонович А.Е., Шифрин О.С., Шехтер А.В. Компьютерно-томографическая семиотика клинических форм болезни Крона. Невский радиологический форум «Новые горизонты»: Сб. науч. трудов. — СПб, 2007. — С. 224–225.
4. Sokolina I.A., Leonovich A.Ye., Shifrin O.S., Shekhter A.V. Computer tomography semeiology of clinical forms of Crohn's disease. The Neva radiological forum «New horizons». Proceedings. — SPb, 2007. — P. 224–225.
5. Шифрин О.С. Болезнь Крона: особенности патогенеза, клиники и лечения // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3, № 6. — С. 261–266.
5. Shifrin O.S. Crohn's disease: features of pathogenesis, clinical presentation and treatment // Consilium medicum. — 2001. — Vol. 3, N 6. — P. 261–266.
6. Шифрин О.С. Римикейд — новый этап в лечении воспалительных заболеваний кишечника // Consilium medicum. — 2005. — Т. 3, № 1 (приложение).



6. *Shifrin O.S.* Rimikeyd – A new stage in treatment inflammatory bowel diseases // *Consilium medicum.* – 2005. – Vol. 3, N 1 (appendix).
7. *Aberra FN, Lichtenstein GR.* Review article: monitoring of immunomodulators in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 15 (21):307–19.
8. *Akobeng AK, Gardener E.* Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD003715.
9. *Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG.* Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD003459.
10. *Anderson PJ.* Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 34 (5, suppl. 1):19–22.
11. *Baert F, Noman M, Vermeire S,* et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003; 13 (348):601–8.
12. *Best W, Becktel J, Singleton,* et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperation Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976; 70:439–44.
13. *Borgaonkar M, MacIntosh D, Fardy J,* et al. Anti-tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD000299.
14. *Camma C, Giunta M, Rosselli M,* et al. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology.* 1997; 113(5):1465-73.
15. *Caprilli R, Gassull MA, Escher JC,* et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut.* 2006. 55 (suppl. 1):36–58.
16. *Cheifetz A, Smedley M, Martin S,* et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol.* 2003. 98:1315–24.
17. *Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P,* et al. The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2006. 101. P. 2218–22.
18. *Chong RY, Hanauer SB, Cohen RD.* Efficacy of parenteral methotrexate in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001. 15:35–44;
19. *Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H,* et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology.* 2000; 118:1025–30.
20. *Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P,* et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology.* 2007; 132:52–65.
21. *Connell WR, Kamm MA, Dickson M,* et al. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet.* 1994; 343:1249–52.
22. *Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK,* et al. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut.* 1993; 34:1081–5.
23. *Cortot A, Colombel JF, Rutgeerts P,* et al. Switch from systemic steroids to budesonide in steroid dependent patients with inactive Crohn's disease. *Gut.* 2001; 48:186–90.
24. *Cross RK, Wilson KT, Binion DG.* Narcotic use in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100:2225–9.
25. *Cuffari C, Dubinsky M, Darbari A,* et al. Crohn's jejunoileitis: the pediatrician's perspective on diagnosis and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11:696–704.
26. *Desmond AN, O'Regan K, Curran C,* et al. Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. *Gut.* 2008; 57:1524–9.
27. *Dietrich CF.* Significance of abdominal ultrasound in inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 2009; 27:482–93.
28. *Dignass A, van Assche G, Lindsay JO,* et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010; 4 (1):28–62.
29. *Dubinsky MC, Reyes E, Ofman J,* et al. A cost-effectiveness analysis of alternative disease management strategies in patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100:2239–47.
30. *Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV,* et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2002; 122:904–15.
31. *Edwards JT, Radford-Smith GL, Florin TH.* Chronic narcotic use in inflammatory bowel disease patients: prevalence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16:1235–8.
32. *Egan LI, Sandborn WJ, Tremaine WJ.* Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and istulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93:442–8.
33. *Eliakim R, Suissa A, Yassin K,* et al. Wireless capsule video endoscopy compared to barium follow-through and computerised tomography in patients with suspected Crohn's disease – final report. *Dig Liver Dis.* 2004; 36:519–22.
34. *Ewe K, Herfarth C, Malchow H,* et al. Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulfasalazine prophylaxis: a multicenter trial. *Digestion.* 1989; 42:224–32.
35. *Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT,* et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2003; 124:917–24.
36. *Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS,* et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2001; 121:255–60.
37. *Fazio VW, Marchetti F, Church M,* et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 1996; 224:563–71; discussion 71–3.
38. *Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ,* et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 2000; 342:1627–32.
39. *Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN,* et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995; 332:292–7.
40. *Felder JB, Adler DJ, Korelitz BI.* The safety of corticosteroid therapy in Crohn's disease with an abdominal mass. *Am J Gastroenterol.* 1991; 86:1450–5.
41. *Fellermann K, Ludwig D, Stahl M,* et al. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol.* 1998; 93:1860–6.
42. *Ferguson A, Campieri M, Doe W,* et al. Oral budesonide as maintenance therapy in Crohn's disease – results of a 12-month study. Global Budesonide Study Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12:175–83.
43. *Franchimont DP, Louis E, Croes F,* et al. Clinical pattern of corticosteroid dependent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 10:821–5.
44. *Freeman HJ.* Long-term clinical behavior of jejunoileal involvement in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2005; 19:575–8.
45. *Gardiner KR, Dasari BV.* Operative management of small bowel Crohn's disease. *Surg Clin North Am.* 2007; 87:587–610.
46. *Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J,* et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2000; 6:8–15.

47. *Geboes K, Rutgeerts R, Opdenakker G, et al.* Endoscopic and histologic evidence of persistent mucosal healing and correlation with clinical improvement following sustained infliximab treatment for Crohn's disease. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21:1741–54.
48. *Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al.* Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study, Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology.* 1996; 110:45–51.
49. *Hall EJ, Brenner DJ.* Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol.* 2008; 81:362–78.
50. *Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002; 359:1541–9.
51. *Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, et al.* Post-operative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology.* 2004; 127:723–9.
52. *Hanauer SB, Sandborn WJ, Persson A, et al.* Budesonide as maintenance treatment in Crohn's disease: a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21:363–71.
53. *Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al.* Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The Classic-I Trial. *Gastroenterology.* 2006; 130:323–332.
54. *Hanauer SB, Stromberg U.* Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2:379–88.
55. *Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al.* Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2:542–53.
56. *Hassan C, Zullo A, de Francesco V, et al.* Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26:1457–64.
57. *Hogezand RA, Witte AM, Veenendaal RA, et al.* Proximal Crohn's disease: review of the clinicopathologic features and therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2001; 7:328–37.
58. *Isaacs KL, Sartor RB.* Treatment of inflammatory bowel disease with antibiotics. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004; 33:335–45.
59. *Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG.* *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14:1432–42.
60. *Jakobovits J, Schuster MM.* Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol.* 1984; 79:533–40.
61. *Jess T, Winther KV, Munkholm P, et al.* Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19:287–93.
62. *Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R, et al.* Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34 (3):306–17.
63. *Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al.* Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut.* 2005; 54:1121–5.
64. *Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, et al.* The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16:1509–17.
65. *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.
66. *Kornbluth A, Marion JF, Salomon P, et al.* How effective is current medical therapy for severe ulcerative and Crohn's colitis? An analytic review of selected trials. *J Clin Gastroenterol.* 1995; 20:280–4.
67. *Lapidus A, Bernell O, Hellers G, et al.* Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology.* 1998; 114:1151–60.
68. *Lemann M, Mary JY, Colombel JF, et al.* A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology.* 2005; 128:1812–8.
69. *Lemann M, Mary JY, Duclos B, et al.* Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2006; 130:1054–61.
70. *Lemann M, Zenjari T, Bouhnik Y, et al.* Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:1730–4.
71. *Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR.* Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology.* 2000; 118:1018–24.
72. *Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al.* American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006; 130:935–94.
73. *Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ.* Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(2):465–83.
74. *Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al.* Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:91–6.
75. *Loberg R, Rutgeerts P, Malchow H, et al.* Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo-controlled one year study. *Gut.* 1996; 39:82–6.
76. *Lochs H, Mayer M, Fleig WE, et al.* Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology.* 2000; 118:264–73.
77. *Loftus EV.* Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004; 126:1504–17.
78. *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.
79. *Mahadevan U, Marion JF, Present DH.* Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18:1003–8.
80. *Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al.* European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1984; 86:249–66.
81. *Markowitz J, Markowitz JE, Bousvaros A, et al.* Workshop report: prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41:145–51.
82. *McDonald J, Feagan B, Jewell D, et al.* Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 18; (2):CD000297.
83. *McLeod RS.* Surgery for inflammatory bowel diseases. *Dig Dis.* 2003; 21:168–7.
84. *Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al.* Clinical, biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Gastroenterology.* 1990; 98:811–8.
85. *Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al.* Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30:699–706.
86. *Nancey S, Blanvillain E, Parmentier B, et al.* Infliximab treatment does not induce organ-specific or nonorgan-specific autoantibodies other than antinuclear and anti-double-stranded DNA autoantibodies in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11:986–91.
87. *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.
88. *Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, et al.* Association of 6-thioguanine nucleotide levels and

- inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006; 130:1047–53.
89. *Osterman MT, Lichtenstein GR*. Current and future anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenter*. 2007; 10:195–207.
  90. *Otley A, Steinhart AH*. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD000296.
  91. *Pearson DC, May GR, Fick G*, et al. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD000067.
  92. *Podolsky DK*. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002; 347:417–29.
  93. *Prantera C, Lochs H, Campieri M*, et al. Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23:1117–25.
  94. *Present DH, Rutgeerts P, Targan S*, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:1398–405.
  95. *Regueiro MMD, Schraut WMDP, Baidoo LMD*, et al. Infliximab for prevention of Crohn's Disease (CD) recurrence after ileal resection. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103 (suppl.):412.
  96. *Roblin X, Serre-Debeauvais F, Phelip JM*, et al. 6-thioguanine monitoring in steroid-dependent patients with inflammatory bowel diseases receiving azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21:829–39.
  97. *Rutgeerts P, Diamond RH, Bal a M* et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63:433–42.
  98. *Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR*, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004; 126:402–13.
  99. *Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G*, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990; 99:956.
  100. *Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K*, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 1995; 108:1617–21.
  101. *Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H*, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1994; 331:842–5.
  102. *Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S*, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2005; 128:856–61.
  103. *Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S*. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004; 126:1593–610.
  104. *Rutgeerts P*. An historical overview of the treatment of Crohn's disease: why do we need biological therapies? *Rev Gastroenterol Disord*. 2004; 4 (suppl. 3): S3–9.
  105. *Rutgeerts P*. Review article: treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20 (suppl. 4):106–10.
  106. *Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS*, et al. *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM*. Philadelphia, Pa: Churchill-Livingstone; 2000.
  107. *Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG*, et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003; 125:1508–30.
  108. *Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S*, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007; 357:228–38.
  109. *Sandborn WJ, Feagan BG*. The efficacy of azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in patients with Crohn's disease remains uncertain. *Gastroenterology*. 2004; 127:990–3.
  110. *Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P*, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007; 56:1232–9.
  111. *Sandborn WJ, Loberg R, Feagan BG*, et al. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:1780–7.
  112. *Sandborn WJ, Rogler G*. The keys to IBD 2010: Treatment, diagnosis and pathophysiology. *Peprint of Digestive Disease*. 2010; 28 (3).
  113. *Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R*, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146:829–38.
  114. *Sandborn WJ, Sutherland L, Pearson D*, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD000545.
  115. *Sandborn WJ, Rutgeerts PM, Reinisch WM*, et al. Sonic: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103 (suppl.):436.
  116. *Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN*, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004; 350:876–85.
  117. *Sands BE*. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004; 126:1518–32.
  118. *Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC*, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007; 357:239–50.
  119. *Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN*, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005; 129:807–18.
  120. *Schroder O, Blumenstein I, Schulte-Bockholt A*, et al. Combining infliximab and methotrexate in fistulizing Crohn's disease resistant or intolerant to azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19:295–301.
  121. *Selby W, Pavli P, Crotty B*, et al. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2007; 132:2313–9.
  122. *Shafraan I, Johnson LK*. An open-label evaluation of rifaximin in the treatment of active Crohn's disease. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21:1165–9.
  123. *Siegel CA, Hur C, Korzenik JR*, et al. Risks and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:1017–24.
  124. *Silverstein MD, Lofus EV, Sandborn WJ*, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology*. 1999; 117(1):49–57.
  125. *Simms L, Steinhart AH*. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD002913.
  126. *Smedby KE, Baecklund E, Askling J*. Malignant lymphomas in auto-immunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15:2069–77.
  127. *Spada C, Riccioni ME, Costamagna G*. Patients with known small bowel stricture or with symptoms of small bowel obstruction secondary to Crohn's disease should not perform video capsule endoscopy without being previously tested for small bowel patency. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:1542–3.
  128. *Spada C, Shah SK, Riccioni ME*, et al. Video capsule endoscopy in patients with known or suspected small bowel stricture previously tested with the dissolving patency capsule. *J Clin Gastroenterol*. 2007; 41:576–82.
  129. *Stange EF, Travis SP, Vermeire S*, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and manage-

- ment of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006; 55 (suppl. 1):11–15.
130. *Summers RW, Switz DM, Sessions JT*, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979; 77:847–69.
  131. *Swan NC, Geoghegan JG, O'Donoghue DP*, et al. Fulminant colitis in inflammatory bowel disease: detailed pathologic and clinical analysis. *Dis Colon Rectum*. 1998; 41:1511–5.
  132. *Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ*, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease, Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 337:1029–35.
  133. *Te HS, Schiano TD, Kuan SF*, et al. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:3150–6.
  134. *Thirlby RC, Land JC, Fenster LF*, et al. Effect of surgery on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Arch Surg*. 1998; 133:826–32.
  135. *Thomsen OO, Cortot A, Jewell D*, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 339:370–4.
  136. *Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG*, et al. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a meta-analysis. *Surg Endosc*. 2006; 20:1036–445.
  137. *Travis SP, Stange EF, 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.
  138. *Tremaine WJ*. Gastrointestinal Crohn's disease: medical management. *Inflamm Bowel Dis*. 2003; 9:127–8.
  139. *Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P*. Safety issues with biological therapies for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006; 22:370–6.
  140. *Vandeputte L, Haens G, Baert F*, et al. Methotrexate in refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1999; 5:11–5.
  141. *Yamaguchi A, Matsui T, Sakurai T*, et al. The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscess in Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2004; 39:441–8.
  142. *Zachos M, Tondeur M, Griiths AM*. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD000542.