

МІНІСТЕРСТВО  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

**ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ КРОНА У ДОРОСЛИХ**  
**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

2023

## ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови .....	3
Список скорочень.....	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи.....	6
Клінічна настанова АСГ: Лікування хвороби Крона у дорослих 2018 р. ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Вступ .....	7
Клінічні особливості .....	8
Історія хвороби.....	9
Таблиця 1. Підсумок та сила рекомендацій.....	10
Таблиця 2. Підсумкові твердження.....	16
Злоякісна пухлина кишечника.....	23
Діагностика .....	24
Лікування хвороби .....	37
Медикаментозна терапія.....	41
Фістулізуюча хвороба Крона .....	55
Підтримуюча терапія люмінальної хвороби Крона .....	60
Післяопераційна хвороба Крона: підтримка, профілактика та лікування .....	64
Майбутні директиви.....	69
Новітні лікарські засоби .....	69
Література .....	71

## Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Харченко Наталія Вячеславівна	завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Дорофєєв Андрій Едуардович	завідувач кафедри терапії і геріатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Захараш Михайло Петрович	професор кафедри хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, президент громадської організації «Асоціація колопроктологів України»;
Лопух Ігор Ярославович	доцент кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Нікішаєв Володимир Іванович	завідувач відділення ендоскопічної діагностики та малоінвазивної хірургії комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» (за згодою);
Скрипник Ігор Миколайович	проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Полтавського державного медичного університету, президент громадської організації «Українська гастроентерологічна асоціація»;
Степанов Юрій Миронович	директор державної установи «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Ткач Сергій Михайлович	головний науковий співробітник Українського науковопрактичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
Фадєєнко Галина Дмитрівна	директор державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Хімїон Людмила Вікторівна	завідувач кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;

## Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



### Рецензенти:

Гріднєв Олексій Євгенійович	учений секретар, провідний науковий співробітник відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», д.м.н., ст.н.с.;
Пойда Олександр Іванович	завідувач кафедри хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор, заслужений лікар України.

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік**

### Список скорочень

в/м	внутрішньом'язово
ВКЕ	відеокапсульна ендоскопія
ЗЗК	запальні захворювання кишечника
КВК	контрольоване вивільнення в кишку
КТ	комп'ютерна томографія
КТЕ	комп'ютерна томографічна ентерографія
МРЕ	магнітно-резонансна ентерографія
МРТ	магнітно-резонансна томографія
НВК	неспецифічний виразковий коліт
НППЗ	нестероїдні протизапальні протиревматичні засоби
ПМЛ	прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
п/ш	Підшкірно
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
СПК	синдром подразненого кишечника
СРБ	С-реактивний білок
ФНП	фактор некрозу пухлин
УЗД	ультразвукова діагностика
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
ХЗЗК	хронічні запальні захворювання кишечника
СDAI	Індекс активності хвороби Крона
СDEIS	ендоскопічний індекс тяжкості ХК
NNT	кількість необхідна для лікування
JC	вірус Джона Каннінгема
SES-CD	проста ендоскопічна оцінка ХК

## ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана Клінічна настанова (КН) є адаптацією для системи охорони здоров'я України Клінічної настанови «**ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults**» 2018 р., що була обрана робочою групою, як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з хворобою Крона та ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. КН була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту - Опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

Дана КН розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами).

Запропонована КН не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не є гарантією успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати, як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я. КН «Лікування хвороби Крона у дорослих» має на меті надання допомоги лікарю та пацієнту в прийнятті раціонального рішення у різних клінічних ситуаціях.

Дана КН містить інформацію стосовно обґрунтування лікувальних, профілактичних та організаційних заходів, що спрямовані на запобігання поліпрагмазії та допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних та помилкових втручань.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я

## ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults, 2018

Хвороба Крона (ХК) - це ідіопатичне запальне захворювання невідомої етіології з генетичними, імунологічними та екологічними впливами. Захворюваність на ХК неухильно зростає впродовж останніх кількох десятиліть. Діагностика та лікування пацієнтів з ХК зазнали змін з часу публікації останньої практичної настанови. Ці настанови є офіційними практичними рекомендаціями Американської колегії гастроентерологів і були розроблені під егідою Комітету з практичних параметрів ведення дорослих пацієнтів з ХК. Ця Клінічна настанова створена для клінічної практики з метою запропонувати кращі підходи до вирішення конкретних медичних проблем, визначених шляхом інтерпретації та узагальнення науково обґрунтованих досліджень, отриманих на основі широкого огляду опублікованої літератури. Здійснюючи клінічне судження, медичні працівники повинні враховувати цю настанову, а також потреби, бажання та цінності пацієнта для забезпечення повноцінного та належного догляду за пацієнтами з ХК. Ця настанова має гнучкий характер, не обов'язково вказуючи на єдиний прийнятний підхід, і її слід відрізнити від стандартів надання медичної допомоги, які є жорсткими і рідко порушуються. Для оцінки рівня доказовості та сили рекомендацій ми використовували систему Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). Комітет поглиблено вивчає настанови за участю досвідчених клініцистів та інших фахівців у суміжних галузях. Остаточні рекомендації ґрунтуються на даних, доступних на момент створення документа, і можуть бути оновлені з урахуванням відповідних наукових розробок у майбутньому.

**ДОДАТКОВИЙ МАТЕРІАЛ** доступний в онлайн-версії статті за посиланням: <http://www.nature.com/ajg>

### ВСТУП

Захворюваність та поширеність ХК зростає в усьому світі. У той же час, кількість терапевтичних можливостей стрімко зростає. Метою цієї Наставови є огляд клінічних особливостей ХК, її перебігу, діагностики та терапевтичних заходів.

Для підготовки цієї Наставови було проведено літературний пошук за різними напрямками з використанням: Ovid MEDLINE з 1946 по 2018 рік, EMBASE з 1988 по 2018 рік та SCOPUS з 1980 по 2018 рік. Основними термінами, за якими проводився пошук, були: хвороба Крона (ХК), запальні захворювання кишечника (ЗЗК), регіонарний ілеїт та регіонарний ентерит. Документи були перекладені на контрольовану лексику EMTREE, як ентерит і хвороба Крона. Решта пошуку включала ключові слова, пов'язані з предметними розділами, що включали клінічні особливості, анамнез, діагностику, біомаркери, лікування та терапію. Для кожного з терапевтичних розділів ключові слова містили окремі назви препаратів. Результати, використані для аналізу, були обмежені первинними клінічними дослідженнями, мета-аналізами, систематичними оглядами та попередніми

настановами. За відсутності достатньої кількості даних використовували реферати. У багатьох сферах, що розглядалися, не було доступних даних клінічних досліджень, і ці сфери обговорюються, як узагальнені твердження, а не твердження GRADE.

Для оцінки рівня доказовості та обґрунтованості рекомендацій ми використовували градацію оцінки рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment), Development, and Evaluation (GRADE) (1). Рівень доказовості може варіюватися від «високого» (що означає, що подальші дослідження навряд чи змінять впевненість авторів в оцінці ефекту), «помірного» (подальші дослідження можуть вплинути на впевненість в оцінці ефекту), «низького» (очікується, що подальші дослідження матимуть значний вплив на впевненість щодо оцінки ефекту і, ймовірно, змінять оцінку) або «дуже низького» (будь-яка оцінка ефекту є дуже невизначеною). Сила рекомендації оцінювалася як «сильна», коли бажані ефекти втручання явно переважають небажані ефекти, і як «умовна», коли існує невизначеність щодо компромісів. Ми переважно використовували мета-аналізи або систематичні огляди, якщо вони були доступні, а потім клінічні дослідження та ретроспективні когортні дослідження.

Для визначення рівня доказовості ми ввели дані з робіт з найвищим рівнем доказовості до програми GRADE (доступна за посиланням <http://www.gradepro.org>). Формулювання рекомендацій GRADE з цієї Наставни наведені у Таблиці 1. Підсумкові твердження мають описовий характер і не мають відповідних рейтингів, заснованих на доказах (Таблиця 2). У цій Наставні пронумеровані твердження є твердженнями GRADE, а нумеровані твердження відносяться до узагальнених тверджень.

## **КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ**

*Характерними/основними симптомами ХК є біль у животі, діарея та втома; втрата ваги, лихоманка, затримка росту, анемія; рецидивуючі норичі або позакишкові прояви також можуть бути характерними ознаками (Резюме).*

Найпоширенішим симптомом ХК є хронічна діарея, але у деяких пацієнтів вона може бути відсутня (2). Біль у животі, що часто локалізується в правому нижньому квадранті живота та посилюється після прийому їжі - є поширеним симптомом. Втома також є дуже поширеним симптомом при ХК, і вважається, що вона виникає через низку факторів, включаючи саме запалення, анемію або різні дефіцити вітамінів і мінералів. У деяких пацієнтів спостерігаються лихоманка, втрата ваги або, у випадку з молодшими пацієнтами, затримка росту.

*ХК діагностується клінічно. Справді патогномонічних ознак немає. Присутні ендоскопічні, рентгенологічні та гістологічні критерії, що свідчать щодо хронічного запалення кишечника (Резюме).*

Для встановлення клінічного діагнозу ХК лікар повинен інтегрувати численні потоки інформації, включаючи анамнез, фізикальне обстеження, лабораторні аналізи, результати ендоскопії, патологоанатомічні дані та



рентгенологічні дослідження. Загалом, саме наявність хронічного запалення кишечника підтверджує діагноз ХК. Відрізнити ХК від неспецифічного виразкового коліту може бути складно, коли запалення обмежується товстою кишкою, але ключі до діагнозу включають переривчасте залучення з ділянками без запалення, щадне ураження прямої кишки, глибокі/лінійні/серповидні виразки товстої кишки, стриктури, нориці або гранулематозні виразки та запалення. Гранульоми присутні на біопсії лише у незначної частини пацієнтів. Наявність ілеїту у пацієнта з обширним колітом («зворотний ілеїт») також може ускладнити визначення підтипу хронічних запальних захворювань кишечника (ЗЗК).

*Позакишкові прояви ХК включають класичні, такі як артропатія (як осьова, так і периферична); дерматологічні (включаючи гангренозну піодермію та вузлувату еритему); очні (включаючи увеїт, склерит та епісклерит); гепатобіліарні розлади (тобто первинний склерозуючий холангіт). Інші позакишкові ускладнення ХК включають: тромбоемболічні (як венозні, так і артеріальні); метаболічні захворювання кісток; остеонекроз; жовчнокам'яна хвороба та нефролітіаз. З ХК пов'язана низка інших імуноопосередкованих захворювань, включаючи астму, хронічний бронхіт, перикардит, псоріаз, целиакію, ревматоїдний артрит та розсіяний склероз (Резюме).*

Систематичний огляд популяційних когортних досліджень дорослих пацієнтів з ХК виявив підвищений ризик переломів кісток (підвищення ризику на 30-40%) та тромбоемболії (підвищення ризику в 3 рази) (3). У пацієнтів з ХК спостерігаються різноманітні позакишкові прояви, включаючи первинний склерозуючий холангіт, анкілозуючий спондиліт, увеїт, гангренозну піодермію та вузлувату еритему. Крім того, існує слабкий зв'язок між ХК та іншими імуноопосередкованими захворюваннями, такими як астма, псоріаз, ревматоїдний артрит та розсіяний склероз.

### **Історія хвороби**

*ХК в більшості випадків є хронічним, прогресуючим, деструктивним захворюванням (Резюме).*

Хронічне запалення кишечника, яке виникає при ХК, може з часом призвести до розвитку кишкових ускладнень, таких як стриктури, нориці та абсцеси. Ці ускладнення можуть призвести до пригнічення функції кишечника або до хірургічного втручання, яке саме по собі може призвести до певної захворюваності та втрати функції кишечника. Для кількісної оцінки ступеня пошкодження кишечника, спричиненого кишковими ускладненнями та подальшим хірургічним втручанням, була створена система оцінювання - індекс Лемана (4). Доведено, що цей індекс є відтворюваним і внутрішньо узгодженим, а середній бал індексу зростає зі збільшенням тривалості захворювання (5). У популяційному когортному дослідженні, проведеному в

окрузі Олмстед, штат Міннесота, серед 147 пацієнтів з ХК, які перенесли принаймні 1 резекцію кишечника (середня тривалість спостереження на одного пацієнта - 13,6 років), середня кумулятивна довжина резекції кишечника становила 64 см, а середня частота резекції кишечника була 4,2 см на рік (6).

*Локалізація хвороби Крона, як правило, стабільна, але іноді може поширюватися (Резюме).*

## **Таблиця 1. Підсумок та сила рекомендацій**

### **Діагноз**

#### ***Рутинне лабораторне дослідження***

1. фекальний кальпротектин є корисним тестом, який слід враховувати для диференціювання ЗЗК від синдрому подразненого кишечника (СПК) (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

#### ***Ендоскопія***

2. у пацієнтів з особливо високим ризиком колоректальної неоплазії (наприклад, дисплазія в анамнезі, первинний склерозуючий холангіт) під час колоноскопії слід застосовувати хромоендоскопію, оскільки вона може підвищити діагностичну ефективність виявлення колоректальної дисплазії, особливо порівняно з ендоскопією зі стандартною роздільною здатністю у білому світлі (*умовна рекомендація, низький рівень доказовості*).

3. для пацієнтів, які проходять контрольну колоноскопію, недостатньо доказів, щоб рекомендувати хромоендоскопію для спостереження за неоплазією товстої кишки, якщо ендоскопіст має можливість проведення ендоскопії з високою роздільною здатністю у білому світлі (*умовна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

4. вузькоспектральну візуалізацію не слід використовувати під час контрольних обстежень для виявлення колоректальної неоплазії при хворобі Крона (*умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості*).

5. ендоскопісти, які достатньо підготовлені та професійно виконують хромоендоскопію, можуть відмовитися від проведення випадкових біопсій та покладатися лише на цільові біопсії (*умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості*).

#### ***Модифікатори хвороб***

6. нестероїдні протизапальні засоби (НПЗ) можуть посилювати активність захворювання, і їх слід уникати, якщо це можливо, у пацієнтів з ХК (*настійна рекомендація, низький рівень доказовості*).

7. куріння сигарет посилює активність захворювання і прискорює рецидиви хвороби, тому його слід уникати. Слід заохочувати активні програми з припинення куріння (*настійна рекомендація, низький рівень доказовості*).

8. не слід обмежувати застосування антибіотиків у пацієнтів з ХК з метою запобігання загостренню захворювання (*умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості*).

9. стрес, депресія та тривога, які часто зустрічаються при ЗЗК, є факторами, що призводять до зниження якості життя, пов'язаної зі здоров'ям у пацієнтів з ХК, а також до нижчого рівня прихильності до рекомендацій лікаря. Оцінка та лікування стресу, депресії та тривоги повинні бути включені до комплексної допомоги пацієнтам з ХК (*настійна рекомендація, дуже низький рівень доказовості*).

### **Медикаментозна терапія**

Легка або помірно важка хвороба / хвороба з низьким ризиком

10. сульфасалазин ефективний для лікування симптомів ХК товстої кишки з легкою або помірно вираженою активністю та може бути використаний для лікування цієї категорії пацієнтів (*умовна рекомендація, низький рівень доказовості*).

11. месалазин для перорального застосування не продемонстрував ефективності порівняно з плацебо для індукції ремісії та загоєння слизової оболонки у пацієнтів з активною формою ХК і не повинен застосовуватися для лікування пацієнтів з активною формою ХК (*наполеглива рекомендація, помірний рівень доказовості*).

12. будесонід з контрольованим ілеальним вивільненням у дозі 9 мг один раз на добу є ефективним і повинен застосовуватися для індукції симптоматичної ремісії у пацієнтів з ілеоцекальною ХК легкого та середнього ступеня тяжкості (*настійна рекомендація, низький рівень доказовості*).

13. метронідазол не ефективніший за плацебо при лікуванні люмінальної запальної ХК і не повинен використовуватися як первинна терапія (*умовна рекомендація, низький рівень доказовості*).

14. ципрофлоксацин продемонстрував подібну до месалазину ефективність при активній люмінальній ХК, але не виявився ефективнішим за плацебо для індукції ремісії при ХК і не повинен застосовуватися для лікування люмінальної запальної ХК (*умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості*).

15. антимікобактеріальна терапія не була ефективною для індукції або підтримання ремісії чи загоєння слизової оболонки у пацієнтів з ХК і не повинна застосовуватися, як первинна терапія (*умовна рекомендація, низький рівень доказовості*).

16. для пацієнтів з низьким ризиком прогресування, прийнятним є лікування активних симптомів за допомогою протидіарейних засобів, інших неспецифічних препаратів та дієтичних маніпуляцій, а також ретельне спостереження на предмет неадекватного полегшення симптомів, посилення запалення або прогресування захворювання (*настійна рекомендація, дуже низький рівень доказовості*).

### ***Захворювання від помірного до тяжкого ступеня***

17. пероральні кортикостероїди є ефективними і можуть короткочасно застосовуватися для полегшення ознак і симптомів ХК середнього та тяжкого ступеня активності (*настійна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

18. звичайні кортикостероїди не завжди призводять до загоєння слизової оболонки, тому їх слід застосовувати з обережністю (*слабка рекомендація, низький рівень доказовості*).

19. азатіоприн (у дозах 1,5-2,5 мг/кг/добу) та 6-меркаптопурин (у дозах 0,75-1,5 мг/кг/добу) не є більш ефективними, ніж плацебо, для індукції короткочасної симптоматичної ремісії і не повинні застосовуватися таким чином (*настійна рекомендація, низький рівень доказовості*).

20. тіопурини (азатіоприн, 6-меркаптопурин) є ефективними та повинні розглядатися для застосування з метою проведення стероїдозамісної терапії при ХК (*сильна рекомендація, низький рівень доказовості*).

21. азатіоприн та 6-меркаптопурин є ефективною терапією і повинні розглядатися для лікування пацієнтів з ХК для підтримання ремісії (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

22. перед початковим застосуванням азатіоприну або 6-меркаптопурину для лікування пацієнтів з ХК слід розглянути питання щодо визначення рівня тіопуринметилтрансферази (ТПМТ) (*настійна рекомендація, низький рівень доказовості*).

23. метотрексат (до 25 мг один раз на тиждень в/в або в/м) є ефективним і повинен розглядатися для застосування з метою полегшення ознак і симптомів у пацієнтів зі стероїдозалежною ХК та для підтримання ремісії (*умовна рекомендація, низький рівень доказовості*).

24. анти-ФНП (інфліксимаб, адаліумаб, цертолізумаб пегол) слід застосовувати для лікування ХК, резистентної до лікування кортикостероїдами (*настійна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

***Коментар: робочої групи: станом на 01.08.2023 року лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою цертолізумаб пегол в Україні не зареєстрований.***

25. анти-ФНП слід призначати при ХК, рефрактерній до тіопуринів або метотрексату (*настійна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

26. комбінована терапія інфліксимабом з імуномодуляторами (тіопуринами) є більш ефективною, ніж лікування лише імуномодуляторами або лише інфліксимабом у пацієнтів, якщо пацієнти не отримували анти-ФНП препарати (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*).

27. для пацієнтів з помірною або важкою формою активної ХК та об'єктивними ознаками активної хвороби антиінтегринова терапія (ведолізумабом) з імуномодулятором або без нього є більш ефективною, ніж плацебо, і її слід розглядати для індукції симптоматичної ремісії у пацієнтів з ХК (*настійна рекомендація, високий рівень доказовості*).

28. наталізумаб є більш ефективним, ніж плацебо, і його слід розглядати для індукції симптоматичної відповіді та ремісії у пацієнтів з активною ХК (*настійна рекомендація, високий рівень доказовості*).

**Коментар робочої групи:** станом на 01.08.2023 року лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою наталізумаб в Україні не зареєстрований

29. наталізумаб слід застосовувати для підтримання індукованої наталізумабом ремісії ХК, тільки якщо сироваткові антитіла до вірусу Джона Каннінгема (JC) є негативними. Тестування на антитіла до вірусу Джона Каннінгема слід повторювати кожні 6 місяців і припинити лікування, якщо результат буде позитивним. (*наполеглива рекомендація, помірний рівень доказовості*).

30. устекінумаб слід призначати пацієнтам з ХК середнього та тяжкого ступеня, які не досягли успіху в попередньому лікуванні кортикостероїдами, тіопуринами, метотрексатом або інгібіторами ФНП, або які раніше не отримували інгібіторів ФНП (*настійна рекомендація, високий рівень доказовості*).

31. циклоспорин, мікофенолату мофетил і такролімус не слід застосовувати при ХК (*настійна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

#### **Тяжка/фульмінантна хвороба**

32. кортикостероїди для внутрішньовенного введення слід застосовувати для лікування тяжкої або фульмінантної форми ХК (*умовна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

33. анти-ФНП (інфліксимаб, адаліумаб, цертолізумаб пегол) можуть розглядатися для лікування тяжкої форми ХК (*настійна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

34. інфліксимаб можна призначати для лікування фульмінантної форми ХК (*умовна рекомендація, низький рівень доказовості*).

#### **Фістулізуюча хвороба Крона**

##### **Періанальна/фістульна хвороба**

35. інфліксимаб є ефективним і його слід розглядати для лікування періанальних нориць при ХК (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

36. інфліксимаб може бути ефективним і його слід розглядати для лікування ентерокутанних та ректовагінальних нориць при ХК (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

37. адаліумаб і цертолізумаб пегол можуть бути ефективними і повинні розглядатися для лікування періанальних нориць при ХК (*настійна рекомендація, низький рівень доказовості*).

38. тіопурини (азатіоприн, 6-меркаптопурин) можуть бути ефективними і повинні розглядатися при лікуванні фістульної ХК (*настійна рекомендація, низький рівень доказовості*).

39. такролімус можна призначати для короткочасного лікування періанальних і шкірних норниць при ХК (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

40. антибіотики (імідазоли) можуть бути ефективними і повинні розглядатися при лікуванні простих періанальних норниць (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

41. додавання антибіотиків до інфліксимабу є більш ефективним, ніж тільки інфліксимаб, і його слід розглядати при лікуванні періанальних норниць (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

42. дренажу абсцесів (хірургічно або черезшкірно) слід проводити перед лікуванням фістулізуючої ХК анти-ФНП (*умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості*).

43. розміщення сетонів підвищує ефективність інфліксимабу і має розглядатися при лікуванні періанальних норниць (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

#### ***Підтримуюча терапія люмінальної ХК***

44. після досягнення ремісії за допомогою кортикостероїдів слід розглянути можливість призначення тіопуринів або метотрексату (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

45. пацієнтам зі стероїдною залежністю слід розпочати прийом тіопуринів або метотрексату з анти-ФНП-терапією або без неї (*настійна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

46. пероральний прийом 5-аміносаліцилової кислоти не продемонстрував ефективності для підтримання медикаментозної ремісії у пацієнтів з ХК і не рекомендується для тривалого лікування (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

47. кортикостероїди не є ефективними для підтримання медикаментозної ремісії при ХК і не повинні використовуватися для тривалого лікування (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

48. будесонід не слід застосовувати для підтримання ремісії ХК понад 4 місяці (*настійна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

49. анти-ФНП-терапію, зокрема інфліксимаб, адалімумаб та цертолізумаб пегол, слід застосовувати для підтримання ремісії, спричиненої анти-ФНП (*настійна рекомендація, високий рівень доказовості*).

50. монотерапія анти-ФНП ефективна для підтримання анти-ФНП-індукованої ремісії, але через потенційну імуногенність та втрату відповіді слід розглянути можливість комбінації з азатіоприном/6-меркаптопуриним або метотрексатом (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

51. ведолізумаб слід застосовувати для підтримання індукованої ведолізумабом ремісії ХК (*умовна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

52. наталізумаб слід розглядати для підтримання ремісії, індукованої наталізумабом, у пацієнтів з ХК, тільки якщо вірус Джона Каннінгема (JC) є негативним (*умовна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

53. устекінумаб слід застосовувати для підтримання ремісії індукованої устекінумабом у пацієнтів при ХК (*умовна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

### ***Післяопераційна хвороба Крона***

54. усі пацієнти з ХК повинні кинути курити (*умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості*).

55. месалазин має обмежену користь у запобіганні післяопераційній ХК, але крім того, відсутність лікування є альтернативою для пацієнтів з ізольованою резекцією клубової кишки та відсутністю факторів ризику рецидиву (*умовна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

56. імідазольні антибіотики (метронідазол та орнідазол) у дозах від 1 до 2 г/добу можуть застосовуватися після резекції тонкої кишки у пацієнтів з ХК, для запобігання рецидиву (*умовна рекомендація, низький рівень доказовості*).

57. тіопурини можуть застосовуватися для профілактики клінічного та ендоскопічного рецидиву і є більш ефективними, ніж месалазин або плацебо. Однак, вони не є ефективними для запобігання тяжкого ендоскопічного рецидиву (*настійна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

58. у пацієнтів з високим ризиком рецидиву, застосування анти-ФНП слід розпочати протягом 4 тижнів після операції, щоб запобігти післяопераційному рецидиву ХК (*умовна рекомендація, низький рівень доказовості*).

59. незважаючи на відсутність даних щодо післяопераційної ХК, анти-ФНП-терапію слід поєднувати з імуномодулятором для зниження імуногенності та зменшення втрати відповіді на лікування (*умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості*).

### ***Коли потрібно звертатися до лікаря проктолога-хірурга***

60. Внутрішньочеревний абсцес слід лікувати антибіотиками та застосуванням пункційних методів під контролем УЗД або рентгентелевізійних методів та дренивання (*умовна рекомендація, низький рівень доказовості*).

ЗЗК - запальні захворювання кишечника; ВМ - внутрішньом'язово; ПШК - підшкірно; ФНП - фактор некрозу пухлин.

Популяційні дослідження проведені у Норвегії та Міннесоті, свідчать про те, що ХК проявляється захворюваннями клубової, тонкої та товстої або лише товстої кишки приблизно у третини пацієнтів, і що лише невелика частина

пацієнтів, які страждають на ХК, (6-14%) локалізація захворювання з часом змінюється (7-9).

Більшість, але не усі пацієнти з ХК мають непенетруючу, нестриктуруючу форму захворювання, але до половини пацієнтів матимуть кишкові ускладнення (наприклад, стриктуру, абсцес, норицю або флегмону), протягом 20 років з моменту встановлення діагнозу. Пацієнти з ураженням клубової, клубово-ободової кишки або проксимальних відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) значно частіше, ніж пацієнти з ізольованим ураженням товстої кишки, прогресують до кишкових ускладнень. Іншими факторами ризику розвитку кишкових ускладнень є широке анатомічне ураження та глибокі виразки (Резюме).

Численні популяційні дослідження ХК показали, що більшість пацієнтів (від 56% до 81%) на момент встановлення діагнозу мають симптоми запалення, тоді як від 5% до 25% мають стриктуруючу або пенетруючу форму хвороби (9). Популяційне дослідження, проведене в окрузі Олмстед, показало, що кумулятивний ризик розвитку кишкових ускладнень серед пацієнтів із запальними симптомами становив 51% через 20 років після встановлення діагнозу (10). Багатофакторний аналіз продемонстрував, що ураження клубової кишки, клубово-ободової кишки або верхніх відділів ШКТ, порівняно з ураженням товстої кишки, достовірно пов'язане з більш швидким розвитком кишкових ускладнень.

Впродовж тривалого періоду спостереження, лише 20-30% пацієнтів з ХК матимуть непрогресуючий або індолентний перебіг. Тому більшість пацієнтів потребують активних зусиль для визначення терапії, яка забезпечує адекватний контроль запалення кишечника (Резюме).

Особливості, які асоціюються з високим ризиком прогресування захворювання, включають молодий вік на момент встановлення діагнозу (11), початкове обширне ураження кишечника, ураження клубової/ободової кишки, періанальне/тяжке ураження прямої кишки, а також пацієнти з фенотипом пенетруючого або стенозуючого захворювання (12). Вісцеральне ожиріння може бути маркером підвищеного ризику пенетруючого захворювання (13) (Резюме).

## **Таблиця 2. Підсумкові твердження**

### ***Клінічні особливості***

1. Характерними/основними симптомами ХК є біль у животі, діарея та втома; втрата ваги, лихоманка, затримка росту, анемія, рецидивуючі нориці або позакишкові прояви також можуть бути характерними ознаками.
2. ХК діагностується клінічно. Патогномонічних ознак не існує. Присутні ендоскопічні, рентгенологічні та гістологічні критерії з ознаками хронічного запалення кишечника.
3. Позакишкові прояви ХК включають класичні, такі як артропатія (як осьова, так і периферична); дерматологічні (включаючи гангренозну



піддермію та вузлувату еритему); очні (включаючи увеїт, склерит та епісклерит); гепатобіліарні захворювання (наприклад, первинний склерозуючий холеангіт). Інші позакишкові ускладнення ХК включають: тромбоемболічні (як венозні, так і артеріальні); метаболічні захворювання кісток; остеонекроз; жовчнокам'яна хвороба та нефролітіаз. З ХК пов'язана низка інших імуноопосередкованих захворювань, зокрема астма, хронічний бронхіт, перикардит, псоріаз, целиакія, ревматоїдний артрит і розсіяний склероз.

### ***Розвиток хвороби***

4. ХК в більшості випадків є хронічним, прогресуючим, деструктивним захворюванням.

5. Локалізація ХК, як правило, стабільна, але іноді може поширюватися.

6. Більшість, але не усі пацієнти з ХК матимуть непенетруючий, нестриктурний перебіг захворювання, але до половини пацієнтів матимуть кишкові ускладнення (наприклад, стриктуру, абсцес, норицю або флегмону) протягом 20 років після встановлення діагнозу. Пацієнти з ураженням клубової, клубово-ободової кишки або проксимальних відділів ШКТ значно частіше, ніж пацієнти з ізольованим ураженням товстої кишки, прогресують до кишкових ускладнень. Іншими факторами ризику розвитку кишкових ускладнень є широке анатомічне ураження та глибокі виразки.

7. Впродовж тривалих періодів спостереження лише 20-30% пацієнтів з ХК матимуть непрогресуючий або індолентний перебіг. Тому більшість пацієнтів потребують активних зусиль для визначення методів лікування, які забезпечують адекватний контроль запалення кишечника.

8. Особливості, які асоціюються з високим ризиком прогресування захворювання, включають молодий вік на момент встановлення діагнозу (11), початкове обширне ураження кишечника, ураження клубової/ілеоколонної кишки, періанальне/тяжке захворювання прямої кишки, а також пацієнти з фенотипом пенетруючого або стенозуючого захворювання (12). Вісцеральне ожиріння може бути маркером підвищеного ризику пенетруючого захворювання (13).

9. Симптоми ХК погано корелюють з наявністю активного запалення, а тому не повинні бути єдиним орієнтиром для терапії. Для уникнення помилок недостатнього або надмірного лікування слід періодично проводити об'єктивну оцінку за допомогою ендоскопічної або поперечної візуалізації.

10. Періанальні нориці при ХК виникають у чверті пацієнтів.

11. Симптоми ХК у більшості випадків проявляються у вигляді хронічного, інтермітуючого перебігу; лише менша кількість пацієнтів матимуть постійно активну симптоматичну хворобу або тривалу симптоматичну ремісію.

12. За відсутності імуномодуляторів або імунобіологічного лікування стероїдна залежність та/або резистентність до стероїдів виникає у половини пацієнтів.

13. До 80% пацієнтів з ХК потребують госпіталізації на певному етапі клінічного перебігу, але щорічний рівень госпіталізації знижується у наступні роки після встановлення діагнозу.

14. 10-річний кумулятивний ризик великих абдомінальних операцій при ХК становить від 40% до 55%, хоча останні дослідження, проведені в біологічну еру, свідчать про те, що 10-річний ризик, можливо, знизився до 30%. 10-річний ризик повторної резекції після першої становить 35%, хоча, знову ж таки, останні дослідження свідчать про те, що цей показник може знизитися до 30%.

15. При ХК 5-річна частота симптоматичних післяопераційних рецидивів становить ~50%.

16. Загальна смертність при ХК дещо підвищена: стандартизований коефіцієнт смертності в 1,4 рази перевищує аналогічний показник у загальній популяції. Причинами підвищеної смертності є захворювання ШКТ, рак ШКТ, захворювання та рак легень.

### ***Злоякісні пухлини кишечника***

17. Пацієнти з ураженням товстої кишки мають підвищений ризик розвитку колоректального раку, а фактори ризику включають тривалість захворювання, ступінь ураження товстої кишки, первинний склерозуючий холангіт, сімейний анамнез колоректального раку та вираженість поточного запалення товстої кишки.

18. Пацієнти з ураженням тонкого кишечника мають підвищений ризик розвитку аденокарциноми тонкого кишечника, яку може бути важко діагностувати до операції.

### **Діагноз**

#### ***Рутинне лабораторне дослідження***

19. Початкове лабораторне дослідження повинно включати оцінку запалення, анемії, зневоднення та недоїдання.

20. У пацієнтів, які мають симптоми активної ХК, слід провести аналіз калу на наявність фекальних патогенів, тест на *Clostridium difficile*, а також дослідження, які визначають запалення кишечника, наприклад, аналіз калу на кальпротектин.

#### ***Генетичне тестування***

21. Генетичне тестування не показане для встановлення діагнозу ХК.

22. Певні генетичні варіанти асоціюються з різними фенотипічними проявами ХК, але на даний момент тестування залишається інструментом дослідження.

#### ***Серологічні маркери ХЗЗК***

23. Рутинне використання серологічних маркерів ЗЗК для встановлення діагнозу ХК не показане.

#### ***Ендоскопія***

24. Ілеоколоноскопію з біопсією слід проводити при обстеженні пацієнтів з підозрою на ХК.
25. Поширення та тяжкість захворювання повинні бути задокументовані на момент встановлення діагнозу. Рекомендується проводити біопсію неураженої слизової оболонки для визначення ступеня гістологічного ураження.
26. Верхню ендоскопію слід проводити тільки у пацієнтів з ознаками та симптомами верхніх відділів ШКТ.
27. Відеокапсульна ендоскопія (ВКЕ) є корисним доповненням до діагностики пацієнтів з хворобою ХК тонкої кишки, у яких є високий індекс підозри на захворювання.
28. Пацієнтам з обструктивними симптомами перед проведенням ВКЕ слід провести візуалізацію тонкої кишки та/або оцінку прохідності капсули для зменшення ризику ретенції капсули.
29. Глибока ентероскопія не є частиною рутинного діагностичного дослідження у пацієнтів з підозрою на ХК, але може надати додаткову інформацію пацієнтам, які потребують біопсії/відбору зразків тканини тонкого кишечника для встановлення діагнозу.

#### ***Візуалізаційні дослідження***

30. Візуалізація тонкого кишечника повинна бути виконана в рамках початкового діагностичного обстеження пацієнтів з підозрою на ХК.
31. Комп'ютерна томографічна ентерографія (КТЕ) є чутливою для виявлення захворювань тонкої кишки у пацієнтів з ХК і порівнянна з магнітно-резонансною ентерографією (МРЕ).
32. Через відсутність будь-якого променевого навантаження МРЕ слід застосовувати переважно у молодих пацієнтів (<35 років) та у пацієнтів, у яких існує ймовірність проведення серійних обстежень.
33. Рішення щодо того яке дослідження тонкого кишечника використовувати, частково пов'язане з досвідом установи та клінічним станом пацієнта.
34. Поперечна візуалізація за допомогою МРТ малого тазу та/або ендоскопічного УЗД може бути використана для подальшої характеристики періанальної ХК та періректальних абсцесів.
35. У випадку підозри на внутрішньочеревний абсцес слід виконати поперечну томографію живота і тазу.

#### ***Визначення активності та поширення хвороби***

36. Тип, локалізація та активність захворювання повинні бути задокументовані в медичній картці.

#### ***Моніторинг активності хвороби***

37. Вимірювання кальпротектину та лактоферину в калі може відігравати допоміжну роль у моніторингу активності захворювання.
38. Сироватковий СРБ є відносно неспецифічним для запалення при ХК, але в окремих пацієнтів серійні вимірювання можуть відігравати певну роль

у моніторингу активності захворювання та відповіді на терапію.

39. Періодична поперечна томографія (КТ, МРТ) може розглядатися для моніторингу відповіді на терапію у певних пацієнтів з ХК тонкої кишки.

40. Загоєння слизової оболонки, визначене за допомогою ендоскопії, є метою терапії:

а. розроблено ендоскопічні показники, які надійно вимірюють ступінь загоєння слизової оболонки та можуть бути використані для моніторингу відповіді на терапію;

б. оцінка післяопераційного ендоскопічного рецидиву клубової кишки за допомогою колоноскопії впродовж року після ілеоколонної резекції може допомогти у подальшому лікуванні.

### **Лікування хвороби**

#### ***Захворювання від помірного до тяжкого ступеня / від помірного до високого ступеня ризику***

41. Системні кортикостероїди неефективні для підтримуючої терапії у пацієнтів з ХК. Місцеві кортикостероїди, хоча і широко застосовуються при ХК, мають обмежену користь.

42. Азатіоприн, 6-меркаптопурин або метотрексат (15 мг один раз на тиждень) можна застосовувати для лікування активної ХК та як додаткову терапію для зниження імуногенності проти біологічної терапії.

#### ***Імунобіологічні анти-ФНП препарати***

43. Імунобіологічні препарати - інфліксимаб та адалімумаб є ефективними засобами для лікування пацієнтів з ХК середнього та тяжкого ступеня і можуть застосовуватися для індукційної та підтримуючої терапії de novo.

44. Недостатньо даних, які б підтверджували безпеку та ефективність переведення пацієнтів, які перебувають на стабільному лікуванні, з одного імунобіологічного засобу на інший з тією ж молекулою.

### **Фістулізуюча хвороба Крона**

#### ***Періанальна/фістульна хвороба***

45. Наявність періанального абсцесу при ХК повинна спонукати до хірургічного дренивання.

#### ***Підтримуюча терапія люмінальної хвороби Крона***

46. Для деяких пацієнтів з безсимптомною (тихою), легкою формою ХК підтримуюча терапія не є варіантом лікування.

47. Хірургічне втручання може розглядатися для пацієнтів із симптоматичною ХК, локалізованою в короткому сегменті кишечника.

48. Дані, що демонструють ефективність сульфасалазину або месалазину для підтримання медикаментозної ремісії у пацієнтів з ХК, відсутні, і ці препарати не рекомендуються для тривалого лікування.

### **Післяопераційна хвороба Крона**

49. Профілактичне лікування рекомендується після резекції тонкої кишки у пацієнтів з **факторами** ризику.

50. Фактори ризику післяопераційного рецидиву ХК слід враховувати при прийнятті рішення щодо лікування.

*Коли потрібно звертатися до лікаря проктолога - хірурга*

51. Хірургічне втручання необхідне для лікування ентеральних ускладнень ХК.

52. Резекція ураженого сегмента кишки - найпоширеніша операція при ХК.

53. При розвитку у хворих на ХК абсцеса черевної порожнини, показано хірургічне лікування з виконанням резекції ураженого сегменту кишки, який став причиною розвитку вказаного ускладнення. В окремих випадках ефективною може пункція абсцесу під ренге- або УЗ контролем, його дренивання з послідуною адекватною антибіотикотерапією.

СРБ - С-реактивний білок; ШКТ - шлунково-кишковий тракт; ЗЗК - запальні захворювання кишечника; МРТ - магнітно-резонансна томографія; ФНП - фактор некрозу пухлин.

*Симптоми хвороби Крона погано корелюють з наявністю активного запалення, а тому не повинні бути єдиним показником для призначення терапії. Для уникнення помилок недостатнього або надмірного лікування слід періодично проводити об'єктивну оцінку за допомогою ендоскопічної або перехресної візуалізації (Резюме).*

*Періанальна фістула при ХК зустрічається у чверті пацієнтів (Резюме).*

У популяційних дослідженнях частота виникнення періанальних норниць становить від 10 до 26%, а кумулятивний ризик становив 26% через 20 років після встановлення діагнозу в одній з когорт (9,14,15). Періанальне захворювання при діагностиці може вказувати на більш тяжкий клінічний перебіг захворювання.

Симптоми ХК в більшості випадків мають хронічний, інтермітуючий перебіг; лише у меншості пацієнтів спостерігається постійна активна симптоматика або тривала симптоматична ремісія (Короткий виклад).

Популяційне дослідження, проведене в окрузі Олмстед, штат Міннесота, змоделювало перебіг ХК впродовж життя на різних стадіях захворювання за допомогою марковської моделі; модель була унікальною в тому, що ймовірності переходу між стадіями захворювання були отримані шляхом зіставлення станів захворювання з фактичною хронологічною історією кожного пацієнта (16). Впродовж життя репрезентативний пацієнт провів 24% тривалості свого захворювання у стані медикаментозної ремісії, 27% - у стані легкого перебігу, 1% - у стані тяжкого перебігу хвороби, що піддається лікуванню, 4% - у стані тяжкого перебігу хвороби, що залежить від лікування, 2% - у стані тяжкого перебігу хвороби, що не піддається лікуванню, 1% - у стані хірургічного втручання і 41% - у стані післяхірургічної ремісії. У когорті

округу Копенгаген 1962-1987 рр. протягом першого року після встановлення діагнозу частки пацієнтів з високою активністю, низькою активністю та клінічною ремісією становили 80%, 15% та 5%, відповідно (17). Однак, після першого року, впродовж 25 років спостерігалось зменшення частки пацієнтів з високою активністю (30%), збільшення частки ремісії (55%) і стабільна частка пацієнтів з низькою активністю (15%).

*За відсутності імуномодуляторів або імунобіологічного лікування стероїдна залежність та/або резистентність до стероїдів виникає у половини пацієнтів (Резюме).*

Популяційні дослідження, проведені в Данії та Міннесоті, свідчать, що від 43% до 56% пацієнтів з ХК отримували кортикостероїди в добіологічну епоху, і що більше половини цих пацієнтів були або стероїдозалежними, або рефрактерними до стероїдів, або потребували хірургічної резекції протягом наступного року (18,19).

*До 80% пацієнтів з ХК потребують госпіталізації на певному етапі клінічного перебігу, але щорічна частота госпіталізацій знижується у наступні роки після встановлення діагнозу (Резюме).*

Раніше дослідження, проведене в окрузі Копенгаген, показало, що 83% пацієнтів були госпіталізовані протягом 1-шого року після встановлення діагнозу, а щорічний рівень госпіталізації після цього становив близько 20% (18). До 70% пацієнтів округу Ольмстед були госпіталізовані принаймні один раз, а кумулятивний ризик госпіталізації в добіологічну еру становив 62% протягом 10 років. Щорічна частота госпіталізацій була найвищою у перший рік після встановлення діагнозу (15)

*10-річний кумулятивний ризик великих абдомінальних операцій при ХК становить від 40% до 55%, хоча нещодавні дослідження, проведені в епоху імунобіологічної терапії, свідчать про те, що 10-річний ризик, можливо, знизився до 30%. 10-річний ризик повторної резекції після першої становить 35%, хоча, знову ж таки, нещодавні дослідження свідчать про те, що цей показник може знизитися до 30% (Резюме).*

У систематичному огляді 30 публікацій, присвячених вивченню ризику великих абдомінальних хірургічних втручань при ХК, кумулятивна частота хірургічних втручань становила 46,6% протягом 10 років, а серед пацієнтів, у яких діагноз був поставлений після 1980 року, цей ризик був нижчим - менше 40% (20). У іншому систематичному огляді вивчався ризик повторної резекції серед пацієнтів з ХК, які перенесли першу резекцію, і цей ризик становив 35% протягом 10 років вцілому, але був значно нижчим серед пацієнтів, яким діагноз був поставлений після 1980 року (21).

*При ХК 5-річна частота симптоматичних післяопераційних рецидивів становить ~50% (Резюме).*

Серед пацієнтів з ХК, які перенесли великі абдомінальні операції, 5-річний кумулятивний ризик клінічного рецидиву становить від 40% до 50% (22,23). Ризик ендоскопічного рецидиву наближається до 90%. Фактори ризику рецидиву ХК після операції включають куріння, меншу тривалість захворювання до операції, більш ніж одну резекцію та проникаючі ускладнення.

*Загальна смертність при ХК децю підвищена: стандартизований коефіцієнт смертності в 1,4 раза перевищує аналогічний показник у загальній популяції. Причинами підвищеної смертності є захворювання ШКТ, рак ШКТ, захворювання легень та рак легень (Резюме).*

Мета-аналіз 13 досліджень смертності від ХК, проведений у 2007 році, дав об'єднаний стандартизований коефіцієнт смертності 1,5 (24). У більш пізніх дослідженнях спостерігалася незначна тенденція до зниження смертності. У мета-аналізі 2013 року об'єднаний стандартизований коефіцієнт смертності від ХК становив 1,46, і був трохи нижчим - 1,38, якщо обмежитися популяційними та первинними дослідженнями (25). Кілька досліджень продемонстрували зв'язок між поточним застосуванням кортикостероїдів і підвищеною смертністю при ХК (26,27).

### **ЗЛОЯКІСНА ПУХЛИНА КИШЕЧНИКА**

*Пацієнти з ураженням товстої кишки мають підвищений ризик розвитку колоректального раку, а фактори ризику включають тривалість захворювання, ступінь ураження товстої кишки, первинний склерозуючий холангіт, сімейний анамнез колоректального раку та тяжкість поточного запалення товстої кишки (Резюме).*

Пацієнти з колітом при ХК мають підвищений ризик розвитку колоректального раку (28). Подібно до виразкового коліту, фактори ризику колоректального раку включають тривалість ХК, первинний склерозуючий холангіт і сімейний анамнез колоректального раку.

*Пацієнти з ураженням тонкої кишки мають підвищений ризик розвитку аденокарциноми тонкої кишки, яку може бути важко діагностувати до операції (Резюме).*

Відносний ризик розвитку аденокарциноми тонкої кишки у пацієнтів з ХК залишається низьким - близько 0,3 випадків на 1000 пацієнто-років (29). Вважається, що підвищений ризик виникає внаслідок тривалого хронічного запалення.

## ДІАГНОСТИКА

Діагноз ХК базується на поєднанні клінічної картини та ендоскопічних, рентгенологічних, гістологічних та патологоанатомічних даних, які демонструють певний ступінь вогнищового, асиметричного та трансмурального гранулематозного запалення ураженого відділу ШКТ (30,31). Лабораторні дослідження є додатковими в оцінці тяжкості захворювання та його ускладнень. Не існує єдиного лабораторного тесту, за допомогою якого можна поставити однозначний діагноз ХК. Послідовність тестування залежить від наявних клінічних ознак.

*Рутинне лабораторне дослідження*

*Початкове лабораторне дослідження повинно включати оцінку запалення, анемії, зневоднення та недоїдання (Резюме).*

*У пацієнтів з симптомами активної ХК слід провести аналіз калу на наявність фекальних патогенів, тест на Clostridium difficile, а також дослідження, які визначають запалення кишечника, наприклад, аналіз калу на кальпротектин (Резюме).*

### Рекомендації

1. Фекальний кальпротектин є корисним тестом, який слід враховувати для диференціації наявності ЗЗК від синдрому подразненого кишечника (СПК) та оцінки ефективності лікування (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*)

Пацієнти з підозрою на ХК часто мають лабораторні докази активності запалення. Анемія та підвищена кількість тромбоцитів є найпоширенішими змінами в загальному аналізі крові (32,33). Сироватковий СРБ – це гострофазовий реактивний білок, що виробляється печінкою і підвищується при запаленні, яке спостерігається у частини пацієнтів з ХК. Він має короткий період напіврозпаду - 19 годин. Через короткий період напіврозпаду його концентрація в сироватці крові швидко знижується, що робить СРБ корисним маркером для виявлення та моніторингу запалення (див. наступний розділ) (34,35). Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) також є неспецифічним показником запалення, який може бути підвищеним у пацієнтів з ХК. ШОЕ може бути корисною для окремих пацієнтів, але не дозволяє відрізнити пацієнтів із ЗЗК від пацієнтів із СПК або здорових осіб (36). До 40% пацієнтів із ЗЗК з легким запаленням можуть мати нормальний рівень СРБ і ШОЕ, що може обмежити корисність цих маркерів для моніторингу деяких пацієнтів (37). Ознаки та симптоми запалення кишечника, пов'язаного із ЗЗК, збігаються з ознаками та симптомами інфекційного ентериту та коліту. Дослідження калу на фекальні патогени та *C. difficile* допоможе в постановці діагнозу та лікуванні. Фекальний кальпротектин - це кальцій-зв'язуючий білок, який походить з нейтрофілів і відіграє роль у регуляції запалення. Фекальний лактоферин - заліозв'язуючий білок, що міститься у вторинних гранулах нейтрофілів. Вони слугують неінвазивними маркерами кишкового запалення



та корисні для диференціації пацієнтів із ЗЗК від пацієнтів із СПК (38-42). Фекальні маркери також можуть бути корисними для моніторингу активності захворювання та відповіді на лікування (див. наступний розділ).

### **Генетичне тестування**

*Генетичне тестування не показано для встановлення діагнозу ХК (Резюме).*

*Певні генетичні варіанти асоціюються з різними фенотипічними проявам ХК, але на даний момент тестування залишається інструментом дослідження (Резюме).*

ЗЗК є гетерогенним захворюванням зі складною взаємодією між генетикою, впливом навколишнього середовища та кишковим мікробіомом. На сьогодні існує понад 200 генетичних локусів, пов'язаних із ЗЗК, і понад 71 локус схильності до ХК, які були ідентифіковані за допомогою широкомасштабних досліджень асоціацій на рівні всього геному (43-45). З часом, вивчення більших популяцій хворих у різних країнах світу, ймовірно, буде розширюватися. Прикладами однонуклеотидних поліморфізмів, які визначають схильність до ХК, є послідовності в гені NOD2, гені рецептора інтерлейкіну (IL)-23 та гені 16-подібного гена, пов'язаного з аутофагією (ATG16L1) (46). Ці гени відіграють роль у вродженому імунитеті та регуляції епітеліального бар'єру (47). Ці варіанти сприйнятливості є біологічно важливими для розуміння патофізіології ХК, але не існує жодного варіанту, який би мав достатньо високу частоту у популяції хворих на ХК, щоб зробити його діагностично корисним. Існують значні відмінності в поширеності генів схильності між різними расовими/етнічними групами - наприклад, варіанти NOD2 та IL23R дуже рідко зустрічаються в популяціях Східної Азії (43).

Існують генетичні варіанти, які асоціюються з фенотипом захворювання. Варіанти NOD2 є предикторами більш складного перебігу захворювання, включаючи ураження клубової кишки, стеноз, проникаючу форму захворювання та потребу в хірургічному втручанні (48). Ці варіанти також асоціюються з раннім початком захворювання (49). Варіанти IL-12B асоціюються з необхідністю раннього хірургічного втручання (50). Тестування NOD2 є комерційно доступним для трьох найпоширеніших варіантів, що спостерігаються при ХК. Хоча ідентифікація цих варіантів може виявити пацієнтів, які, ймовірно, мають більш агресивний перебіг ХК, цей лабораторний тест не використовується рутинно в клінічній практиці і залишається дослідницьким інструментом. Зрештою, ми зможемо використовувати генетичне тестування для характеристики поведінки пацієнта під час хвороби та призначення ранньої терапії (51).

### **Серологічні маркери ХЗЗК**

*Рутинне використання серологічних маркерів ЗЗК для встановлення діагнозу ХК не показано (Резюме).*

Через гетерогенну природу ЗЗК було проведено багато досліджень, спрямованих на пошук імунологічних маркерів, які б допомогли в діагностиці захворювання. Ці дослідження були зосереджені на антитілах до мікробних антигенів та аутоантитілах (Додаткова інформація в Інтернеті). Антигліканові антитіла більш поширені при ХК, ніж при виразковому коліті, але мають низьку чутливість, що робить їх використання в діагностиці менш корисним (52).

### **Ендоскопія**

*Ілеоколоноскопію з біопсією слід проводити при обстеженні пацієнтів з підозрою на ХК (Резюме)*

*Розповсюдження захворювання та його тяжкість повинні бути задокументовані під час діагностики. Рекомендується біопсія неураженої слизової оболонки для визначити ступеня гістологічного захворювання (Резюме).*

Колоноскопія з інтубацією термінального відділу клубової кишки та біопсією рекомендується як частина первинної діагностики пацієнтів з підозрою на ЗЗК. Понад 80% пацієнтів із ЗЗК матимуть ураження слизової оболонки в межах досяжності колоноскопа. Інтубація клубової кишки за допомогою колоноскопії сягає 80-97% у пацієнтів, у яких досягається сліпа кишка (53). Дослідження тонкої кишки з барієм у термінальному відділі клубової кишки може як надмірно, так і недостовірно відобразити захворювання клубової кишки (53,54). Безпосередня оцінка клубової кишки доповнює рентгенографічні дані в діагностиці ХК. Зміни слизової оболонки, що вказують на ХК, включають вузлуватість слизової оболонки, набряк, виразки, рихлість і стеноз (53,55). Класичне гранулематозне запалення спостерігається у меншості пацієнтів (до 33%) з ХК і є корисним, але не обов'язковим для діагностики. Розподіл ендоскопічних та гістологічних знахідок важливо документувати під час встановлення діагнозу, оскільки це впливає на скринінг колоректального раку, прогноз захворювання і, зрештою, на прийняття терапевтичного рішення. Спроби кількісно оцінити розподіл і тяжкість ураження слизової оболонки товстої та клубової кишок у пацієнтів з ХК призвели до розробки декількох ендоскопічних систем оцінки, включаючи ендоскопічний індекс тяжкості ХК (CDEIS) і просту ендоскопічну оцінку ХК (SES-CD) (56,57). SES-CD є найменш громіздкою у використанні і була включена до багатьох комерційних ендоскопічних систем звітності (57) (Додаткова інформація в Інтернеті). Дослідження з використанням центральних ендоскопічних зчитувачів показали відмінну внутрішню і міжрейтингову надійність (58) (див. наступний розділ).

*Верхню ендоскопію слід проводити лише пацієнтам з ознаками та симптомами ураження верхніх відділів ШКТ (Резюме).*

Наявність ХК у верхніх відділах ШКТ часто недооцінюється, оскільки більшість досліджень у дорослих свідчать про те, що діапазон поширеності такої локалізації становить 0,3-5% (59). Якщо розглядати захворюваність у

проспективному аспекті, то ця цифра є вищою і становить 16% пацієнтів з ендоскопічними та гістологічними змінами, характерними для ХК. З цієї групи пацієнтів лише 37% мали симптоми на момент обстеження (60). Рутинне ендоскопічне обстеження у безсимптомних пацієнтів з ХК асоціюється з легким ендоскопічно видимим запаленням у 64% пацієнтів та гістологічним запаленням у 70% пацієнтів (61). Ці дослідження проводилися переважно у дітей. Незважаючи на ці дані, не схоже, що ці зміни мають велике клінічне значення (62). Ендоскопічні ознаки, що вказують на ХК, включають вузлуватість слизової оболонки, виразки (як афтозні, так і лінійні), потовщення антрального відділу та дуоденальні стриктури (63). Гістологічні зміни можуть включати гранулематозне запалення, вогнищевий криптит дванадцятипалої кишки та вогнищеве посилення гастриту (60)

*Відеокапсульна ендоскопія є корисним доповненням до діагностики пацієнтів з ХК тонкої кишки, у яких є високий ризик та вірогідність такої локалізації хвороби. (Резюме).*

*Пацієнтам з обструктивними симптомами слід провести візуалізацію тонкої кишки та/або оцінку прохідності капсули перед ендоскопією відеокапсули для зменшення ризику затримки капсули (Резюме).*

Капсульна ендоскопія тонкої кишки дозволяє безпосередньо візуалізувати слизову оболонку тонкої кишки. Ізольоване ураження тонкої кишки може спостерігатися у 30% пацієнтів з ХК, що ускладнює діагностику за допомогою рутинних методів візуалізації тонкої кишки. (64). Кілька мета-аналізів вивчали діагностичну ефективність капсульної ендоскопії при обстеженні пацієнтів з підозрою на ХК. Капсульна ендоскопія перевершує бар'єри дослідження тонкої кишки, КТЕ та ілеоколоноскопію у пацієнтів з підозрою на ХК з додатковою діагностичною ефективністю 32%, 47% і 22% відповідно (64). Однак, деякі дослідження ставлять під сумнів специфічність результатів капсульної ендоскопії для діагностики ХК, і на сьогодні немає єдиної думки щодо того, які саме результати капсульної ендоскопії є підставою для встановлення діагнозу ХК (65). Оцінка за шкалою Льюїса - це бальна система, що базується на оцінці трьох ендоскопічних параметрів: зовнішній вигляд ворсинок, виразки та стриктури. Система балів включена до програмної платформи деяких капсул для ендоскопії і допомагає в кількісній оцінці запалення тонкої кишки та діагностиці ХК (66). Капсульна ендоскопія має високу негативну прогностичну цінність - 96% (67). Частота затримки капсули у пацієнтів з підозрою на ХК становить 0-5,4%, а у пацієнтів з діагностованим ХК вона вища (68). Оцінка прохідності тонкої кишки для капсули або візуалізація тонкої кишки перед відеокапсульною ендоскопією зменшує ризик ретенції стандартної відеокапсули (69-71). Капсульна ендоскопія може виявити ділянку для спрямованої біопсії з метою отримання тканини для встановлення діагнозу ХК.

*Глибока ентероскопія не є частиною рутинного діагностичного дослідження у пацієнтів з підозрою на ХК, але може надати додаткову*

інформацію пацієнтам, яким для встановлення діагнозу необхідна біопсія/відбір зразків тканини тонкої кишки (Резюме).

Капсульна ендоскопія та методи візуалізації тонкого кишківника не мають засобів для отримання тканин, коли це необхідно для діагностики під час обстеження тонкого кишківника. Для глибокого ендоскопічного дослідження тонкої кишки були розроблені апаратні ендоскопічні методи, які включають ендоскопію з одним балоном (Olympus, Токіо, Японія) та ендоскопію з двома балонами (Fujinon, Токіо, Японія та NaviAid, Pentax) (72). Дослідження ендоскопії з подвійним балоном при ХК не включали велику кількість пацієнтів, але повідомляють про діагностичну результативність до 80% при використанні у пацієнтів з підозрою на ХК (73-76). Подвійна балонна ендоскопія є більш чутливою у виявленні уражень у пацієнтів з підозрою на ХК, ніж множинні рентгенографічні методи візуалізації (77); однак, через інвазивний і потенційно тривалий характер дослідження, його слід зарезервувати для випадків, коли потрібна тканина або потенційне терапевтичне втручання, таке як дилатація стриктури (72).

### Рекомендації

- |  |
|--|
| <p>2. У пацієнтів з особливо високим ризиком колоректальної неоплазії (наприклад, дисплазія в особистому анамнезі, первинний склерозуючий холангіт), хромоендоскопію слід використовувати під час колоноскопії, оскільки вона може підвищити діагностичну ефективність для виявлення колоректальної дисплазії, особливо порівняно з ендоскопією у білому світлі стандартної чіткості (<i>умовна рекомендація, низький рівень доказовості</i>).</p> |
| <p>3. Для пацієнтів, які проходять оглядову колоноскопію, немає достатньо доказів, щоб рекомендувати універсальну хромоендоскопію для спостереження за колоректальною неоплазією ЗЗК, якщо ендоскопіст має доступ до ендоскопії високої чіткості у білому світлі (<i>умовна рекомендація, середній рівень доказовості</i>).</p>  |

Спостережна колоноскопія рекомендується пацієнтам, у яких хвороба триває щонайменше 8 років і в яких уражено 30% або більше товстої кишки. Ризик неоплазії при коліті Крона зростає як з тривалістю, так і з поширеністю захворювання. Пацієнтам з первинним склерозуючим холангітом слід розпочати спостережну колоноскопію в момент встановлення діагнозу, незалежно від розповсюдженості захворювання. Наразі ми не рекомендуємо проводити рутинне обстеження при ХК тонкої кишки. Хромоендоскопію слід проводити в умовах ендоскопічної ремісії. Були запропоновані методи виконання хромоендоскопії (78). Мета-аналіз 6 досліджень, проведений у 2011 році за участю понад 1200 пацієнтів із ЗЗК, показав, що приріст частоти виявлення дисплазії на 7% порівняно з колоноскопією зі стандартною роздільною здатністю у білому світлі (79). У рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД), в якому порівнювали ендоскопію

високої чіткості у білому світлі, хромоендоскопію з розпиленням барвника та віртуальну хромоендоскопію у 270 пацієнтів із ЗЗК з тривалим виразковим колітом або хворобою Крона, не було виявлено суттєвої різниці у частоті виявлення дисплазії між цими трьома методами - лише колоноскопія високої чіткості у білому світлі була достатньою для виявлення неоплазії товстої кишки (80). Інше РКД (за участю 103 пацієнтів), в якому порівнювали ендоскопію з високою роздільною здатністю у білому світлі з хромоендоскопією при виразковому коліті, було представлено попередньо (81). У цьому випадку частота виявлення дисплазії була значно вищою серед 50 пацієнтів, рандомізованих для хромоендоскопії (22%), порівняно з 53 пацієнтами, рандомізованими для ендоскопії у білому світлі високої чіткості (9,4%) (81). Систематичний огляд 2017 року оцінив 10 РКД, які включали 1 500 пацієнтів, для порівняння хромоендоскопії з іншими ендоскопічними методами спостереження за дисплазією у пацієнтів із ЗЗК (82). Хромоендоскопія була достовірно пов'язана з вищою ймовірністю виявлення пацієнтів з дисплазією порівняно з іншими методами (відносний ризик (ВР) 1,37; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,04-1,79); цей зв'язок був достовірним лише тоді, коли хромоендоскопію порівнювали з ендоскопією у білому світлі стандартної роздільної здатності (ВР, 2,12; 95% ДІ, 1,15-3,91). Коли хромоендоскопію порівнювали з ендоскопією у білому світлі високої роздільної здатності, ймовірність виявлення дисплазії не була вищою (ВР, 1,42; 95% ДІ, 0,80-2,52). Хромоендоскопія вимагала значно більшого часу процедури порівняно з іншими методами (середня різниця 8,91 хв; 95% ДІ, 1,37-16,45) (83). Не було отримано прямих доказів впливу на запобігання смертності від усіх причин/специфічного раку або часу до інтервалу виявлення раку. На даний момент немає достатніх доказів, щоб наполегливо рекомендувати універсальну хромоендоскопію для спостереження за колоректальною неоплазією при ЗЗК, якщо ендоскопіст має доступ до ендоскопії з високою роздільною здатністю білого світла.

### **Рекомендації**

- |   |
|---|
| <p>4. Вузькосмугову візуалізацію не слід використовувати під час контрольних обстежень для обстеження колоректальної неоплазії при хворобі Крона (<i>умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості</i>).</p> |
|---|

Існувала надія, що вузькосмугова візуалізація слугуватиме віртуальною хромоендоскопією і підвищить виявлення дисплазії порівняно з ендоскопією у білому світлі без необхідності фактичного розпилення барвника. У рандомізованому дослідженні, проведеному в Барселоні за участю 60 пацієнтів з довготривалим захворюванням товстої кишки, порівнювали вузькосмугову візуалізацію з хромоендоскопією з розпиленням барвника, і не було виявлено жодної різниці у показниках виявлення дисплазії (84). У іншому рандомізованому дослідженні, в якому порівнювали вузькосмугову

візуалізацію з ендоскопією з високою роздільною здатністю у білому світлі для спостереження за новоутвореннями у пацієнтів з тривалим виразковим колітом, не було виявлено різниці у показниках виявлення дисплазії (85). Таким чином, вузькосмугова візуалізація не може бути рекомендована як інструмент спостереження у пацієнтів з тривалим колітом.

### **Рекомендації**

5. Ендоскопісти, які достатньо підготовлені та професійно виконують хромоендоскопію, можуть відмовитися від отримання випадкових спостережних біопсій і покладатися лише на прицільні біопсії (*умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості*).

Численні дослідження показали, що частота виявлення дисплазії при випадкових, нецільових біопсіях надзвичайно низька - від 0,1 до 0,2%, тоді як частота виявлення дисплазії при прицільних біопсіях значно вища - у таких порівняльних дослідженнях відсоток диспластичних уражень, виявлених при прицільній біопсії, коливається від 80 до 90% (86-90). Таким чином, ендоскопісти, які пройшли достатню підготовку з хромоендоскопії, можуть покладатися лише на прицільні біопсії. Крива навчання виконанню хромоендоскопії може бути не крутою - в одному з недавніх досліджень не було виявлено різниці у частоті виявлення дисплазії між досвідченими та непрофесійними ендоскопістами (18,5% проти 13,1%) (91).

### **Візуалізаційні дослідження**

*Візуалізація тонкої кишки повинна виконуватися в рамках початкового діагностичного обстеження пацієнтів з підозрою на ХК (Резюме).*

*КТЕ є чутливою для виявлення захворювань тонкої кишки у пацієнтів з ХК і порівнянна з МРЕ (Резюме).*

*Через відсутність будь-якого променевого навантаження МРТ слід застосовувати переважно у молодих пацієнтів (<35 років) та у пацієнтів, у яких існує ймовірність проведення серійних обстежень (Резюме).*

*Рішення щодо того, яке дослідження тонкої кишки використовувати, частково пов'язане з досвідом установи та клінічною картиною пацієнта (Резюме).*

Тонка кишка- одна з найпоширеніших ділянок, уражених запаленням у пацієнтів з ХК. Значна частина ураження знаходиться поза межами досяжності стандартного ендоскопічного огляду. У 50% пацієнтів з активним захворюванням тонкої кишки запалення може не поширюватися на кінцевий відділ клубової кишки або бути інтрамуральним і не виявлятися при ілеоколоноскопії (92). Ускладнення ХК, такі як стриктури та кишкові нориці, найкраще виявляються за допомогою технологій візуалізації тонкої кишки. Повідомляється, що чутливість комп'ютерної томо-ентерографії (КТЕ) у виявленні уражень, пов'язаних з ХК, сягає 90% (65,93). Чутливість виявлення активної форми ХК тонкої кишки в одному порівняльному дослідженні

становила лише 65% з подальшим дослідженням тонкої кишки порівняно з 83% при КТЕ (65). У дослідженнях, у яких порівнювали капсульну ендоскопію з додатковими обстеженнями тонкої кишки, були випадки, коли у пацієнтів з нормальною ендоскопічною картиною тонкої кишки виявляли, як захворювання слизової оболонки (20%), так і стриктури (6%) при проведенні капсульної ендоскопії (94). Такі ознаки КТЕ, як потовщення слизової оболонки, мезентеріальна гіперваскуляризація та мезентеріальні жирові тяжі, свідчать щодо активного запалення (95). МРТ має схожу чутливість як і КТЕ з потовщенням стінки, ураженням слизової оболонки, та гіперчутливістю T2, що свідчить про запалення кишечника. (96). Для кількісної оцінки ступеня запалення були розроблені системи бальної оцінки запалення. Це може дозволити оцінити ефект лікування у випадку серійних обстеженнях (97). Покращення рентгенологічних параметрів КТЕ і МРЕ на тлі медикаментозної терапії асоціюється з кращим клінічним результатом щодо госпіталізації, хірургічного втручання і застосування стероїдів у пацієнтів з ХК (98). У пацієнтів з ХК потреба в послідовних візуалізаційних дослідженнях спостерігається у молодих пацієнтів, пацієнтів із захворюваннями верхніх відділів ШКТ, пацієнтів з пенетруючим захворюванням, а також у пацієнтів, які потребують стероїдів, біопрепаратів та хірургічного втручання. Необхідність повторних досліджень ШКТ з часом призводить до високих рівнів діагностичного променевого навантаження, які теоретично можуть значно підвищити ризик розвитку раку (99,100). У таких пацієнтів перевага надається МРТ. Методи зменшення дози опромінення під час діагностичного КТ-сканування були впроваджені і у даний час вдосконалюються з використанням змін як в програмному, так і в апаратному забезпеченні для збереження якості зображення при зменшенні дози опромінення. Як це вплине на використання КТ, невідомо (101).

*Поперечна візуалізація органів малого тазу за допомогою МРТ та/або ендоскопічного ультразвуку може бути використана для подальшої характеристики періанальної ХК та періректальних абсцесів (Резюме).*

Приблизно у 25% пацієнтів з ХК розвивається періректальне ускладнення захворювання, включаючи утворення нориці та/або періректального абсцесу (14). При стандартній медикаментозній терапії спостерігається висока частота рецидивів норицевого дренивання. Візуалізація періанальної ділянки дозволяє виявити захворювання, які потребують хірургічного втручання для сприяння загоєнню, а також ідентифікувати та класифікувати усі захворювання, які наявні до та після медикаментозної терапії. (102). Порівняльні дослідження показали, що ендоскопічне ультразвукове дослідження має більш ніж 90% точність у діагностиці періанальної фістульної хвороби.(103) Серійні ендоскопічні ультразвукові дослідження можуть бути використані для планування терапевтичного втручання у пацієнтів з періанальною фістульною хворобою Крона, включаючи видалення сетону та продовження

медикаментозної терапії (104,105). МРТ малого тазу має порівнянну точність (102,106).

*У випадку підозри на внутрішньочеревний абсцес слід виконати поперечну томографію черевної порожнини та малого тазу (Резюме).*

КТ та МРЕ мають точність >90% у виявленні абсцесів до операції (107). КТ може бути використана для допомоги спрямування передопераційного дренивання абсцесу, що може призвести до зниження частоти післяопераційних ускладнень (108).

### **Визначення активності та поширення хвороби**

*Тип, локалізація та активність ЗЗК повинні бути задокументовані в медичній картці (Резюме).*

Перебіг ХК та рішення, що стосуються відповідної негайної та майбутньої терапії, частково передбачаються клінічними особливостями на момент встановлення діагнозу. Ці ознаки включають вік початку захворювання, розповсюдження хвороби, її активність та тип хворооби. Документування цих особливостей у медичній документації є частиною численних ініціатив з якості надання медичної допомоги пацієнтам із ЗЗК, хоча це не включено до змін 2015 р. у вимогах до звітності з якості Системи звітності лікарів (109,110). Документування активності захворювання при кожному зверненні дозволяє здійснювати моніторинг прогресування захворювання та ефективності терапії (111).

**Активність захворювання.** Клінічна активність захворювання при ХК поділяється на ремісію, легку, помірну та тяжку. Не існує «золотого стандарту» для визначення активності захворювання. Активність захворювання залежить від гетерогенних клінічних показників, впливу на якість життя, ускладнень захворювання та ускладнень терапії. Незважаючи на складність оцінки клінічної активності, ці оцінки є важливими, оскільки дозволяють лікарю приймати рішення щодо ведення хвороби.

Легка форма захворювання характеризується тим, що пацієнти отримують амбулаторне лікування, нормально харчуються та п'ють. (112). Втрата ваги становить <10% і немає таких ускладнень, як непрохідність, лихоманка, збільшення живота або зневоднення. У таких пацієнтів можуть спостерігатися діарея та біль у животі, а рівень СРБ в сироватці крові, зазвичай, підвищений. У випадку легкого перебігу захворювання вплив на показники якості життя мінімальний. Це корелює з показником Індексу активності хвороби Крона (СDAI) у 150-220 балів. Пацієнти з тяжким перебігом захворювання можуть мати кахексію зі значною втратою ваги. Вони можуть мати ускладнення, такі як непрохідність або внутрішньочеревний абсцес. Симптоми зберігаються, незважаючи на агресивну терапію. Таких пацієнтів часто госпіталізують. Це відповідає СDAI > 450. Пацієнти з помірним перебігом захворювання знаходяться між цими двома крайнощами.



Слід зазначити, що симптоматична активність захворювання не має прямої кореляції з анамнезом.

Індекси, які зазвичай використовуються в клінічних дослідженнях, включають CDAI, індекс Харві Бредшоу та інструменти оцінки результатів, щодо яких повідомляє пацієнт (див. **додаткову інформацію в Інтернеті**). Більш детально це буде розглянуто в розділі «Робочі визначення активності та прогнозу захворювання».

**Фенотипічна класифікація.** Міжнародним стандартом фенотипічної класифікації наразі є Монреальський перегляд Віденської класифікації 2005 року (113). Ця система класифікації включає вік початку захворювання, локалізацію хвороби та перебіг захворювання. А1 означає початок захворювання у віці 16 років або молодше, А2 - початок захворювання у віці від 17 до 40 років, а А3 - понад 40 років. Локалізація захворювання поділяється на L1 (термінальна частина клубової кишки), L2 (товста кишка), L3 (ілеоколон) та L4 (ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту). Характер перебігу захворювання поділяється на В1 (нестриктуруючий, непенетруючий, В2 (стриктуруючий) та В3 (пенетруючий). Літера «р» додається до підтипу В, якщо наявна періанальна фістульна хвороба (114). Локалізація, як правило, залишається стабільною, а перебіг має тенденцію до прогресування від В1 до В2 або В3 впродовж перебігу хвороби. Паризька класифікація додатково поділяє вік на менші сегменти і поділяє захворювання верхніх відділів ШКТ на локалізацію вище і нижче зв'язки Трейтца (115). Ці підкласифікації є найбільш корисними в педіатричній популяції.

### **Моніторинг активності хвороби**

Історично цілі терапії ЗЗК базувалися на симптоматичній відповіді з хорошим контролем симптомів та покращенням якості життя. Зараз ми маємо об'єктивні показники запалення, які можуть дозволити більш жорсткий контроль над запальним процесом. Моніторинг запальної реакції включає фекальні маркери, сироваткові маркери, візуалізаційні дослідження та ендоскопічну оцінку. Концепція «лікування до цілі» полягає у використанні оцінки відповіді як клінічних, так і запальних параметрів для визначення ремісії. Незрозуміло, чи призведе таке суворе визначення ремісії до довгострокового покращення результатів або модифікації перебігу захворювання. Завдяки успіхам, досягнутим у медикаментозній терапії ХК, концепція цілеспрямованого лікування стає більш реалістичною, але все ще існує потреба у проведенні довготривалих спостережних досліджень, щоб з'ясувати, чи потрібна повна клінічна та запальна ремісія в усіх пацієнтів (116-118).

*Вимірювання фекального кальпротектину та лактоферину може відігравати допоміжну роль у моніторингу активності захворювання (Резюме).*

Фекальні маркери можуть відігравати певну роль у неінвазивному моніторингу активності захворювання при ХК. Дослідження показали, що як фекальний лактоферин, так і фекальний кальпротектин є чутливими маркерами активності захворювання і корелюють з рядом ендоскопічних показників активності, таких як товстокишковий SES-CD (119,120). Було проведено кілька досліджень, які свідчать про те, що рівні фекального кальпротектину можна використовувати для моніторингу пацієнтів на предмет післяопераційного рецидиву після резекції клубової кишки з приводу ХК. Рівні  $>100$  мкг/г вказують на ендоскопічний рецидив з чутливістю в діапазоні 89% (121,122). У пацієнтів з інфліксимаб-індукованою ремісією рівень фекального кальпротектину  $>160$  мкг/г має чутливість 91,7% та специфічність 82,9% для прогнозування рецидиву (123,124).

*Сироватковий СРБ відносно неспецифічний для запалення при ХК, але у деяких пацієнтів серійні вимірювання можуть мати значення для моніторингу активності захворювання та відповіді на терапію (Резюме)*

Доведено, що сироватковий СРБ відіграє більш послідовну роль у моніторингу відповіді у пацієнтів, які отримують інфліксимаб. Високі рівні на початку лікування ( $>15$  мг/л) прогнозують первинну відсутність відповіді на інфліксимаб з 67% чутливістю та 65% специфічністю (125). Нормалізація СРБ під час терапії інфліксимабом на 14 тижні асоціюється з більшою ймовірністю продовження відповіді або ремісії під час підтримуючої терапії (126).

*Періодична поперечна томографія (КТ, МРТ) може розглядатися для моніторингу відповіді на терапію у певних пацієнтів з ХК тонкої кишки (Резюме).*

Були розроблені МР-індикатори запалення, які можуть дозволити проводити серійні МРТ для визначення відповіді на терапію (127,128). Покращення показників запалення на МРТ корелює з клінічним покращенням у пацієнтів, які отримували інфліксимаб (129). Також було продемонстровано, що покращення показників запалення на МРТ та КТ асоціюється зі зменшенням кількості госпіталізацій, хірургічних втручань та потреби в стероїдах у пацієнтів з ХК (98). Можливість обстежити усю стінку кишечника на наявність змін, пов'язаних із запаленням, має перевагу в популяціях пацієнтів, які не можуть бути оцінені ендоскопічно (наприклад, пацієнти з ураженням переважно тонкого кишечника). УЗД тонкого кишечника широко використовується за межами США для оцінки ХК. Воно використовується для діагностики ХК, виявлення екстрамуральних ускладнень, виявлення та оцінки стенозуючих стриктур, а також для спостереження за перебігом захворювання.

*Загоєння слизової оболонки, визначене за допомогою ендоскопії, є метою терапії (Короткий виклад).*

- *Розроблено ендоскопічні показники, які надійно вимірюють ступінь загоєння слизової оболонки і можуть бути використані для моніторингу відповіді на терапію.*

- *Оцінка стану клубової кишки на предмет післяопераційного ендоскопічного рецидиву за допомогою колоноскопії протягом року після ілеоколонної резекції може допомогти у подальшому лікуванні.*

Загоєння слизової оболонки стало важливою мішенню в оцінці ефективності лікування ЗЗК. У пацієнтів з ХК загоєння слизової оболонки визначається як відсутність виразки, і були розроблені ендоскопічні системи оцінки для кількісної оцінки ступеня виразки і запалення у пацієнтів з ХК в межах досяжності колоноскопа (130). Існує обмежена кількість досліджень, які вивчали довгостроковий вплив загоєння слизової оболонки на клінічний перебіг захворювання. У пацієнтів з ранньою стадією ХК повне загоєння слизової оболонки після 2 років терапії прогнозує стійку клінічну ремісію без стероїдів через 3 і 4 роки від початку лікування (131). Інші клінічні результати, пов'язані з загоєнням слизової оболонки при ХК, включають зменшення кількості хірургічних втручань та госпіталізацій. (132). Система оцінки за шкалою SES-CD (57) була використана проспективно для оцінки загоєння слизової оболонки у пацієнтів, які отримували терапію протипухлинним фактором некрозу (анти-ФНП), а також комбіновану терапію анти-ФНП/тіопуринами, демонструючи, що зміни можуть бути вимірними; крім того, існує сильна кореляція між покращенням загоєння слизової оболонки за шкалою SES-CD та клінічними симптомами (133,134). У пацієнтів, які перенесли ілеоколонну резекцію, оцінка ендоскопічних уражень безпосередньо в зоні анастомозу дозволяє виявити пацієнтів, які, ймовірно, матимуть клінічний рецидив ХК (135). Ця оцінка ендоскопічної активності відома як оцінка Рутгерта (Rutgeerts) і стала широко використовуватися для оцінки післяопераційних пацієнтів (136) (*Додаткова інформація в Інтернеті*).

## Модифікатори хвороб

### Рекомендації

- |  |
|--|
| <p>6. Нестероїдні протизапальні препарати (НППЗ) можуть посилювати активність захворювання, тому їх слід уникати, якщо це можливо, у пацієнтів з ХК (<i>настійна рекомендація, низький рівень доказовості</i>)</p> |
|--|

Існують численні повідомлення щодо випадків та обсерваційних досліджень, які свідчать про те, що застосування НППЗ у пацієнтів з ХК пов'язане із загостренням ЗЗК. Задokumentовано, що НППЗ пошкоджують слизову оболонку тонкої кишки дистальніше дванадцятипалої кишки, утворюючи виразки, ерозії та перетинки. Проникність слизової оболонки підвищується при терапії НППЗ, що призводить до підвищеної експозиції до люмінальних токсинів та антигенів (137). У порівняльному дослідженні ацетамінофену, напроксену, набуметону, німесуліді та аспірину частота рецидивів спокійного перебігу ЗЗК протягом 9 днів терапії неселективними

НППЗ (напроксен і набуметон) становила 17-28% (138). Нещодавнє застосування НППЗ пов'язане з підвищеним ризиком екстреної госпіталізації пацієнтів із ЗЗК (139,140). Інші дослідження не виявили такого зв'язку (141). Селективні інгібітори циклооксигенази-2 при короткостроковій терапії не спричиняють загострення виразкового коліту, але подібні дослідження не проводилися при ХК (142).

### **Рекомендації**

7. Куріння сигарет посилює активність захворювання і прискорює рецидиви хвороби, тому його слід уникати. Слід заохочувати програми активної відмови від куріння (*настійна рекомендація, низький рівень доказовості*).

У багатьох клінічних ситуаціях було доведено, що куріння сигарет негативно впливає на активність захворювання при ХК. У пацієнтів з ХК, які палять, спостерігається підвищена частота хірургічних втручань, госпіталізацій з приводу ЗЗК та периферичних артритів порівняно з тими, хто не курить (143, 144). Активне куріння асоціюється з пенетруючим фенотипом ХК (145). Активне куріння збільшує ризик рецидиву після припинення анти-ФНП-терапії (146). Пацієнти з ХК, які припиняють палити, мають меншу кількість спалахів активності захворювання і меншу потребу в стероїдах та імуномодулюючій терапії (147).

### **Рекомендації**

8. Застосування антибіотиків не повинно обмежуватися у пацієнтів з ХК з метою запобігання загостренням захворювання (*умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості*).

Вважається, що кишковий мікробіом відіграє важливу роль у патогенезі ЗЗК. Порушення кишкової мікробіоти або дисбактеріоз можуть бути шкідливими з точки зору стимуляції імунної системи у пацієнтів із ЗЗК. Було показано, що дисбактеріоз пов'язаний з підвищеним запаленням кишечника (148). Вплив антибіотиків на кишечник часто призводить до симптомів, які неможливо відрізнити від ЗЗК, включаючи діарею та спазми в животі (137). У великому перехресному дослідженні з використанням бази даних досліджень загальної практики з 1989 по 1997 рік вплив антибіотиків протягом 60 днів асоціюється зі зниженим ризиком загострення (149). Дисбактеріоз кишечника, пов'язаний з прийомом антибіотиків, асоціюється з інфекцією *C. difficile*. Пацієнти з ЗЗК мають вищий рівень носійства токсигенного *C. difficile* порівняно з контрольною групою (150,151). У пацієнтів, у яких спостерігається посилення симптомів діареї після антибіотикотерапії, слід розглянути та оцінити наявність супутньої інфекції *C. Difficile*.

### **Рекомендації**

9. Наявність стресу, депресії та тривоги, які часто зустрічаються при ЗЗК, є факторами, що призводять до зниження якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, у пацієнтів з ХК, а також до зниження прихильності до рекомендацій лікарів. Оцінка та управління стресом, депресією та тривогою повинні бути включені до комплексної допомоги пацієнтам з ХК.

Багато пацієнтів пов'язують стрес із посиленням симптомів ЗЗК. Існує зв'язок між депресією та спалахами активності ХК (152). Соматичні симптоми, які розвиваються у зв'язку з депресією, можуть спричинити значну інвалідизацію. Перцептивний стрес включає питання, пов'язані з контролем, лікуванням хвороби та впливом на спосіб життя, і має тісний зв'язок із симптомами ЗЗК у численних дослідженнях (137,153,154). Посилення кишкових симптомів не завжди пов'язане з підвищеним запаленням, але, тим не менш, може сприяти зниженню якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (154-156). Пацієнти з ХК, депресією та тривожністю мають більший ризик хірургічного втручання та вищий ступінь потреби у медичній допомозі, ніж без цих супутніх захворювань (157). Доведено, що у дітей з депресією та ХК зменшується симптоматична активність захворювання при лікуванні когнітивно-поведінковою терапією порівняно з підтримуючим аудіюванням (158).

## **ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ**

### **Загальні принципи**

Терапевтичні рекомендації для пацієнтів з ХК визначаються залежно від локалізації, тяжкості захворювання, наявності ускладнень, пов'язаних із захворюванням, а також від прогнозу перебігу захворювання. Терапевтичні підходи індивідуалізуються відповідно до симптоматичної відповіді та толерантності до медичного втручання. Сучасні терапевтичні підходи слід розглядати як послідовний континуум для лікування «гострого захворювання» або «індукції клінічної ремісії», а потім для «підтримання відповіді/ремісії». Лікування активного захворювання слід продовжувати до досягнення симптоматичної ремісії або відсутності подальшого покращення. Для підтвердження суб'єктивного покращення симптомів слід провести об'єктивну оцінку за допомогою ендоскопічної або поперечної візуалізації. Відповідь пацієнтів на початкову терапію слід оцінювати протягом декількох тижнів, тоді як побічні явища слід ретельно відстежувати протягом усього періоду терапії. Загалом, клінічні ознаки покращення мають бути очевидними протягом 2-4 тижнів, а максимальне покращення має відбутися через 12-16 тижнів. Пацієнтів, які досягли ремісії слід розглянути для підтримуючої терапії. Тих, у кого тривають симптоми, слід лікувати альтернативною терапією для легкого та помірного захворювання, відкоригувати дозу ліків, щоб спробувати оптимізувати терапію, або перейти до лікування середньої та тяжкої форми захворювання, відповідно до їх клінічного статусу

У пацієнтів, які мають активні симптоми, незважаючи на лікування

імунобіологічним препаратом (наприклад, анти-ФНП), доцільно оцінити, чи є їхні симптоми наслідком наявності активної ХК, за допомогою оцінки слизової оболонки шляхом поперечної томографії (КТЕ або МРЕ) або ендоскопії (наприклад, колоноскопії). Можна оцінити наявність біомаркерів активності захворювання (таких як СРБ, фекальний кальпротектин), але вони не повинні слугувати виключно кінцевою точкою лікування, оскільки нормалізація біомаркерів може відбуватися, незважаючи на наявність активного запалення/виразки слизової оболонки. Слід оцінювати наявність мімікрантів активної форми ЗЗК, таких як інфекції *C. difficile*, цитомегаловірусна інфекція та кишкові патогени.

Терапевтичний медикаментозний моніторинг став дуже поширеним у лікуванні ХК (159), особливо серед пацієнтів, які спочатку відповідали на імунобіологічну терапію, але потім розвинулася втрата клінічної відповіді, і цей підхід був схвалений кількома національними та міжнародними групами (160-162). Детальний критичний аналіз ролі терапевтичного моніторингу виходив за рамки цієї настанови. Якщо задокументовано активну ХК, слід розглянути можливість оцінки біологічних рівнів лікарських засобів та антитіл до лікарських засобів (терапевтичний медикаментозний моніторинг). Неєфективність імунобіологічної терапії можна пояснити трьома різними сценаріями: недостатньою дозою препарату імуноопосередкованою недостатністю ліків і, нарешті, неімуноопосередкованою недостатністю ліків. Вважається, що у пацієнтів з терапевтичними рівнями препарату та відсутністю антитіл при наявності активної виразки слизової оболонки має місце недостатня доза діючої речовини, і слід розглянути можливість призначення препарату іншого класу (наприклад, у пацієнта, який отримує анти-ФНП- терапію з активним запаленням, слід розглянути можливість призначення анти-ІЛ12/23 або анти-інтегринової терапії). Неімуноопосередковані фармакокінетичні механізми виникають тоді, коли у пацієнтів спостерігаються субтерапевтичні концентрації і відсутні антитіла до ліків. Цей сценарій є сценарієм послідовного швидкого виведення ліків, як правило, на тлі високого запального навантаження. Імуноопосередкована медикаментозна недостатність спостерігається у пацієнтів з низькими або невизначуваними прижиттєвими концентраціями та високими титрами антилікарських антитіл. Нещодавно опублікована настанова пропонує мінімальні «терапевтичні» цільові рівні: інфліксимаб >7,5/адаліумаб >5 / і цертолізумаб пегол >20 мкг/мл (161). У наступних розділах розглядаються конкретні дані та рекомендації щодо лікування люмінальної запальної форми ХК. Розділ, присвячений фістулізуючій формі ХК, слідує за цією терапією. Анатомічне поширення та активність захворювання є факторами, які слід враховувати при визначенні відповідної медикаментозної терапії для окремих пацієнтів з ХК. Анатомічний розподіл захворювання важливий лише для препаратів з цільовою системою доставки, таких як сульфасалазин, месалазин та будесонід, вкритий кишковорозчинною оболонкою, або коли мішень для механізму дії може бути локалізована, наприклад, більша концентрація

бактерій у товстій кишці при застосуванні антибіотиків. Для усіх інших лікарських засбів (кортикостероїдів для парентерального або перорального застосування, меркаптопурина, азатіоприну, метотрексату, інфліксимабу, адаліумабу, цертоліумабу пеголу, наталіумабу, устекінумабу, ведоліумабу, циклоспорину А або такролімусу) терапевтична активність проти ХК, як вважають, проявляється вздовж усього ШКТ.

### **Робочі визначення активності захворювання та прогнозу**

З часу виходу попередніх видань цієї Клінічної настанови робочі визначення активності ХК змінилися та еволюціонували. Ці кінцеві точки узгоджуються з класифікацією активності захворювання, розробленою Європейською організацією з вивчення ХК та коліту (ЕССО) (163). Пацієнтів часто класифікують на основі їхнього прогнозу та активності захворювання.

Активність захворювання включає комбінацію симптомів та ендоскопічних знахідок, тоді як прогноз - це сукупність факторів, що передбачають доброякісний або більш вірулентний перебіг захворювання (що вимагає хірургічного втручання та/або призводить до інвалідності, пов'язаної з хворобою).

Хоча більшість клінічних досліджень використовували CDAI для оцінки терапевтичних результатів, більш «клінічне» робоче визначення активності ХК є цінним для практикуючого лікаря. Це дає змогу клініцистам скеровувати терапію у відповідний спосіб. Слід підкреслити, що при визначенні ремісії можуть бути різні кінцеві точки, які слід враховувати.

У людини може бути гістологічна ремісія, ендоскопічна ремісія, клінічна ремісія або хірургічна ремісія. Людина перебуває в стані симптоматичної ремісії (зазвичай, відповідає показнику CDAI <150), коли пацієнт немає симптомів або без будь-яких симптомів наслідків запалення. Особи, включені до цієї категорії, можуть відповідати на медикаментозну терапію або хірургічне лікування (наприклад, резекцію клубової кишки) і не мати залишкової активності захворювання (164). Особи, які потребують застосування звичайних кортикостероїдів для досягнення клінічного благополуччя, вважаються «стероїдозалежними» і не вважаються такими, що перебувають у стадії ремісії. Це твердження ґрунтується на потенційній можливості розвитку побічних ефектів у пацієнтів, які приймають традиційні кортикостероїди.

Пацієнти з легким та середнім ступенем тяжкості захворювання (що, зазвичай, відповідає 150-220 балам за шкалою CDAI) перебувають на амбулаторному лікуванні та здатні вживати пероральне харчування без проявів зневоднення, системного токсикозу (високої температури, закладості та прострації), болючості в животі, болючих утворень, кишкової непрохідності або втрати ваги >10%. Ці особи не мають тяжких ендоскопічних уражень.

Тяжкі ендоскопічні ураження визначаються кількома різними способами. Існує кілька бальних систем, які оцінюють розмір, глибину та поширення виразки, включаючи SES-CD (57) (дуже великі виразки >2 см) та CDEIS (56)

(глибокі проти мілких) (**Додаткова інформація** в Інтернеті). Allez та ін. (165) описали групу тяжких ендоскопічних уражень у пацієнтів з великими зливними і глибокими виразками, які займають >10% площі поверхні, принаймні, 1 сегмента товстої кишки.

SES-CD допомагає перевести ендоскопічну активність у клінічно значущі результати, які легко зрозуміти клініцисту. Було запропоновано, що для SES-CD ремісія становить 0-2, легка - 3-6, помірна - 7-15 і тяжка - >16. Переводячи ці результати в описові терміни: легка ендоскопічна активність складається зі зміненого судинного малюнка та еритеми або набряку. Помірна ендоскопічна активність - це ерозії або поверхневі виразки, що займають >10%, але менше 30% площі поверхні, а тяжка форма захворювання - великі виразки >2 см (57, 166).

Вважається, що особи, які мають захворювання середнього ступеня тяжкості (що зазвичай відповідає показникам CDAI 220- 450 балів), не відповідають на лікування захворювання легкого ступеня тяжкості, як і особи з більш вираженими симптомами лихоманки, значною втратою ваги, біллю або чутливістю у животі, періодичною нудотою або блюванням (без ознак обструкції) або значною анемією. Зазвичай, вони мають помірні або тяжкі активні ендоскопічні порушення слизової оболонки.

Нарешті, особи, які вважаються такими, що мають тяжку/фульмінантну форму захворювання (симптоматично, як правило, відповідають показникам CDAI >450), - це пацієнти зі стійкими симптомами, незважаючи на введення системних кортикостероїдів або імунобіологічних агентів в амбулаторних умовах, або особи з високою температурою, постійним блюванням, ознаками непрохідності кишечника, значними перитонеальними ознаками, такими як мимовільне здуття живота або болючість при пальпуванні, кахексією або ознаками абсцесу. Вони мають ендоскопічні або рентгенологічні ознаки тяжкого захворювання слизової оболонки.

Нещодавно регуляторні органи почали вимагати від пацієнтів повідомлень щодо результатів лікування для отримання дозволу на застосування нових терапевтичних засобів для лікування пацієнтів з ХК. Первинна кінцева точка - це вимірювання кінцевої точки, яка «має значення» для пацієнтів. Управління з контролю за продуктами і ліками (FDA) відходить від використання CDAI, щоб зосередитися на результатах, щодо яких повідомляють пацієнти, і окремо на об'єктивних показниках захворювання, таких як результати ендоскопії (167,168).

### **Оцінка симптомів**

Окремі пацієнти з іншими захворюваннями можуть мати симптоми, які неможливо відрізнити від симптомів пацієнтів з активною люмінальною ХК. Як правило, слід спробувати з'ясувати, чи є у пацієнта симптоми ХК або інших захворювань, таких як діарея з жовчними солями, кишкова інфекція (напр., Salmonella, Shi-gella, Campylobacter та C. difficile), синдром надлишкового бактеріального росту в тонкому кишечнику (особливо якщо пацієнти перенесли резекцію клубової кишки або мають відомі стриктури кишечника),



шунтування з нориці (наприклад, гастроколітичної), непереносимість лактози, синдром подразненого кишечника, дисфункцію аноректального сфінктера, харчову непереносимість, кишкову непрохідність або стриктуру, посилений гастроколітичний рефлекс, побічні реакції, пов'язані з медикаментозним лікуванням (наприклад, діарея від прийому аміносаліцилатів), або інші стани. Хоча визначення сироваткового СРБ та/або фекального кальпротектину не є специфічним для активності ХК, але пропонується як корисний лабораторний показник, що корелює з активністю захворювання, оціненою за допомогою CDAI (169). Крім того, рекомендується оцінювати активність захворювання за допомогою поперечної візуалізації з КТ або МРТ. У осіб без видимого запалення або виразки слизової оболонки слід розглянути вищезгадані потенційні можливості диференціальної діагностики. Однак, не обов'язково мати повну відсутність запалення слизової оболонки, щоб розглядати альтернативні пояснення конкретних симптомів або ознак; може існувати декілька співіснуючих станів.

### **МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ**

У наступних розділах ми розглянемо конкретні дані та рекомендації щодо лікування люмінальної запальної форми ХК. Для ефективного лікування люмінальної форми ХК важливими факторами, які слід враховувати, є анатомічний розподіл та активність захворювання. Вибір специфічної медикаментозної терапії базується на локалізації, поширеності, фенотипі та тяжкості захворювання. Анатомічний розподіл захворювання важливий лише для лікарських засобів з цільовими системами доставки.

### **Загальні підходи**

Медикаментозне лікування ХК, зазвичай, поділяють на індукційну та підтримуючу терапію. Ці фази лікування передбачають досягнення контролю над запаленням відносно швидко (протягом 3 місяців або менше), а потім підтримання цього контролю протягом тривалого періоду часу (понад 3 місяці). Лікування, зазвичай, підбирається відповідно до профілю ризику пацієнта та тяжкості захворювання, з метою контролю запалення і, відповідно, симптомів, що виникають при активному запаленні. Однак, важливо визнати, що лише деякі клінічні дослідження щодо ХК включали об'єктивні результати, такі як ендоскопічні ознаки загоєння слизової оболонки, як основний результат. Навіть найефективніші наявні методи лікування не можуть досягти таких результатів у більшості пацієнтів, які беруть участь у клінічних дослідженнях.

Інша мета - запобігти виникненню ускладнень захворювання, таких як стриктури та фістули. Медикаментозна терапія може також вирішити деякі проблеми фістул при ХК, проте мало даних свідчить про те, що стриктури, які виникають при ХК, можна ефективно лікувати лише медикаментозними засобами. Медикаментозна терапія, що використовується для лікування ХК включає категорії 5-аміносаліцилатів (5-АСА), антибіотики, кортикостероїди, імуномодулятори та імунобіологічні засоби (анти-ФНП засоби інфліксимаб,

адаліумаб, цертоліумаб пегол; препарати, що перешкоджають переміщенню лейкоцитів, включаючи ведоліумаб, наталіумаб; та анти-p40 (анти-IL-12/23) антитіла, устекінумаб).

**Хвороба від легкого до середнього ступеня тяжкості/хвороба низького ризику**

**Рекомендації**

10. Сульфасалазин ефективний для лікування симптомів ХК товстої кишки, легкої або помірної активності, і може бути використаний для лікування цієї популяції пацієнтів (170-174) (умовна рекомендація, низький рівень доказовості).
11. Пероральний месалазин не продемонстрував ефективності порівняно з плацебо для індукції ремісії та загоєння слизової оболонки у пацієнтів з активною формою ХК, тому його не слід застосовувати для лікування пацієнтів з активною формою ХК (наполеглива рекомендація, помірний рівень доказовості).
12. Будесонід з контрольованим ілеальним вивільненням у дозі 9 мг один раз на добу є ефективним і повинен застосовуватися для індукції симптоматичної ремісії у пацієнтів з ілеоцекальною ХК легкого та середнього ступеня тяжкості (настійна рекомендація, низький рівень доказовості).
13. Метронідазол не ефективніший за плацебо для лікування люмінальної запальної ХК і не повинен використовуватися як первинна терапія (умовна рекомендація, низький рівень доказовості)
14. Ципрофлоксацин продемонстрував подібну до месалазину ефективність для лікування активної люмінальної форми ХК, але не виявився ефективнішим за плацебо для індукції ремісії ХК і не повинен застосовуватися як терапія люмінальної форми ХК (умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості)
15. Антимікобактеріальна терапія не виявилася ефективною для індукції або підтримання ремісії чи загоєння слизової оболонки у пацієнтів з ХК і не повинна використовуватися як первинна терапія (умовна рекомендація, низький рівень доказовості).
16. Для пацієнтів з низьким ризиком прогресування - лікування симптомів за допомогою протидіарейних засобів, інших неспецифічних препаратів та дієтичних маніпуляцій, а також ретельне спостереження, щодо неадекватного полегшення симптомів, посилення запалення або прогресування захворювання є прийнятним (175) (сильна рекомендація, низький рівень доказовості).

При лікуванні пацієнтів з ХК препарати для лікування захворювання обираються на основі клінічної картини та прогнозу пацієнта, тобто ризику прогресування захворювання (див. розділ «Основна інформація»). Ускладнення, пов'язані із захворюванням, включають розвиток стриктурних

або пенетруючих ускладнень у пацієнтів з ХК. Існує підгрупа пацієнтів, у яких швидко розвивається ускладнений перебіг хвороби, зі стриктурами та можливою непрохідністю кишечника або внутрішніми проникаючими фістулами, або тим і іншим разом, що часто призводить до абдомінального сепсису. Ці особи належать до групи високого ризику. Фактори ризику прогресування включають молодий вік на момент встановлення діагнозу, локалізацію захворювання у клубовій кишці, серологічну відповідь на специфічні мікробні антигени, початкове обширне ураження кишківника, періанальне/тяжке захворювання прямої кишки та наявність фенотипу пенетруючого або стенозуючого захворювання на момент встановлення діагнозу (12,176).

Лікування пацієнтів із захворюваннями легкого перебігу представляє певну загадку. З одного боку, препарати, які довели свою ефективність у пацієнтів із середньо-тяжким перебігом захворювання, наприклад, анти-ФНП, безсумнівно, ефективні і при легкому перебігу захворювання, навіть якщо такі пацієнти не були об'єктом дослідження в РКД. З іншого боку, ризик побічних ефектів та висока вартість таких препаратів можуть бути не виправданими в популяції з низьким ризиком. На жаль, лише деякі лікарські засоби, що вивчалися в популяціях з більш легким перебігом захворювання, довели свою ефективність. Бажання уникнути надмірного лікування хвороби і не піддавати пацієнтів з легким перебігом захворювання зайвому ризику призвело до широкого використання малоефективних препаратів, застосування яких не може бути виправдане клінічними доказами. Наприклад, препарати 5-АСК продовжують широко призначати для лікування ХК, незважаючи на докази їх недостатньої ефективності.

**Месалазин.** 5-АСК діє як місцевий протизапальний засіб, який є ефективним у просвіті кишечника. Хоча його застосування при виразковому коліті добре вивчене і базується на критеріях доказової медицини, його використання при ХК не є достатньо обґрунтованим. Пероральний прийом месалазину не був послідовно продемонстрований, як ефективний порівняно з плацебо для індукції ремісії та досягнення загоєння слизової оболонки у пацієнтів з активною формою ХК (177-179). Сульфасалазин - це комбінація сульфапіридину з 5-АСК; 5-АСК відповідає за протизапальну дію цього препарату, тоді як сульфапіридин є носієм, який дозволяє доставляти в товсту кишку 5-АСК. Сульфасалазин (у дозах 3-6 г на добу) є ефективним засобом для лікування симптомів у пацієнтів з легкою та помірно активною формою ХК та/або ХК клубової кишки, але не у пацієнтів з ізольованим захворюванням тонкої кишки. Не було доведено, що сульфасалазин є більш ефективним, ніж плацебо, для досягнення загоєння слизової оболонки у пацієнтів з ХК (180-182). При захворюваннях прямої та сигмовидної кишки препарати 5-АСК у формі супозиторіїв та клізм ефективні для індукції та підтримання ремісії у пацієнтів з виразковим колітом; однак роль місцевого застосування месалазину при ХК, хоча й широко використовується, має обмежену користь.

**Кортикостероїди.** Кортикостероїди застосовуються переважно для лікування загострень ХК. Звичайні кортикостероїди ефективні для зменшення ознак і симптомів активної форми ХК та індукції ремісії у пацієнтів з помірною та тяжкою активною формою ХК. Препарати для перорального застосування можна застосовувати при захворюванні легкого та середнього ступеня тяжкості тоді як парентеральні системні кортикостероїди - при середньо-тяжкому перебігу. Звичайні кортикостероїди не завжди ефективно допомагають пацієнтам досягти загоєння слизової оболонки. Зазвичай їх використовують як «міст», що дозволяє контролювати симптоми, поки імуномодулятори та/або імунобіологічні препарати не стануть ефективними та не забезпечать загоєння слизової оболонки.

Хоча і не настільки ефективний, як звичайні пероральні кортикостероїди, такі як преднізон, будесонід з контрольованим вивільненням у клубовій кишці (КВК) може бути ефективним для короткочасного полегшення симптомів ХК легкого та середнього ступеня тяжкості у пацієнтів, у яких хвороба обмежується термінальним відділом клубової кишки та правою ободовою кишкою.

**Коментар робочої групи:** *Станом на 01.08.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою преднізон зареєстрований в Україні лише у лікарській формі для ректального застосування у дітей для інтенсивної терапії псевдокрупу*

Будесонід для КВК це рН-залежний пероральний кортикостероїдний препарат ілеального вивільнення з високою місцевою активністю та низькою системною біодоступністю (~10-20%). Будесонід КВК продемонстрував свою ефективність у рандомізованих плацебо- контрольованих дослідженнях для лікування активної ілеоцекальної форми ХК від легкого до середнього ступеня тяжкості (183,184). Менша ефективність будесоніду КВК врівноважується профілем вивільнення препарату, обмеженим клубовою та правою ободовою кишкою, та його місцевою активністю з екстенсивним ефектом першого проходження, що мінімізує системний вплив кортикостероїдних ефектів.

**Антибактеріальна терапія.** Існує гіпотеза, що у пацієнтів з ХК розвиток хронічного запалення кишечника спричинений аномальною імунною відповіддю на нормальну флору у генетично сприйнятливих хазяїв. Участь бактерій у запаленні при ХК стала підставою для включення антибіотиків до арсеналу терапії. Точні механізми, завдяки яким антибіотики широкого спектру дії є корисними в лікуванні певної частини пацієнтів з ХК, залишаються невизначеними. Декілька запропонованих механізмів ефективності включають пряму імуносупресію (наприклад, метронідазол), усунення синдрому надлишкового бактеріального росту, усунення антигенного тригера, опосередкованого бактеріальними клітинами.

Хоча антибіотики широко використовувалися в минулому, першочергова роль антибактеріальних засобів у лікуванні люмінальної форми ХК не встановлена. Метронідазол не є більш ефективним, ніж плацебо, для індукції ремісії у пацієнтів з ХК (185,186). Ципрофлоксацин продемонстрував подібну до месалазину ефективність при активній формі ХК, але не виявився ефективнішим за плацебо для індукції ремісії при ХК. Жоден з цих препаратів не загоює слизову оболонку у пацієнтів з активною люмінальною формою ХК (186-189). Антибіотики широкого спектру дії застосовують для лікування піогенних ускладнень (наприклад, внутрішньочеревних і мезентеріальних абсцесів) у пацієнтів з ХК.

Метронідазол може бути корисним для профілактики післяопераційних рецидивів ХК. Його ефективність підвищується порівняно з плацебо при застосуванні у комбінації з азатиоприном. Орнідазол виявився більш ефективним, ніж плацебо, для запобігання післяопераційним рецидивам клінічної та ендоскопічної форми ХК. Крім того, нова кишковорозчинна форма рифаксиміну може бути корисним при легкому та середньому ступені ХК (190) (детальний опис див. у розділі «Обслуговування»).

Зв'язок мікобактеріального захворювання з розвитком ХК був широко вивчений. Відсутність мікобактерій в усіх досліджуваних тканинах (навіть у випадку оцінки за допомогою ПЛР) та відсутність значного поліпшення стану пацієнтів при лікуванні за допомогою багатокомпонентних схем призвели до рекомендації не використовувати антимікобактеріальну терапію для лікування пацієнтів з активною формою ХК. Антимікобактеріальна терапія не виявилася ефективною для індукції або підтримання ремісії чи загоєння слизової оболонки у пацієнтів з ХК (191,192).

**Дієта.** Деякі дослідження показують, що дієтичне лікування, включаючи елементарну, напівелементарну та визначену дієту, може бути ефективним у деяких пацієнтів з ХК, у тому числі для зменшення об'єктивних показників запалення слизової оболонки. Ці переваги, однак, не є довготривалими, оскільки симптоми та активне запалення відновлюються при поверненні до необмеженої дієти. Тому дієтичну терапію можна розглядати, як доповнення до інших методів лікування на етапі індукційної терапії (193). Пацієнти, які мають низький ризик прогресування захворювання, можуть отримувати неспецифічну терапію, спрямовану на симптоми, але при цьому необхідно ретельно спостерігати за ознаками погіршення або прогресування захворювання.

За умови, що метою лікування є нормалізація або принаймні суттєве покращення об'єктивних показників запалення слизової оболонки, лікарі можуть уникнути пастки неадекватного лікування захворювання, яке з часом призведе до прогресування хвороби та виникнення серйозних ускладнень, навіть якщо вони оберуть вичікувальне спостереження та лікування, спрямоване на полегшення симптомів.

## Захворювання від помірнього до важкого ступеня / від помірнього до високого ступеня ризику

### *Кортикостероїди*

#### *Рекомендації*

- |   |
|---|
| 17. Кортикостероїди для перорального застосування є ефективними і можуть використовуватися для короткострокового застосування для полегшення ознак і симптомів ХК від помірної до важкої форми (194) ( <i>настійна рекомендація, помірний рівень доказовості</i> ). |
| 18. Звичайні кортикостероїди не завжди призводять до загоєння слизової оболонки, тому їх слід застосовувати вибірково (слабка рекомендація, низький рівень доказовості).  |

*Системні кортикостероїди неефективні для підтримуючої терапії у пацієнтів з ХК. Місцеві кортикостероїди, хоча й широко застосовуються при ХК, мають обмежену користь (Резюме).*

Пацієнти з помірними та важкими симптомами або з ознаками помірнього та високого ризику прогресування та ускладнень потребують лікування більш ефективними препаратами. Конвенційне лікування кортикостероїдами, такими як преднізон і метилпреднізолон, що приймаються перорально, або, при більш важкому перебігу захворювання, внутрішньовенні кортикостероїди ефективні для полегшення ознак і симптомів загострення. Однак навіть короточасне застосування може супроводжуватися серйозними побічними ефектами, такими як втрата кісткової маси, розлади настрою, безсоння, гіпертонія, підвищення рівня глюкози в крові, вузькокутова глаукома, акне, збільшення ваги, гіпоадrenalізм, гнійно-септичні та інші важливі наслідки. Еквівалентні дози відповідного преднізону, які використовуються для лікування пацієнтів з активною ХК знаходяться в межах від 40 до 60 мг/добу (195,196). Вищі дози, наприклад 1 мг/кг маси тіла на день преднізолону, також вивчалися. Зазвичай ці дози зберігаються впродовж 1–2 тижнів та зменшуються на 5 мг на тиждень до 20 мг, а потім на 2,5–5,0 мг на тиждень. Зниження дози кортикостероїдів, зазвичай, не повинно перевищувати 3 місяців. Не рекомендується перевищувати 60 мг на добу преднізону або інших стероїдів для перорального застосування. Небуло адекватно потужних порівняльних досліджень між різними схеми зниження стероїдів при лікуванні пацієнтів із ХК. Незважаючи на їх ефективність у зменшенні ознак і симптомів активної ХК, майже 1 з 5 пацієнтів виявиться резистентним до стероїдів, і ще одна третина стане залежною від стероїдів, не зможе зменшувати дозу без подальшого відновлення симптомів. Ці обмеження можуть бути результатом недостатньої ефективності лікування слизової, навіть серед тих, хто відчуває полегшення симптомів. Крім того, кортикостероїди беруть участь у розвитку перфоративних ускладнень (абсцес і фістула) і відносно протипоказані пацієнтам з такими проявами. З усіх цих причин при ХК кортикостероїди слід

застосовувати **помірно** після чіткого їх обґрунтування. Після початку лікування слід подбати про те, щоб забезпечити успішне припинення їх застосування та слід використовувати стероїдозберігаючі засоби.

### *Імуномодулятори*

#### *Рекомендації*

19. Азатіоприн (у дозах 1,5-2,5 мг/кг/добу) та 6- меркаптопурин (у дозах 0,75-1,5 мг/кг/добу) не ефективніші за плацебо для індукції короткочасної симптоматичної ремісії і не повинні застосовуватися таким чином ( <i>сильна рекомендація, низький рівень доказовості</i> ).
20. Тіопурини (азатіоприн, 6-меркаптопурин) є ефективними і повинні розглядатися до застосування при стероїдозберігаючому лікуванні у пацієнтів з ХК (197,198) ( <i>сильна рекомендація, низький рівень доказовості</i> ).
21. Азатіоприн і 6-меркаптопурин є ефективними методами лікування і повинні розглядатися для лікування пацієнтів з ХК для підтримання ремісії ( <i>настійна рекомендація, помірний рівень доказовості</i> ).
22. Слід провести визначення тіопуринметилтрансферази (ТРМТ) перед початком застосування азатіоприну або 6-меркаптопурину для лікування пацієнтів із хворобою Крона ( <i>сильна рекомендація, низький рівень доказовості</i> ).
23. Метотрексат (до 25 мг один раз на тиждень в/в або в/м) є ефективним і його слід розглядати для полегшення ознак та симптомів у пацієнтів зі стероїдозалежною ХК та для підтримання ремісії (199,200) ( <i>умовна рекомендація, низький рівень доказовості</i> ).

*Азатіоприн, 6-меркаптопурин або метотрексат (15 мг одноразово щотижня) можна використовувати для лікування активної ХК та як допоміжний засіб терапії для зниження імуногенності порівняно з імунобіологічною терапією (Резюме).*

У пацієнтів із середньо-тяжким перебігом ХК, у яких зберігається симптоматика, незважаючи на поточну або попередню кортикостероїдну терапію, можуть застосовуватися аналоги тіопурину (6-меркаптопурин та азатіоприн). Меркаптопурин та його проліки, азатіоприн, є ефективними стероїдозберігаючими засобами при ХК. Метотрексат при підшкірному або внутрішньом'язовому введенні також є ефективним стероїдозберігаючим засобом, але призначення його жінкам репродуктивного віку може відбуватися лише за наявності високоєфективної контрацепції. Крім того, чоловіків слід попередити щодо уникання зачаття під час лікування метотрексатом та протягом 3 місяців після його відміни через побоювання щодо його впливу на сперматогенез та тератогенність (201). Тіопурини та метотрексат не є ефективними засобами для короткочасної індукції при активному, симптоматичному захворюванні через їх відносно повільний початок дії, від 8 до 12 тижнів. Застосування метотрексату в комбінації зі

стероїдами є ефективним для лікування помірно активної стероїдозалежної/резистентної ХК (202-204). Азатіоприн (у максимальних дозах 1,5-2,5 мг/кг/добу), 6-меркаптопурин (у максимальних дозах 0,75-1,5 мг/кг/добу) або метотрексат (15-25 мг п/ш або в/м один раз на тиждень) можуть застосовуватися для лікування активної форми ХК (198, 205, 206). Ці препарати можна використовувати як додаткову терапію для зниження імуногенності на тлі імунобіологічної терапії (6-меркаптопурин або азатіоприн, зазвичай, у зменшених дозах і метотрексат 12,5-15 мг перорально один раз на тиждень) (207,208).

Недоліком аналогів тіопурину та метотрексату є повільний час досягнення клінічної відповіді, яка може не проявлятися протягом 12 тижнів. Азатіоприн та 6- меркаптопурин є не більш ефективними, ніж плацебо, для індукції ремісії, проте вони є ефективними препаратами для підтримання ремісії у пацієнтів з ХК. Перед початком застосування азатіоприну або 6- меркаптопурину для лікування пацієнтів з ХК слід розглянути можливість проведення ТРМТ-тестування (209,210).

Побічні ефекти азатіоприну та 6-меркаптопурину включають алергічні реакції, панкреатит, мієлосупресію, нудоту, інфекції, гепатотоксичність та злоякісні новоутворення, особливо немеланомний рак шкіри та лімфоми (211,212). Метотрексат має подібні побічні ефекти, включаючи нудоту і блювання, гепатотоксичність, легеневу токсичність, пригнічення кісткового мозку, рак шкіри і, ймовірно, лімфому; однак підвищений ризик лімфоми не був переконливо продемонстрований у пацієнтів з ХК. Під час їх застосування слід регулярно контролювати кількість лейкоцитів та біохімічні показники печінки.

Терапія циклоспорином, такролімусом і мікофенолату мофетиллом не виявилася ефективною для лікування активної люмінальної форми ХК (213-215).

### **Анти-ФНП засоби**

#### **Рекомендації**

24. Анти-ФНП засоби (інфліксимаб, адаліумаб, цертолізумаб пегол) слід застосовувати для лікування ХК, резистентної до лікування кортикостероїдами (216-220) ( <i>сильна рекомендація, помірний рівень доказовості</i> ).
25. Анти-ФНП слід призначати у випадку рефрактерності ХК до тіопуринів або метотрексату (216-220) ( <i>настійна рекомендація, помірний рівень доказовості</i> ).
26. Комбінована терапія інфліксимабом з імуномодуляторами (тіопуринами) є більш ефективною, ніж лікування окремо імуномодуляторами та окремо інфліксимабом у пацієнтів, які раніше не отримували анти ФНП засоби (221) ( <i>сильна рекомендація, високий рівень доказовості</i> ).

Анти-ФНП антитіла (інфліксимаб, адаліумаб і цертолізумаб пегол) ефективні для лікування пацієнтів з ХК, які неадекватно реагують на



лікування кортикостероїдами, тіопуринами і метотрексатом. Крім того, комбінована терапія інфліксимабом з імуномодуляторами є більш ефективною, ніж застосування кожного з препаратів окремо у пацієнтів, які раніше не отримували жодного з них, що свідчить про важливий синергічний ефект. Комбінована терапія адаліумабом або цертолізумабом пеголом з імуномодулятором недостатньо вивчена, але, ймовірно, перевершує за ефективністю терапію лише анти-ФНП, враховуючи імуногенність усіх імунобіологічних препаратів та здатність імуномодуляторів знижувати швидкість утворення антитіл до ліків. Прямих доказів на користь продовження прийому імуномодулятора (щодо посилення його ефективності), коли лікування анти-ФНП-антитілами розпочато після невдачі імуномодулятора, немає. Продовження комбінованої терапії в такій ситуації може розглядатися, якщо важливо запобігти утворенню антитіл до ліків у зв'язку з тяжким перебігом захворювання.

Терапія моноклональними антитілами, спрямованими проти ФНП- $\alpha$ , виявилася більш ефективною, ніж плацебо, для індукції відповіді, ремісії та повного і часткового загоєння слизової оболонки у пацієнтів з ХК (222,223). Ці препарати мають швидкий початок дії, причому користь часто відзначається вже через 2 тижні після початку терапії. Лікування анти-ФНП виявляється більш ефективним, якщо його призначають на ранніх стадіях захворювання; частота відповіді та ремісії вища, якщо його розпочинають протягом 2 років від початку захворювання. Анти-ФНП- $\alpha$  включають інфліксимаб (Ремікейд), химерне мишачо-людське моноклональне антитіло IgG1, яке схвалене для лікування середньо-тяжкого та тяжкого перебігу ХК та фістульної форми ХК, які не піддаються конвенціональній терапії. Адаліумаб (Хуміра) та цертолізумаб пегол (Цимзія) схвалені для лікування ХК середнього та тяжкого ступеня тяжкості, яка не піддається традиційній терапії.

**Коментар робочої групи:** Ремікейд – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою інфліксимаб; Хуміра – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою адаліумаб; Цимзія – торгова назва, лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою цертолізумаб пегол, який станом на 01.08.2023 р. в Україні не зареєстрований.

Ці імунобіологічні препарати ефективні для лікування пацієнтів з ХК, які мають об'єктивні ознаки активного захворювання, що лікуються стероїдами, є стероїдозалежними або рефрактерними до кортикостероїдів при застосуванні окремо або в комбінації з тіопуринами (азатіоприн або 6- меркаптопурин) або метотрексатом. Цертолізумаб пегол є пегільованим фрагментом Fab до ФНП- $\alpha$ , а адаліумаб - повністю людським моноклональним антитілом IgG1, спрямованим проти ФНП- $\alpha$ ; обидва ці препарати вводяться самостійно підшкірно. Комбінована терапія інфліксимабом та азатіоприном є більш

ефективною, ніж монотерапія азатіоприном або лише інфліксимабом, для досягнення відповіді, ремісії, безстероїдної ремісії та загоєння слизової оболонки (221). Комбінована терапія є найкращою стратегією лікування для пацієнтів з ХК, які не мають факторів ризику, що перешкоджають її застосуванню.

Також доведено, що анти-ФНП-терапія зменшує ризик післяопераційних ендоскопічних рецидивів. Перш ніж розглядати можливість застосування анти-ФНП-терапії у пацієнтів з ХК, необхідно оцінити співвідношення ризику та користі для кожного окремого пацієнта, враховуючи потенційний ризик розвитку інфекції та злоякісних новоутворень у випадку застосування цих препаратів.

Перед початком анти-ФНП-терапії слід провести обстеження на наявність латентного та активного туберкульозу, інших латентних опортуністичних інфекцій, таких як гістоплазмоз і бластомікоз, якщо вони потенційно можуть бути передані (включаючи оцінку епідеміологічних факторів ризику в анамнезі, фізикальне обстеження, рентгенографію органів грудної клітки, шкірні туберкулінові проби та аналіз на вивільнення інтерферону  $\gamma$ ). Ймовірно, доповнює туберкуліновий шкірний тест і є кращим для пацієнтів, які були вакциновані *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), якщо він є доступним. Подібне тестування і терапію також слід розглянути перед призначенням кортикостероїдів або інших імуномодуляторів пацієнтам з високим ризиком захворювання на туберкульоз. При виявленні латентного туберкульозу слід розпочати хіміопрофілактику протитуберкульозними препаратами за кілька тижнів або місяців до призначення анти-ФНП-терапії. Може бути доцільним розглянути можливість проведення повторної шкірної проби з туберкуліном у пацієнта з ослабленим імунітетом після того, як перша проба буде негативною. Зазвичай це робиться через 1-3 тижні (224).

Оцінка наявності вірусного гепатиту (поверхневий антиген гепатиту В, поверхневі антитіла до гепатиту В та основні антитіла до гепатиту В) повинна бути проведена в усіх пацієнтів з ХК до початку анти-ФНП-терапії. Якщо пацієнт є серонегативним щодо гепатиту В, слід розпочати вакцинацію (з використанням рекомбінантної вакцини), в ідеалі - до початку імунобіологічної терапії. Оцінку серологічної відповіді рекомендується проводити після вакцинації. Перед початком та під час лікування імунобіологічними препаратами та/або імуномодуляторами пацієнтам з позитивним результатом на HBsAg (поверхневий антиген гепатиту В) слід приймати протівірусні препарати (нуклеозидні/нуклеотидні аналоги) для уникнення загострення гепатиту В та розвитку печінкової недостатності.

Інші відповідні щеплення (пневмококова полісахаридна вакцина (включаючи PSV-13 та PPSV- 23), проти вітряної віспи, вірусу папіломи людини, інактивована вакцина проти грипу, вакцина проти гепатиту А та оперізуючого герпесу) в ідеалі повинні бути розпочаті до застосування імунобіологічної терапії. Слід уникати застосування живих ослаблених вакцин у пацієнтів із ЗЗК, які отримують терапію імуномодуляторами або біологічну

терапію (наприклад, вакцини: кір-паротит-краснуха, жовта лихоманка, жива ослаблена грипозна вакцина, вітряна віспа, пероральний поліомієліт та БЦЖ). В ідеалі, статус вакцинації повинен бути переглянутий та оновлений при встановленні діагнозу. Після початку системної імуносупресивної терапії слід уникати застосування живих вакцин (225).

Профіль безпеки в РКД біологічних агентів загалом виявив серйозні побічні ефекти. До групи підвищеного ризику при застосуванні анти-ФНП-терапії належать пацієнти з попередніми демієлінізуючими розладами (наприклад, невритом зорового нерва та розсіяним склерозом), пацієнти із застійною серцевою недостатністю, а також особи, які раніше перенесли лімфому або відомі злоякісні новоутворення. У випадку застосування цих лікарських засобів можуть виникати інфекційні ускладнення, тому при лікуванні таких пацієнтів рекомендується проявляти пильність (226).

### **Біосиміляри анти-ФНП препаратів**

*Біосиміляри інфліксимабу та адалімумабу є ефективними препаратами для лікування пацієнтів з ХК тяжкого ступеня та можуть застосовуватися для індукційної та підтримуючої терапії de novo (Резюме).*

*Існує недостатньо даних, що підтверджують безпеку та ефективність переведення пацієнтів зі стабільним перебігом захворювання з одного імунобіологічно подібного засобу на інший з тією ж молекулою (Резюме).*

На відміну від генериків низькомолекулярних препаратів, точні копії імунобіологічних препаратів не можуть бути виготовлені через їхню структурну складність і складний процес виробництва. Їхні амінокислотні послідовності залишаються однаковими, але вони можуть відрізнятися за схемами глікозилювання. Важливо розуміти, що різні схеми глікозилювання впливають на розчинність, стабільність, кліренс, імуногенність та імунну ефекторну функцію молекули. Таким чином, важливо підкреслити, що біосиміляри відрізняються від низькомолекулярних генериків. Біосиміляр - це біологічний продукт, який дуже схожий на референтний продукт, незважаючи на незначні відмінності у клінічно неактивних компонентах; між біосиміляром та референтним продуктом немає клінічно значущих відмінностей з точки зору безпеки, чистоти та ефективності. Біосиміляр повинен мати таку саму силу дії, лікарську форму (наприклад, ін'єкційну) та спосіб застосування, що й референтний препарат. Процедура затвердження біосимілярів відрізняється від процедури затвердження оригінальних біопрепаратів - основна увага приділяється аналітичній характеристиці, доклінічним дослідженням/дослідженням на тваринах та фармакокінетичним дослідженням. Після того, як це було продемонстровано, клінічні дослідження, що демонструють фармакокінетику, ефективність та безпеку, подібні до імунобіологічного препарату-оригіналу за одним показанням, за яким препарат схвалено, часто є достатніми для екстраполяції на усі показання.

Взаємозамінні біосиміляри - це препарати, подібні до ліцензованого у США референтного препарату, які, як очікується, дадуть такий самий клінічний результат, як і референтний препарат, у будь-якого пацієнта, навіть після багаторазового переходу з референтного препарату на біосимілярний. Якщо лікарський засіб показаний для багаторазового застосування, він повинен мати можливість заміни на референтний препарат без втрати ефективності або зміни ризику виникнення побічних ефектів. Взаємозамінний біосиміляр може бути замінений на рівні фармацевта без втручання лікаря. Взаємозамінність - це федеральна вимога, яка може дотримуватися або не дотримуватися на рівні штату, і саме тут закони про заміну можуть відрізнятися від штату до штату. Можливість фармацевта замінити біосиміляром інноваційний препарат буде визначатися фармацевтичною радою кожного штату, а не визначенням взаємозамінності FDA.

Незважаючи на потенційні переваги економії коштів та покращення доступу пацієнтів до біосимілярів, існують побоювання, що невеликі відмінності в ефективності та безпеці цих молекул можуть посилюватися при менш чутливих до анти-ФНП захворюваннях, таких як ЗЗК, що призведе до зміни імуногенності та метаболізму ліків. Велике рандомізоване неперехресне дослідження 4 фази за участю пацієнтів з ХК, виразковим колітом, спондилоартритом, ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом і бляшковим псоріазом показало, що перехід з оригінального інфліксимабу на СТ-Р13 (біоподібний) не поступається за ефективністю тривалий терапії оригіналом (224).

Немає даних, які б орієнтували лікарів на те, чи можна переходити з біопрепарату-новатора на біосиміляр, якщо це передбачено, а потім повертатися до інноваційного препарату, якщо це клінічно необхідно, або чи є зміни в контрактних угодах. Крім того, подальшої оцінки потребує роль потенційного використання імуномодуляторів для зменшення імуногенності.

### **Засоби, спрямовані на транспортування лейкоцитів**

#### **Рекомендації**

27. У пацієнтів з помірною або тяжкою активною ХК та об'єктивними ознаками активного захворювання антиінтегринова терапія (ведолізумабом) з імуномодулятором або без нього є більш ефективною, ніж плацебо, і її слід розглядати для індукції симптоматичної ремісії у пацієнтів з ХК (*настійна рекомендація, високий рівень доказовості*).

28. Наталізумаб є більш ефективним, ніж плацебо, і його слід розглядати для індукції симптоматичної відповіді та ремісії у пацієнтів з активною ХК (*настійна рекомендація, високий рівень доказовості*).

29. Для підтримання індукованої наталізумабом ремісії ХК слід застосовувати наталізумаб лише за умови, що сироваткові антитіла до вірусу Джона Каннінгема (JC) є негативними. Тестування на антитіла до вірусу JC слід повторювати кожні 6 місяців і припиняти лікування, якщо результат позитивний (227,228) (*настійна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

Інгібітори лейкоцитарного трафіку нещодавно розширили терапевтичні можливості для пацієнтів з ХК. Наталізумаб, антитіло проти інтегрину анти- $\alpha 4$ , широко втручається до системного трафіку лейкоцитів і пригнічує зв'язування як з молекулою адгезії судинних клітин-1, так і з молекулою адгезії клітин слизових оболонок - адреналіном-1. Незважаючи на ефективність у пацієнтів, яким не допомогли інші препарати, ризик прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), спричиненої вірусом JC, становить 1 на 100 серед пацієнтів з позитивними антитілами до вірусу JC, попереднім застосуванням імуносупресивних препаратів та тривалістю лікування 2 або більше років. Лікування наталізумабом краще обмежити тими пацієнтами, які не мають серопозитивних антитіл до вірусу JC, що слід перевіряти перед початком терапії та щонайменше кожні 6 місяців після неї.

На противагу цьому, ведолізумаб (Ентивіо) вибірково пригнічує взаємодію  $\alpha 4\beta 7$  інтегрину з молекулою адгезії клітин адресину слизової оболонки-1, що робить його відносно специфічним для транспортування лейкоцитів до кишечника.

**Коментар робочої групи:** Ентивіо – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою Ведолізумаб.

Історично цей препарат застосовувався у дорослих пацієнтів з помірно або тяжко активною ХК, які мали неадекватну відповідь, втратили відповідь або мали непереносимість до блокатора ФНП або імуномодулятора, або з неадекватною відповіддю та непереносимістю кортикостероїдів чи демонстрували залежність від кортикостероїдів. На даний момент не було зареєстровано жодного випадку ПМЛ при застосуванні ведолізумабу, який є ефективним для пацієнтів з активною, симптоматичною ХК, незважаючи на лікування кортикостероїдами, тіопуринами, метотрексатом або анти-ФНП препаратами. Цей препарат застосовували для досягнення клінічної відповіді, клінічної ремісії та ремісії без кортикостероїдів (229-232). Важливо також визнати, що цей препарат також може призначатися до використання цих засобів, а відмова від інших препаратів не є обов'язковою або рекомендованою. Для пацієнтів з помірно-тяжким та тяжким активним перебігом ХК та об'єктивними ознаками активного захворювання - ведолізумаб, з імуномодулятором або без нього, є більш ефективним, ніж плацебо, для індукції відповіді, ремісії та досягнення загоєння слизової оболонки. Початок клінічного ефекту ведолізумабу може бути повільнішим, ніж при застосуванні анти-ФНП при ХК. Пацієнти, які отримували попереднє лікування анти-ФНП, зокрема, потребують більш тривалого лікування, при цьому показники ефективності на 10-му тижні дорівнюють показникам ефективності у пацієнтів, які не отримували анти-ФНП, на 6-му тижні. Як і у випадку з усіма біологічними агентами, супутня терапія імуномодулятором знижує рівень антитіл до ведолізумабу. Однак, проспективних клінічних

досліджень, які б порівнювали терапевтичні стратегії монотерапії ведолізумабом та комбінованої терапії з імуномодулятором, не проводилося. Нещодавній мережевий мета-аналіз свідчить, що адалімумаб або комбінована терапія з інфліксимабом та азатиоприном є більш ефективними, ніж ведолізумаб у індукції та підтримці ремісії при ХК (206).

### **Агенти, спрямовані на ІЛ-12/23 (антитіла до p40)**

#### **Рекомендації**

30. Уstekінумаб слід призначати пацієнтам з ХК від помірного до тяжкого ступеня тяжкості, у яких попереднє лікування кортикостероїдами, тіопуринами, метотрексатом або інгібіторами ФНП виявилось невдалим, або які не мали попереднього досвіду застосування інгібіторів ФНП (233) *(настійна рекомендація, високий рівень доказовості)*.

Уstekінумаб, антитіло проти p40, яке інгібує ІЛ-12 та -23, є ефективним у пацієнтів з ХК, які отримували попереднє лікування кортикостероїдами, імуномодуляторами або анти-ФНП. Інакше кажучи, ефективність для індукції ремісії була продемонстрована як у пацієнтів з невдачею анти-ФНП, так і у пацієнтів з невдачею традиційної терапії (233). Велика база даних з безпеки у пацієнтів з псоріазом демонструє відмінний профіль безпеки, без видимого збільшення серйозних інфекцій або злоякісних новоутворень (234). Цей сприятливий профіль безпеки узгоджується з даними клінічних досліджень уstekінумабу при ХК, хоча і з менш точним визначенням довготривалої експозиції та незважаючи на застосування вищих доз. Досі не проводилося жодного прямого порівняння ефективності уstekінумабу з ведолізумабом або з анти-ФНП препаратами. За відсутності таких даних вибір першого біопрепарату залишається на розсуд лікаря та пацієнта відповідно до індивідуальних переваг щодо співвідношення ризику та користі.

### **Інші лікарські засоби**

#### **Рекомендації**

31. Циклоспорин, мікофенолату мофетил і такролімус не слід застосовувати при ХК (213,235-241) *(сильна рекомендація, помірний рівень доказовості)*

Незважаючи на свою ефективність при ВК, циклоспорин не продемонстрував свою ефективність при ХК. Такролімус, ще один інгібітор кальциневрину, вивчався лише в невеликих неконтрольованих серіях випадків, з деякими припущеннями щодо його користі при ХК (239,241). Крім того, мікофенолату мофетил, інгібітор інозинмонофосфатдегідрогенази, не виявився ефективним при ХК. Талідомід може бути ефективним при тяжкому перебігу ХК, але його слід застосовувати лише у виняткових випадках, враховуючи високий ризик серйозних побічних ефектів, які включають

седацію, запор, периферичну нейропатію та тяжкі вроджені вади розвитку (242).

### **Тяжка/фульмінантна хвороба**

#### **Рекомендації**

32. Кортикостероїди для внутрішньовенного застосування слід застосовувати для лікування тяжкої або фульмінантної форми ХК (243) ( <i>умовна рекомендація, помірний рівень доказовості</i> ).
33. Анти-ФНП (інфліксимаб, адаліумаб, цертолізумаб пегол) можуть розглядатися для лікування тяжкої форми ХК (216-220) ( <i>сильна рекомендація, помірний рівень доказовості</i> ).
34. Інфліксимаб можна призначати для лікування фульмінантної форми ХК ( <i>умовна рекомендація, низький рівень доказовості</i> ).

Кортикостероїди для внутрішньовенного застосування вивчені недостатньо та вважаються ефективними при більш важких або блискавичних формах захворювання у госпіталізованих пацієнтів. Парентеральний метилпреднізолон ефективний для лікування гострого перебігу тяжкого захворювання в дозах від 40 до 60 мг/добу. Додаткове застосування кортикостероїдів полягає у запобіганні утворенню антилікарських антитіл шляхом болюсного введення перед інфузією інфліксимабу. Основні дослідження інфліксимабу, адаліумабу та цертолізумабу пеголу включали пацієнтів з помірною та тяжкою активністю захворювання за шкалою CDAI. Ці препарати можуть бути ефективними у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання, однак, слід зазначити, що пацієнти з найтяжчим симптоматичним захворюванням, як правило, з показниками CDAI понад 450 балів, були виключені. Клінічний досвід свідчить про те, що деякі пацієнти з найбільш вираженою симптоматикою запальної ХК можуть реагувати на інгібування ФНП. У більш фульмінантних випадках може бути ефективним інфліксимаб, тоді як ефективність адаліумабу та цертолізумабу пеголу у таких випадках є менш визначеною. Частково це може бути пов'язано з дозуванням інфліксимабу на основі маси тіла, що призводить до загалом вищих доз, ніж при застосуванні адаліумабу та цертолізумабу пеголу, і що може бути більш ефективним при більшій протяжності запалення.

### **ФІСТУЛІЗУЮЧА ХВОРОБА КРОНА**

#### **Періанальна/фістульна хвороба**

#### **Рекомендації**

35. Інфліксимаб є ефективним і його слід розглядати для лікування періанальних норниць при ХК (244,245) ( <i>сильна рекомендація, помірний рівень доказовості</i> ).
36. Інфліксимаб може бути ефективним і його слід розглядати для лікування ентерокутанних та ректовагінальних норниць при ХК (245,246)

<i>(сильна рекомендація, помірний рівень доказовості).</i>
37. Адалімумаб та цертолізумаб пегол можуть бути ефективними і повинні розглядатися для лікування періанальних норниць при ХК (247,248) <i>(сильна рекомендація, низький рівень доказовості).</i>
38. Тіопурини (азатіоприн, 6-меркаптопурин) можуть бути ефективними і повинні розглядатися при лікуванні фістульної ХК (198) <i>(сильна рекомендація, низький рівень доказовості).</i>
39. Такролімус можна призначати для короткочасного лікування періанальних і шкірних норниць при ХК (240) <i>(сильна рекомендація, помірний рівень доказовості).</i>
40. Антибіотики (імідазоли) можуть бути ефективними і повинні розглядатися при лікуванні простих періанальних норниць (249) <i>(сильна рекомендація, помірний рівень доказовості).</i>
41. Додавання антибіотиків до інфліксимабу є більш ефективним, ніж застосування інфліксимабу окремо, і його слід розглядати при лікуванні періанальних норниць (250) <i>(сильна рекомендація, помірний рівень доказовості).</i>
42. Дренування абсцесів (хірургічно або черезшкірно) слід проводити перед лікуванням фістулізуючої ХК анти-ФНП (251) <i>(думка експертів) (умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості).</i>
43. Розміщення сетонів підвищує ефективність інфліксимабу та повинно розглядатися при лікуванні періанальних норниць (251,252) <i>(сильна рекомендація, помірний рівень доказовості).</i>

*Наявність періанального абсцесу при ХК повинна спонукати до хірургічного дренування (Резюме).*

Фістулізація ХК є терапевтичною проблемою, яка вимагає ретельної оцінки та координації допомоги між лікарями-гастроентерологами та проктологами - хірургами для того, щоб спрямувати терапію у потрібне русло.

Нориці виникають приблизно у третини пацієнтів з ХК, причому періанальні нориці є найпоширенішою локалізацією. Внутрішні нориці рідко потребують лікування і часто протікають безсимптомно. Якщо нориці з'являються, супроводжуються симптомами і являють собою великі нориці (шлунок- клубова кишка; середня або проксимальна тонка кишка - товста кишка) та асоціюються з діареєю або синдромом надлишкового бактеріального росту у тонкій кишці, тоді рекомендується хірургічне лікування. Перед початком імуносупресивної терапії такими засобами, як імунобіологічна терапія або антиметаболітна терапія (азатіоприн, 6-меркаптопурин або метотрексат), слід виключити гнійні ускладнення, такі як абсцес, за допомогою поперечної візуалізації. Якщо абсцеси наявні, їх слід спочатку дренувати перед початком імунобіологічної терапії або імуносупресії (253).

**Невеликі (< 5 мм) абсцеси потребують їх пункції, санації та проведення**



**антибактеріальної терапії.** Безсимптомні прості періанальні нориці не потребують лікування. Симптоматичні прості нориці можна лікувати за допомогою нерозрізних сетонів або фістулотомії. Складні нориці з абсцесом або без нього слід лікувати шляхом встановлення сетонів (254), як правило, у поєднанні з відповідною медикаментозною терапією. Час видалення сетонів залежить від подальшої терапії та дренивання абсцесу. Хірургічний просунутий клапоть може закрити просту норицю або складну норицю, наприклад, ректовагінальну норицю, за відсутності активної інфекції або запалення (255-257).

Наявність нориць з високим рівнем виходу, зазвичай, вимагає хірургічного втручання (резекції сегмента кишківника або хірургічного закриття нориці), так як вони не закриваються спонтанно або за допомогою медикаментозної терапії.

У випадку оцінки пацієнтів з періанальними норицями (найпоширеніша локалізація нориць у пацієнтів з ХК) ми класифікуємо нориці на прості (розташовані дистальніше зубчастої лінії, переважно в ділянці анального сфінктера, з одним ходом) та складні (з декількома ходами). Складні нориці можуть бути транссфінктерними, супрасфінктерними та інтерсфінктерними за своїм розташуванням і можуть мати декілька норицевих ходів. Така класифікація є важливою, оскільки методи лікування можуть відрізнятися відповідно до цих категорій.

За відсутності активного ураження слизової оболонки прямої кишки пацієнти з простими норицями, які страждають на ХК, можуть добре реагувати на фістулотомію або пластику слизової оболонки, тоді як пацієнти з ураженням слизової оболонки потребують встановлення сетону, а не фістулотомії. Також можна розглянути можливість застосування імуномодуляторів, ведоліумабу або ФНП- $\alpha$ , при цьому найкращі докази підтверджують ефективність інфліксимабу.

Оптимальне лікування складних періанальних нориць повинно включати поєднання хірургічного втручання з анти-ФНП. Хірургічне втручання включає огляд під анестезією з виявленням абсцесів та норицевих ходів. Тазовий сепсис, пов'язаний з абсцесами нориць, призводить до руйнування тканин анального сфінктера та більш поширених періанальних, гінекологічних та сечостатевих ускладнень. Тому будь-яку норицю з абсцесом або складну норицю (тобто із залученням анального сфінктера, піхви або декількох шляхів) необхідно дренивати від інфекції. Сетони є найпоширенішим методом, що дозволяє забезпечити безперервне дренивання інфекції та запальних фістульних шляхів, і повинні виконуватися до початку імуносупресії (258). Кілька досліджень продемонстрували перевагу застосування сетонів з подальшим введенням інфліксимабу. Комбінація сетону з інфліксимабом продемонструвала кращу загальну відповідь на загоєння нориці, більшу тривалість закриття нориці та запобігання повторному абсцесу, а також нижчу загальну частоту рецидивів нориці (252,259,260). У разі значного рефрактерного захворювання може знадобитися

проксимальне відведення (формування стоми) для забезпечення ректального та/або періанального загоєння. Після дивергенції початок нової терапії, наприклад, анти-ФНП-терапії з імуномодулятором або без нього, може сприяти загоєнню захворювання промежини. Однак, систематичний огляд свідчить про те, що довгостроковий успіх відволікаючої стоми при періанальній ХК не завжди є ефективним (261). У дуже тяжких клінічних випадках може знадобитися проктоектомія або тотальна проктоколектомія з постійною стомою. Хірургічні просунуті клапті відіграють певну роль у покращенні довгострокових показників загоєння у поєднанні з анти-ФНП (262).

Внутрішні нориці залишаються складнішими для лікування. Внутрішні нориці можуть виникати у вигляді ректовагінальних нориць, ентеровезикальних (або коловезикальних) або ентероентеральних нориць. Належне лікування ректовагінальних нориць класично передбачає застосування медикаментозної терапії з використанням імуномодуляторів (монотерапія азатіоприном/6-меркаптопурином або анти-ФНП-антитілами чи комбінована терапія обома препаратами) в якості початкового лікування. Ця схема лікування, зазвичай, розглядається перед хірургічним втручанням. Метою медикаментозної терапії є загоєння запаленої слизової оболонки кишківника, а згодом - підготовка до хірургічного втручання. Хірургічні варіанти лікування ректовагінальних нориць можуть включати висічення нориці та встановлення здорової тканини між прямою кишкою та піхвою. Загалом, найкраще, коли навколишні тканини без запальних змін.

Наявність будь-якої активної інфекції слід вилікувати та усунути перед тим, як приступати до відновлення. Після висічення нориці можна виконати лікування за допомогою клаптя для висування слизової оболонки. Подібним чином можна лікувати ентеовезикальні або коловезикальні нориці за допомогою імуномодуляторів або анти-ФНП-антитіл, або і того, і іншого, але виникнення рецидивуючої симптоматичної інфекції сечовивідних шляхів є показанням до хірургічного втручання (особливо, якщо вона асоціюється з пієлонефритом). Хірургічне втручання, зазвичай, включає резекцію запаленої ділянки кишечника та закриття дефекту сечового міхура.

Нарешті, ентероентеральна нориця (наприклад, з клубової кишки в клубову) може бути наявною та безсимптомною. Оскільки ці нориці є безсимптомними, вони не потребують хірургічного втручання, однак, може бути розпочато лікування імуномодуляторами або анти-ФНП-антитілами, або і тим, і іншим. Великі симптоматичні внутрішні нориці, такі як гастроколітичні та колодуоденальні нориці є симптомними, оскільки вони обходять частину кишківника, якщо медикаментозне лікування не допомагає або розвивається абсцес, рекомендується хірургічне втручання.

Для лікування нориць у пацієнтів з ХК застосовують різні медикаментозні засоби. Месалазин та кортикостероїди є неефективними методами лікування фістульної форми ХК.

Хоча щодо антибіотиків недостатньо інформації, вони можуть загоювати

прості, поверхневі періанальні нориці з мінімальним проникненням у м'язи сфінктера і відігравати допоміжну роль у лікуванні періанального сепсису, пов'язаного з більш складними норицями. Прості нориці добре піддаються медикаментозному лікуванню. Метронідазол та ципрофлоксацин були оцінені в лікуванні періанальної ХК (263-266). Типова початкова медикаментозна терапія може включати терапію метронідазолом (від 10 до 20 мг/кг/добу перорально впродовж 4-8 тижнів) та/або ципрофлоксацином (500 мг перорально двічі на день впродовж 4-8 тижнів) або левофлоксацином (500-750 мг один раз на день впродовж 4-8 тижнів) для лікування нориці та супутніх захворювань слизової оболонки. Антибіотики (наприклад, метронідазол, ципрофлоксацин і левофлоксацин) зменшують симптоми нориць і можуть сприяти загоєнню простих нориць. Метронідазол та ципрофлоксацин не були ефективними для загоєння складних періанальних нориць, але можуть зменшувати симптоми, пов'язані з норицею (249). Антибіотики найчастіше призначають у випадку активної інфекції, але це рідко замінює необхідність хірургічного дренивання абсцесу. Нещодавно з'явилися попередження щодо виникнення тендиніту, розриву сухожилля та нейропатії у випадку застосування фторхінолонів.

Щодо тіопуринів недостатньо інформації, але вони також можуть призвести до зменшення симптомів періанальних нориць, але їх ефект може бути повільним. Азатиоприн і 6- меркаптопурин виявилися ефективними для лікування фістулізуючої форми ХК. Такролімус ефективний для короткострокового лікування фістулізуючої форми ХК, однак, значна токсичність унеможлиблює довготривалу терапію цим препаратом.

Анти-ФНП засоби ефективні для закриття періанальних нориць, але лише інфліксимаб вивчався у проспективному РКД. У початковому дослідженні інфліксимаб у дозі 5 мг/кг на 0, 2 та 6 тижнях призводив до припинення будь-якого дренивання періанальної нориці під час 2 послідовних візитів з інтервалом в 1 місяць, що визначалося, як повне закриття нориці у більшості пацієнтів.(244) Подальше велике РКД підтвердило ефективність інфліксимабу для індукції закриття періанальної нориці, а також застосування кожні 8 тижнів у дозі 5 мг/кг для підтримання повного закриття нориці та відповіді, що визначалося як >50% закриття за результатами клінічної оцінки (245).

Інфліксимаб також може бути ефективним у підтримці відповіді на закриття ректовагінальної нориці (246). Подальші дослідження у клінічних когортах підтвердили ефективність інфліксимабу для індукції закриття періанальної нориці та підтримання відповіді (267,268). Хоча адалімумаб не був настільки ретельно вивчений, він також може бути ефективним у лікуванні ознак і симптомів періанальних нориць. Закриття періанальних нориць не було первинною кінцевою точкою жодного з досліджень адалімумабу або цертолізумабу. При ретроспективному аналізі двох РКД адалімумабу не виявлено переваг над плацебо щодо закриття фістул (269,270). У великому дослідженні з підтримки адалімумабу при ХК вторинною кінцевою точкою було закриття фістули і ремісія, яка була досягнута у більшого відсотка

пацієнтів порівняно з плацебо (218,220,271,272). Невелике відкрите дослідження адаліумабу також продемонструвало його користь для індукції ремісії та підтримання закриття фістули (272). Аналогічно, існує припущення щодо ефективності, засноване на ретроспективному аналізі досліджень цертоліумабу пеголу, ведоліумабу та устекінумабу, але немає контрольованих досліджень, які б вказували на однозначну користь у випадку фістулізуючого перебігу ХК (220,273,274). Крім того, застосування комбінованої терапії з анти-ФНП та антибіотиками може бути більш корисним, ніж застосування кожного з цих препаратів окремо. Комбінована терапія ципрофлоксацином та інфліксимабом або ципрофлоксацином та адаліумабом виявилася більш ефективною, аніж монотерапія кожним анти-ФНП для лікування нориць та для зменшення дренажу нориць.

### **ПІДТРИМУЮЧА ТЕРАПІЯ ЛЮМІНАЛЬНОЇ ХВОРОБИ КРОНА**

*Для деяких пацієнтів з безсимптомною (мовчазною), легкою формою ХК підтримуюча терапія не є варіантом лікування (Резюме).*

*Хірургічне втручання може розглядатися для пацієнтів із симптомною ХК, локалізованою в короткому сегменті кишківника (Резюме).*

### **Рекомендації**

- 44 Після досягнення ремісії, індукованої кортикостероїдами, призначають тіопурин або слід розглянути можливість застосування метотрексату (*сильна рекомендація, середній рівень доказовості*).
- 45 Пацієнтам із стероїдною залежністю слід починати лікування тіопуринами або метотрексатом з терапією анти TNF або без неї. (*сильна рекомендація, середній рівень доказовості*).

Кортикостероїди не показані для тривалого лікування ХК через недостатню ефективність для підтримання ремісії та побічні ефекти (275). Існує три сценарії застосування тіопуринів після індукції ремісії кортикостероїдами. Один сценарій полягає у призначенні тіопуринів під час першого курсу кортикостероїдів, другий - після повторних курсів кортикостероїдів або у пацієнтів, які є стероїдозалежними (тобто не можуть зменшити дозу стероїдів без виникнення рецидиву ХК), а третій - у якості супутнього препарату до анти-ФНП. Ефективність 6-меркаптопурину у дозі 1,5 мг/кг/добу, як підтримуючого препарату, у поєднанні з першим курсом кортикостероїдів при вперше діагностованій ХК у дитини є ефективним (276). Імовірно, така ж ефективність є у дорослої популяції, але рандомізоване відкрите дослідження раннього застосування азатіоприну при ХК не змогло продемонструвати переваг щодо часу досягнення клінічної ремісії (277). Найпоширенішим сценарієм підтримання ремісії за допомогою тіопуринів є сценарій стероїдозалежного пацієнта. Існує кілька досліджень, які продемонстрували, що азатіоприн 2,5 мг/кг/добу та 6- меркаптопурин 1,5 мг/кг/добу є ефективними для підтримання ремісії при ХК (181,278-282). Комбінація тіопуринів з анти-ФНП буде розглянута окремо у розділі

«Підтримання ремісії анти-ФНП». Метотрексат також ефективний, як стероїдозберігаючий засіб для підтримання ремісії ХК (283,284). Парентеральне (в/в або в/м) введення метотрексату у дозі 25 мг на тиждень є ефективним для підтримання ремісії при ХК після стероїдної індукції (285). Якщо безстероїдна ремісія підтримується парентеральним введенням метотрексату у дозі 25 мг на тиждень впродовж 4 місяців, дозу метотрексату можна знизити до 15 мг на тиждень (204). Дані, що демонструють ефективність застосування метотрексату перорально для підтримання ремісії у пацієнтів з ХК, відсутні. Вважається, що для пацієнтів з порушенням абсорбції у тонкій кишці можна починати пероральний прийом або переводити з парентерального на пероральний прийом метотрексату у дозі від 15 мг до 25 мг один раз на тиждень, однак, контрольованих даних, які б оцінювали це твердження, бракує. Аналогічно, низька доза перорального метотрексату (12,5 мг один раз на тиждень) виявилася ефективною для запобігання імуногенності до моноклональних антитіл та імунобіологічного агента.

### **Рекомендації**

46 Пероральний прийом 5-аміносаліцилової кислоти не продемонстрував ефективності для підтримання медикаментозної ремісії у пацієнтів з ХК і не рекомендується для тривалого лікування (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*)

*Дані, що демонструють ефективність сульфасалазину або олсалазину для підтримання медикаментозної ремісії у пацієнтів з ХК, відсутні, і ці препарати не рекомендуються для довготривалого лікування (Резюме)*

**Коментар робочої групи:** станом на 01.08.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою олсалазин в Україні не зареєстрований.

5-аміносаліцилати широко вивчалися для підтримання медикаментозної ремісії ХК і продемонстрували обмежену користь. Було проведено 11 плацебо-контрольованих досліджень з дозами від 1 до 4 г на добу та тривалістю підтримуючого лікування від 4 до 36 місяців, більшість з яких оцінювали 12-місячну тривалість (286-296). Чотири з цих досліджень повідомили щодо значного зменшення рецидивів ХК порівняно з плацебо ( $P < 0,05$ ); однак інші 7 досліджень не виявили жодного запобігання рецидивам. Було проведено 5 мета-аналізів з оцінки ефективності месалазину для підтримання медикаментозної ремісії у пацієнтів з ХК (173,297-300). Кількість досліджень, оцінених у мета-аналізах, варіювала від 7 до 10 із загальною кількістю пацієнтів від 941 до 1 500 у кожному аналізі. Хоча більшість мета-аналізів показали клінічно значущу перевагу месалазину для підтримання ремісії, 95% ДІ для співвідношення шансів або перетинав одиницю, або наближався до

одиниці. Терапевтична перевага між месалазином і контролем становила <10% для більшості мета-аналізів з кількістю необхідних для лікування (NNT) більше 15. Враховуючи сукупність даних, 5-АСК не рекомендується для підтримання медикаментозної ремісії.

### **Рекомендації**

47. Кортикостероїди не є ефективними для підтримання медикаментозно індукованої ремісії при ХК і не повинні застосовуватися для тривалого лікування ( <i>настійна рекомендація, середній рівень доказовості</i> ).
--

48. Будесонід не слід застосовувати для підтримання ремісії ХК понад 4 місяці ( <i>настійна рекомендація, помірний рівень доказовості</i> ).
--

Кортикостероїди ефективні для індукції ремісії ХК, але не ефективні для її підтримання. Застосування кортикостероїдів не повинно перевищувати 3 місяці безперервно без спроб введення стероїдзберігаючих засобів (таких як імунобіологічна терапія або імуномодулятори). У мета-аналізі, що включав 403 пацієнтів з хірургічно або медикаментозно індукованою ремісією, кортикостероїди не були ефективними для підтримання ремісії. (275) Показники ремісії не відрізнялися між плацебо та кортикостероїдами через 6, 12 та 24 місяці. Небажані явища, пов'язані з кортикостероїдами, були значно вищими, ніж у плацебо, в усіх часових точках, і їх не слід використовувати для підтримання ремісії. Будесонід, вкритий кишковорозчинною оболонкою, подовжує час до рецидиву симптомів у пацієнтів з легким та помірним ступенем ілеоцекальної форми ХК, але не виявився ефективним для підтримання ремісії. Було проведено шість рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з оцінки підтримання ремісії будесонідом (301-306). 12-місячна частота рецидивів при застосуванні 3-6 мг. будесоніду становила від 40 до 74% і суттєво не відрізнялася від такої при застосуванні плацебо. Одне дослідження показало зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо, але це відбулося на ранній стадії - через 3 місяці (304). Було опубліковано чотири мета-аналізи ефективності будесоніду для підтримання ремісії при ХК. Результати неоднозначні, більшість з них не показали жодних переваг у підтриманні ремісії, а лише незначне покращення середнього часу до рецидиву симптомів (307-310). Мета-аналізи з дослідження будесоніду включали дози будесоніду 3 та 6 мг і повідомили про збільшення кількості побічних ефектів порівняно з плацебо. Аномальні адренкортикоїдні тести на стимуляцію та зміни мінеральної щільності кісткової тканини були вищими при застосуванні будесоніду порівняно з плацебо, але нижчими, ніж при застосуванні звичайних глюкокортикостероїдів (ГКС).

### **Рекомендації**

49. Анти-ФНП-терапію, зокрема інфліксімаб, адалімумаб та цертолізумаб пегол, слід застосовувати для підтримання ремісії, індукованої анти-ФНП ( <i>настійна рекомендація, високий рівень доказовості</i> ).
---

50. Монотерапія анти-ФНП ефективна для підтримання анти-ФНП-індукованої ремісії, але через потенційну імуногенність та втрату відповіді, слід розглянути можливість застосування азатіоприну/6 меркаптопурину або метотрексату (*настійна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

Інфліксимаб, адаліумаб та цертолізумаб пегол ефективні для підтримання медикаментозної ремісії люмінальної ХК, а також численні клінічні дослідження підтримують застосування анти-ФНП після індукції (218,219,273,311-314). Було проведено один метааналіз та один систематичний огляд Кокранівської бази даних, які оцінювали анти-ФНП для підтримання ремісії (315). У мета-аналізі пацієнти з ХК, які відповіли на індукційний анти-ФНП, мали більше шансів підтримувати ремісію впродовж 52 тижнів, отримуючи анти-ФНП, порівняно з плацебо. Також оцінювалася безпека підтримуючої терапії анти-ФНП. Було проаналізовано 21 дослідження із загальною кількістю 5 356 осіб, і терапія анти-ФНП не збільшувала ризик розвитку серйозних інфекцій, злоякісних новоутворень або смерті порівняно з плацебо. В огляді Кокранівської бази даних об'єднаний аналіз застосування 5 або 10 мг/кг інфліксимабу кожні 8 тижнів показав, що лікування інфліксимабом кожні 8 тижнів перевершувало плацебо щодо підтримання ремісії та клінічної відповіді до 54-го тижня, 400 мг цертолізумабу пеголу кожні 4 тижні перевершувало плацебо щодо підтримання ремісії та клінічної відповіді до 26-го тижня, а 40 мг адаліумабу кожні два тижні або щотижня перевершувало плацебо щодо підтримання клінічної ремісії до 54-го тижня (217). Небажані явища були однаковими між анти-ФНП-терапією та плацебо, але автори відзначили, що у деяких окремих дослідженнях лімфома і туберкульоз розвивалися з більшою частотою.

Комбінована терапія анти-ФНП та імуномодулятором покращує короткострокову ефективність порівняно з монотерапією (221). Комбінація тіопуринів або метотрексату з анти-ФНП знижує імуногенність, і автори рекомендують цю стратегію (316, 317). Деякі дані свідчать про те, що імуногенності можна уникнути при монотерапії, просто підтримуючи постійний надійний рівень імунобіологічної терапії, і що основний ефект імуномодулятора при комбінованій терапії полягає в неспецифічному підвищенні рівня імунобіологічної терапії (318).

Користь та ризики комбінованої терапії слід оцінювати індивідуально. Існує вищий ризик розвитку лімфоми у пацієнтів, які отримують азатіоприн або 6-меркаптопурин, особливо серед чоловіків та пацієнтів молодшого віку (197). Існує також рідкісний, але підвищений ризик гепатоспленічної Т-клітинної лімфоми, щодо якого повідомлялося, коли тіопурини комбінують з анти-ФНП (319). Ризик розвитку опортуністичних інфекцій при застосуванні комбінації тіопуринів та анти-ФНП не є вищим, ніж у випадку застосування кожного з препаратів окремо (27,320,321).

### **Рекомендації**

51. Ведолізумаб слід застосовувати для підтримання ремісії у пацієнтів

з ХК, індукованої ведоліумабом (умовна рекомендація, помірний рівень доказовості).

52. Наталіумаб слід розглядати для підтримання ремісії, індукованої наталіумабом, у пацієнтів з ХК, тільки якщо дослідження на вірус JC є негативним (умовна рекомендація, помірний рівень доказовості).

Монотерапія наталіумабом ефективна для підтримання індукованої наталіумабом ремісії ХК (322, 323). Наталіумаб 300 мг. кожні 4 тижні перевершував плацебо у підтриманні клінічної відповіді та клінічної ремісії до 36-го тижня. Через підвищений ризик розвитку ПМЛ усі пацієнти повинні проходити тестування на вірус JC кожні 6 місяців і не повинні отримувати наталіумаб у разі позитивного результату (324). Наталіумаб не слід застосовувати в комбінації з імуносупресивною терапією через підвищений ризик розвитку ПМЛ. Монотерапія ведоліумабом ефективна для підтримання індукованої ведоліумабом відповіді або ремісії (232). Ведоліумаб 300 мг. кожні 8 тижнів перевершував плацебо у підтримці клінічної відповіді та ремісії до 54-го тижня. Через кишково-селективну природу ведоліумабу, на відміну від наталіумабу, він не поглинається центральною нервовою системою. На сьогоднішній не повідомлялося щодо випадків ПМЛ при застосуванні ведоліумабу. Ведоліумаб можна призначати, як монотерапію, однак, через потенційну імуногенність та втрату відповіді можна розглянути можливість комбінації з азатіоприном/6- меркаптопурином або метотрексатом. Ризики та переваги комбінованої терапії слід оцінювати у кожного окремого пацієнта.

### **Рекомендації**

53. Уstekінумаб слід застосовувати для підтримання індукованої уstekінумабом ремісії-відповіді при ХК (умовна рекомендація, помірний рівень доказовості).

Монотерапія підшкірним введенням уstekінумабу виявилася ефективною для підтримання клінічної ремісії у пацієнтів з середньотяжким та тяжким перебігом ХК, які продемонстрували клінічну відповідь на внутрішньовенне введення індукційної дози уstekінумабу, причому це стосувалося як тих, хто не досяг успіху в традиційній терапії, так і тих, хто мали невдалу анти-ФНП терапію (233).

## **ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА ХВОРОБА КРОНА: ПІДТРИМКА, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**

*Профілактичне лікування рекомендується після резекції тонкої кишки у пацієнтів з факторами ризику рецидиву (Резюме).*

### **Рекомендації**

54. Усі пацієнти з хворобою Крона повинні припинити курити (умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості).



Було визначено декілька факторів ризику, які підвищують ймовірність післяопераційного рецидиву ХК (325). Трьома факторами, які вказують на найбільший ризик післяопераційного рецидиву, є наступні: (i) активне тютюнокуріння після операції, особливо у жінок і затятих курців; (ii) пацієнти з пенетруючими захворюваннями (наприклад, норицями, абсцесами та перфорацією кишечника); та (iii) пацієнти, які перенесли дві або більше попередніх операцій. Пацієнти, які мають ці фактори ризику, повинні отримувати післяопераційне лікування ХК з метою запобігання рецидивам у майбутньому (326). Хоча формально це не вивчалось, пацієнти, які, незважаючи на лікування імунomodуляторами або імунобіологічними препаратами, потребують хірургічного втручання, ймовірно, представляють унікальний агресивний фенотип ХК і мають високий ризик післяопераційного рецидивування. Інші фактори ризику післяопераційного рецидиву включають: менший проміжок часу між встановленням діагнозу та операцією (<10 років), локалізацію захворювання в клубовій та товстій кишці (а не лише в клубовій), періанальну норицю, тяжчий перебіг захворювання, що призвів до операції, довший сегмент кишечника, що потребує резекції, та необхідність застосування кортикостероїдів перед операцією. Єдиним модифікованим фактором ризику післяопераційного рецидиву ХК є куріння сигарет, і усіх пацієнтів слід наполегливо заохочувати до відмови від куріння (327).

### **Рекомендації**

55. Месалазин має обмежену користь у запобіганні післяопераційній хворобі Крона, але крім того, відсутність лікування є альтернативою для пацієнтів з ізольованою резекцією клубової кишки та відсутністю факторів ризику рецидиву (*умовна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

Месалазин є безпечним, але мінімально ефективним препаратом для попередження післяопераційного рецидиву ХК (328-333). Кокранівський аналіз показав, що месалазин зменшує клінічні рецидиви (ВР, 0,76; 95% ДІ, 0,62-0,94) та тяжкі ендоскопічні рецидиви (ВР, 0,50; 95% ДІ, 0,29-0,84) порівняно з плацебо, але з NNT 12 та 8 відповідно (329,334). Подальший систематичний огляд та метааналіз дійшли висновку, що месалазин має лише скромні переваги в запобіганні післяопераційних рецидивів порівняно з плацебо (335). Мета-аналіз включав 11 РКД із загальною кількістю 1 282 пацієнтів, і виявив, що 5-АСК зменшує кількість рецидивів порівняно з плацебо (ВР, 0,86; 95% ДІ, 0,74-0,99), але з NNT 13. 5-АСК також були проаналізовані окремо як сульфасалазин і месалазин. Сульфасалазин не запобігав рецидиву порівняно з плацебо (ВР 0,97; 95% ДІ 0,72-1,31), а месалазин запобігав рецидиву порівняно з плацебо або без лікування (ВР 0,80; 95% ДІ 0,70-0,92), але з NNT 10. Загалом, месалазин слід розглядати лише тоді, коли імуносупресивна терапія не є виправданою або протипоказана.

**Рекомендації**

56. Імідазольні антибіотики (метронідазол та орнідазол) у дозах від 1 до 2 г/добу можуть застосовуватися після резекції тонкої кишки у пацієнтів з ХК для запобігання рецидиву (*умовна рекомендація, низький рівень доказовості*).

Метронідазол (20 мг/кг) може значно знизити частоту виникнення тяжких (і3-4) ендоскопічних рецидивів (додаткова інформація в Інтернеті) порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, через 3 місяці після операції та через 1 рік після клінічних рецидивів (336). Орнідазол (1 г/день) також зменшує післяопераційні клінічні рецидиви через 1 рік (337). Однак, користь від прийому метронідазолу та орнідазолу в запобіганні рецидивів ХК втрачається, коли ці препарати відмінюють. У плацебо-контрольованих дослідженнях майже 50% пацієнтів мали непереносимість антибіотиків, і ця стратегія післяопераційної профілактики не є стійкою для більшості пацієнтів. Комбінація метронідазолу (1 г/день) протягом 3 місяців з азатіоприном (100-150 мг/день) протягом 12 місяців знижує частоту ендоскопічних рецидивів (і2-4) через 1 рік після операції порівняно з тими пацієнтами, які просто отримували метронідазол (338).

**Рекомендації**

57. Тіопурины можуть застосовуватися для профілактики клінічних та ендоскопічних рецидивів і є більш ефективними, ніж месалазин або плацебо. Однак, вони не ефективні для запобігання тяжкому ендоскопічному рецидиву (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

Тіопурины широко вивчалися для профілактики післяопераційної ХК, причому деякі дослідження показали користь, а інші - ні (338-342). Згодом було проведено один Кокранівський огляд і два мета-аналізи. У Кокранівському огляді було виявлено, що тіопурины значно зменшують клінічні рецидиви (ВР, 0,59; 95% ДІ, 0,38-0,92; NNT=7) та тяжкі ендоскопічні рецидиви (ВР, 0,64; 95 ДІ, 0,44-0,92; NNT=4) порівняно з плацебо, і виявилось, що вони перевершують месалазин (334). Аналогічні результати були отримані у паралельному метааналізі чотирьох контрольованих досліджень, в яких тіопурины виявилися більш ефективними, ніж плацебо, для попередження клінічних рецидивів протягом 1 року (середня різниця - 8%; 95% ДІ, 1-15%;  $P=0,021$ ; NNT=13) та 2-х років (середня різниця 13%; 95% ДІ, 2-24%;  $P=0,018$ ; NNT=8) після операції, а також ендоскопічних рецидивів (і2-4) (середня різниця 23%; 95% ДІ, 9-37%;  $P=0,0016$ ; NNT=4) через 1 рік після операції (343). У іншому метааналізі п'яти контрольованих досліджень було встановлено, що тіопурины не є більш ефективними, ніж плацебо або месалазин (контроль) для запобігання клінічним рецидивам (ВР 1-го року 0,88; 95% ДІ, 0,60-1,30;  $P=0,53$  і ВР 0,76; 95% ДІ 0,55-1,05;  $P=0,10$ ), але були більш ефективними для запобігання ендоскопічному рецидиву (ВР 0,71; 95%

ДІ 0,53-0,94;  $P=0,02$ ) (344). У пацієнтів, які отримували тіопурини, було значно більше небажаних явищ, що призводили до відміни препарату, порівняно з контрольною групою (ВР, 2,57; 95% ДІ, 1,47-4,51;  $P = 0,001$ ).

### **Рекомендації**

58. У пацієнтів з високим ризиком рецидиву, прийом анти-ФНП слід розпочати протягом 4 тижнів після операції, щоб запобігти післяопераційному рецидиву ХК (*умовна рекомендація, низький рівень доказовості*).

59. Незважаючи на відсутність даних щодо післяопераційної ХК, анти-ФНП-терапію слід поєднувати з імуномодулятором для зниження імуногенності та зменшення втрати відповіді (*умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості*).

Зростає кількість доказів того, що анти-ФНП-терапія є найефективнішим методом лікування для запобігання післяопераційним рецидивам і може мати потенціал для зміни природного перебігу ХК після хірургічного втручання. Було проведено кілька відкритих досліджень адалімумабу та інфліксимабу, одне невелике одноцентрове РКД та одне велике міжнародне багатоцентрове РКД інфліксимабу (345-356). Два мета-аналізи включали анти-ФНП для оцінки ефективності профілактики післяопераційної ХК (357,358). Один мета-аналіз включав лише одне дослідження анти-ФНП, але дійшов висновку, що інфліксимаб перевершує плацебо у запобіганні клінічним та ендоскопічним рецидивам після операції з приводу ХК (358). У мережевому метааналізі 21 контрольованого дослідження, що включало 5- АСК, антибіотики та імуномодулятори, монотерапія анти-ФНП знизила ризик клінічного (ВР 0,04; 95% ДІ 0,00-0,14) та ендоскопічного рецидиву (ВР 0,01; 95% ДІ 0,00-0,05) порівняно з плацебо (357).

Монотерапія анти-ФНП була найефективнішим медикаментозним втручанням для запобігання післяопераційному рецидиву ХК зі значним ефектом порівняно з усіма іншими медикаментозними стратегіями (клінічний рецидив ВР, 0,02-0,20; ендоскопічний рецидив ВР, 0,005-0,04). Відповідно автори рекомендують анти-ФНП-терапію, як профілактичну терапію першої лінії для пацієнтів з високим ризиком розвитку післяопераційних рецидивів або для пацієнтів, які вже намагалися застосовувати тіопурини, але мають їх непереносимість. Чи є комбінація тіопуринів з анти-ФНП більш ефективною, ніж монотерапія анти-ФНП, невідомо, а післяопераційні дослідження на сьогоднішній день оцінювали тільки монотерапію. Пацієнти з ХК, які отримували комбіновану терапію інфліксимабом та азатіоприном, мали вищі показники відповіді та ремісії порівняно з лікуванням кожним з цих препаратів окремо (215, 221). Автори пропонують комбіновану терапію, але визнають, що монотерапія анти-ФНП є прийнятним післяопераційним підходом до лікування.

*Фактори ризику післяопераційного рецидиву ХК слід враховувати у разі прийняття рішення щодо лікування (Резюме).*

Пацієнти з низьким ризиком післяопераційного рецидиву ХК не курять, не мають пенетруючого захворювання та ніколи раніше не мали хірургічної резекції. У цій популяції не слід проводити лікування після операції з подальшим проведенням 6-місячної післяопераційної колоноскопії для оцінки наявності рецидиву ХК.

Пацієнтам, які не курять, але мають пенетруюче захворювання без хірургічної резекції в анамнезі та не отримували раніше медикаментозного лікування, слід призначити тіопурини з метронідазолом або без нього, а потім через 6 місяців виконати колоноскопію. Якщо при колоноскопії буде виявлено ознаки ХК, слід додати анти-ФНП-терапію (359,360).

Пацієнти, які перенесли попередню резекцію протягом 10 років, повинні отримувати післяопераційну анти-ФНП-терапію з імуномодулятором або без нього, та пройти повторну колоноскопію через 6 місяців після операції.

### **Коли потрібно звертатися до лікаря проктолога-хірурга**

*Хірургічне втручання необхідне для лікування ентеральних ускладнень ХК (Резюме).*

*Резекція сегмента ураженої кишки є найпоширенішою операцією при ХК (Резюме).*

Хірургічне втручання необхідне пацієнтам з ХК з ускладненнями які не піддаються лікуванню: кровотечею, перфорацією, персистуючою або рецидивуючою непрохідністю кишечника, абсцесом, дисплазією чи раком, або медикаментозно рефрактерним захворюванням (361). Найпоширенішим показанням до хірургічної резекції кишечника при ХК є непрохідність тонкої кишки внаслідок фібростенотичної стриктури (362).

Друге найпоширеніше показання до резекції кишечника пов'язане з превентивним лікуванням ХК (наприклад, внутрішня нориця або синусовий тракт, що призводить до абсцесу або флегмони). Хоча резекція кишечника є найоптимальнішим методом лікування стриктури, стриктуропластика може бути альтернативою в якості профілактичного заходу у пацієнтів з ризиком розвитку синдрому короткої кишки. Лікування ХК потребує мультидисциплінарного підходу лікарів гастроентеролога та хірурга-проктолога (363). Хірургічне втручання не вважається невдачею медикаментозного лікування, а рання хірургічна консультація є доцільною для пацієнтів з ХК зі стриктурами або пенетруючими ускладненнями.

### **Чи завжди потрібна операція при внутрішньочеревному абсцесі?**

#### **Рекомендації**

60. Внутрішньочеревний абсцес слід лікувати антибіотиками та **пункцією** та дрениванням під рентгенологічним контролем або хірургічно (умовна рекомендація, низький рівень доказовості).

*Пацієнтам з ХК, у яких розвивається абсцес черевної порожнини, показано хірургічне лікування. Однак, деякі пацієнти можуть відповідати на медикаментозну терапію після пункції та дренивання під контролем рентгенологічного дослідження (Резюме).*

Наявність активної люмінальної ХК із супутнім абсцесом черевної порожнини, зазвичай, є наслідком синуситу або нориці, що часто асоціюється з наявністю кишкової стриктури (364). Невеликі міжпетльові абсцеси можуть не піддаватися черезшкірному дрениванню; однак, більшість абсцесів ХК доступні для дренивання під контролем УЗД або КТ (365-367).

Після дренивання абсцесу більшість пацієнтів отримують користь від відстроченої хірургічної резекції (368). Обґрунтуванням для відтермінування резекції кишечника та дренивання абсцесу є той факт, що пацієнти з перитонітом і абдомінальним сепсисом потребують відвідної тимчасової стоми до створення хірургічного анастомозу. Деякі пацієнти можуть отримати користь від комбінації дренивання абсцесу з подальшим медикаментозним лікуванням ХК, особливо пацієнти з новим діагнозом і відсутністю стриктурної хвороби (253,369). На сьогодні немає досліджень, які б порівнювали черезшкірне дренивання з подальшою відстроченою резекцією кишечника з медикаментозною терапією.

#### **МАЙБУТНІ ДИРЕКТИВИ**

Незважаючи на нещодавні досягнення в лікуванні пацієнтів хворих на ХК, все ще залишається велика група пацієнтів, які не реагують адекватно на сучасні медикаментозні засоби. Ми не можемо вибірково визначити, чи буде людина реагувати на той чи інший імунобіологічний препарат, це скоріше підхід «почекаємо і побачимо». Зараз ми вступаємо до ери точної медицини і почали досліджувати фактори, які передбачають відповідь або відсутність відповіді. У майбутньому імунобіологічні методи лікування ЗЗК, ймовірно, будуть застосовуватися більш вибірково, на основі оцінки співвідношення користь/ризик для кожного окремого пацієнта, що визначається специфічними тканинними сигнатурами та надійними біомаркерами, і, ймовірно, вони будуть коригуватися впродовж курсу лікування. Ми неодмінно розширюватимемо наш арсенал засобів лікування і відкриватимемо ефективні біопрепарати з різними механізмами дії для лікування наших пацієнтів. Якщо початковий імунобіологічний препарат виявиться неефективним, пацієнти зможуть перейти на інший засіб, і навіть комбіновані біопрепарати можуть стати реальністю.

#### **НОВІТНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**

Наразі існує багато нових препаратів та різних розробок, які досліджуються на предмет їхньої здатності ефективно лікувати пацієнтів з ХК. Існує незадоволена потреба в лікуванні пацієнтів з ХК. Приблизно третина пацієнтів, які є наївними щодо анти-ФНП, мають первинну

відсутність відповіді на анти-ФНП терапію. Серед пацієнтів, які спочатку реагують на анти-ФНП-терапію, приблизно третина згодом втрачають відповідь на терапію або перестають її переносити (вторинні нереспонденти). Ці вторинні нереспонденти можуть або збільшити дозу препарату, який отримують або перейти на інший анти-ФНП засіб, або інший клас (анти-інтегрин (наталізумаб або ведолізумаб), анти-IL-12/23 (устекінумаб), або на новий механізм). Ці особи, які переходять на терапію в межах класу, отримують меншу користь, ніж особи, які приймають наївну терапію анти-ФНП.

Деякі з тих препаратів, що знаходяться на різних стадіях розробки для лікування пацієнтів з ХК, включають інші антиінтегрини, такі як етролізумаб (антиінтегрин подвійної дії, який пригнічує як  $\alpha 4\beta 7$ , так і  $\alpha E\beta 7$ ) або озанімод (потужний модулятор сфінгозин-1-фосфатних рецепторів, який пригнічує вихід лімфоцитів з лімфатичних вузлів) (370,371). Кілька інших препаратів на ранніх стадіях розробки включають анти-IL-23, рісанкізумаб (372) і бразикумаб (373), а також селективні інгібітори Янус-кінази-1 - філготиніб (374) і упадацитиніб (колишня назва АВТ-494) (375).

**Коментар робочої групи:** станом на 01.08.2023 р. лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами: етролізумаб, озанімод, бразикумаб, філготиніб в Україні не зареєстровані.

## ЖИТЕПАТҮПА

1. Guyatt G, Oxman A, Vist G *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6.
2. Sands B.. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126:1518–32.
3. Peyrin-Biroulet L, Loftus EJ, Colombel J *et al.* Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:471–8.
4. Pariente B, Cosnes J, Danese S *et al.* Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1415–22.
5. Pariente B, Mary J, Danese S *et al.* Development of the Lemann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2015;148:52–63
6. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ *et al.* Cumulative length of bowel resection in a population-based cohort of patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1439–44.
7. Panaccione R, Sandborn W, Loftus EJ. Phenotypic classification of Crohn's disease patients in Olmsted County, Minnesota: application of the Vienna classification (abstract). *Gastroenterology* 1999;116:A810.
8. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I *et al.* Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol* 2007;42:602–10.
9. Peyrin-Biroulet L, Loftus EVJr, Colombel JF *et al.* The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:289–97.
10. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS *et al.* Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010;139:1147–55.
11. Duricova D, Fumery M, Annese V *et al.* The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:125–34.
12. Torres J, Caprioli F, Katsanos KH *et al.* Predicting outcomes to optimize disease management in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2016;10:1385–94.
13. Van Der Sloot KW, Joshi AD, Bellavance DR *et al.* Visceral adiposity, genetic susceptibility, and risk of complications among individuals with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:82–8.
14. Schwartz DA, Loftus EVJr, Tremaine WJ *et al.* The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875–80.
15. Ingle S, Loftus E, Harmsen WS. Hospitalization rates for Crohn's disease patients in Olmsted county, Minnesota in the pre-biologic era (abstract). *Am J Gastroenterol* 2007;102:S487.
16. Silverstein MD, Loftus 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;117:49–57
17. 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
18. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M *et al.* Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360–2.
19. Faubion WAJr., Loftus EVJr, Harmsen WS *et al.* The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255–60.

20. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME *et al.* Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013;145:996–1006.
21. Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM *et al.* Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1739–48.
22. Peyrin-Biroulet L, Loftus E, Harmsen W *et al.* Postoperative recurrence of Crohn's disease in a population-based cohort (abstract). *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl 1):S198–S199.
23. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L *et al.* Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:758–77.
24. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:861–70.
25. Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T *et al.* Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:599–613
26. Lewis JD, Gelfand JM, Troxel AB *et al.* Immunosuppressant medications and mortality in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1428–35. quiz 1436
27. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD *et al.* Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1409–22.
28. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1097–104.
29. Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM *et al.* Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2011;15:576–83.
30. Lennard-Jones J, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:353–9.
31. Reinisch S, Schweiger K, Pablik E *et al.* An index with improved diagnostic accuracy for the diagnosis of Crohn's disease derived from the Lennard-Jones criteria. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:601–11.
32. Gasche C, Lomer M, Cavill I *et al.* Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004;53:1190–7.
33. Voudoukis E, Karmiris K, Oustamanolakis P *et al.* Association between thrombocytosis and iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1212–6.
34. Magro F, Sousa P, Ministro P. C-reactive protein in Crohn's disease: how informative is it? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8:392–408
35. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:661–5.
36. Menees S, Powell C, Kurlander J *et al.* A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015;110:444–54.
37. Turner D, Mack D, Hyams J *et al.* C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2011;5:423–9.
38. Chang M, Chou J, Chen S *et al.* Faecal calprotectin as a novel biomarker for differentiating between inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2014;10:522–6.



39. Menees SB, Powell C, Kurlander J *et al.* A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015;110:444–54.
40. Kennedy NA, Clark A, Walkden A *et al.* Clinical utility and diagnostic accuracy of faecal calprotectin for IBD at first presentation to gastroenterology services in adults aged 16-50 years. *J Crohns Colitis* 2015;9:41–9.
41. Yang Z, Clark N, Park KT. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:253–262.e2.
42. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ *et al.* The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:941–9.
43. Liu J, van Sommeren S, Huang H *et al.* Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015;47:979–86.
44. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC *et al.* Meta-analysis increases to 71 the tally of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:1118–25.
45. Lee H, Oh H, Yang S *et al.* X chromosome-wide association study identifies a susceptibility locus for inflammatory bowel disease in Koreans. *J Crohns Colitis* 2017;11:820–30.
46. Roberts RL, Geary RB, Hollis-Moffatt JE *et al.* IL23R R381Q and ATG16L1 T300A are strongly associated with Crohn's disease in a study of New Zealand Caucasians with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2754–61.
47. Tsianos E, Katsanos K, Tsianos V. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:105–18.
48. Cleynen I, González J, Figueroa C *et al.* Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut* 2013;62:1556–65.
49. Connelly TM, Berg A, Harris L *et al.* Genetic determinants associated with early age of diagnosis of IBD. *Dis Colon Rectum* 2014;58:321–7.
50. Dubinsky MC, Kugathasan S, Kwon S *et al.* Multi-dimensional prognostic risk assessment identifies association between IL12B variation and surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1662–70.
51. Liu Z, Shen B. Overcoming difficulty in diagnosis and differential diagnosis of Crohn's disease: the potential role of serological and genetic tests. *Expert Rev Mol Diagn* 2015;15:1133–41.
52. Mitsuyama K, Niwa M, Takedatsu H *et al.* Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:1304–10.
53. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K *et al.* The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1984;30:167–72.
54. Byrne M, Power D, Keeling A *et al.* Combined terminal ileoscopy and biopsy is superior to small bowel follow-through in detecting terminal ileal pathology. *Dig Liv Dis* 2004;36:147–52.
55. Geboes K, Ectors N, D'Haens G *et al.* Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:201–6.
56. Mary J, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Gut* 1989;30:983–9.
57. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G *et al.* Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505–12.

58. Khanna R, Zou G, D'Haens G *et al.* Reliability among central readers in the evaluation of endoscopic findings from patients with Crohn's disease. *Gut* 2016;65:1119–25.
59. 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.
60. Annunziata M, Caviglia R, Papparella L *et al.* Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci* 2012;57:1618–23.
61. Lenaerts C, Roy C, Vaillancourt M *et al.* High incidence of upper gastrointestinal tract involvement in children with Crohn disease. *Pediatrics* 1989;83:777–81.
62. Turner D, Griffiths A. Esophageal, gastric and duodenal manifestation of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:234–7.
63. Danzi J, Farmer R, Sullivan B *et al.* Endoscopic features of gastroduodenal Crohn's disease. *Gastroenterology* 1976;70:9–13.
64. Dionisio P, Gurudu S, Leighton J *et al.* Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1240–8.
65. Solem C, Loftus EJ, Fletcher J *et al.* Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc* 2008;68:255–66.
66. Monteiro S, Boal Carvalho P, Dias de Castro F *et al.* Capsule endoscopy: diagnostic accuracy of Lewis score in patients with suspected Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2241–6.
67. Hall B, Holleran G, Costigan D *et al.* Capsule endoscopy: high negative predictive value in the long term despite a low diagnostic yield in patients with suspected Crohn's disease. *United European Gastroenterology J* 2013;1:461–8.
68. Park S, Ye B, Kim K *et al.* Guidelines for video capsule endoscopy: emphasis on Crohn's disease. *Clin Endosc* 2015;48:128–35.
69. Spada C, Shah S, Riccioni M *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.
70. Rozendorn N, Klang E, Lahat A *et al.* Prediction of patency capsule retention in known Crohn's disease patients by using magnetic resonance imaging. *Gastrointest Endosc* 2015;110:1316–23.
71. Nemeth A, Kopylov U, Koulaouzidis A *et al.* Use of patency capsule in patients with established Crohn's disease. *Endoscopy* 2016;48:373–9.
72. Tontini G, Vecchi M, Neurath M *et al.* Advanced endoscopic imaging techniques in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:261–9.
73. Schulz C, Mönkemüller K, Salheiser M *et al.* Double-balloon enteroscopy in the diagnosis of suspected isolated Crohn's disease of the small bowel. *Dig Endosc* 2014;26:236–42.
74. Navaneethan U, Vargo J, Menon K *et al.* Impact of balloon-assisted enteroscopy on the diagnosis and management of suspected and established small-bowel Crohn's disease. *Endosc Int Open* 2014;2:E201–E206.
75. Jang H, Choi M, Eun C *et al.* Clinical usefulness of double balloon enteroscopy in suspected Crohn's disease: the KASID multi-center trial. *Hepatogastroenterology* 2014;61:1292–6.
76. Rahman A, Ross A, Leighton J *et al.* Double-balloon enteroscopy in Crohn's disease: findings and impact on management in a multicenter retrospective study. *Gastrointest Endosc* 2015;82:102–7.
77. Seiderer J, Herrmann K, Diepolder H *et al.* Double-balloon enteroscopy versus magnetic resonance enteroclysis in diagnosing suspected small-bowel Crohn's disease: results of a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1376–85.

78. Kiesslich R, Neurath M. Surveillance colonoscopy in ulcerative colitis: magnifying chromoendoscopy in the spotlight. *Gut* 2004;53:165–7.
79. Subramanian V, Mannath J, Ragonath K *et al.* Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:304–12.
80. Iacucci M, Kaplan G, Panaccione R *et al.* A randomized trial comparing high definition colonoscopy alone with high definition dye spraying and electronic virtual chromoendoscopy for detection of colonic neoplastic lesions during IBD surveillance colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2018;113:225–34.
81. 81.N Mohammed, P Kant, Abid F *et al.* High definition white light endoscopy (Hdwle) versus high definition with chromoendoscopy (Hdce) in the detection of dysplasia in long standing ulcerative colitis: a randomized controlled trial (abstract). *Gastrointest Endosc* 2015;81:AB148.
82. Iannone A, Ruospo M, Wong G *et al.* Chromoendoscopy for surveillance in ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(1684-1697):e11.
83. Iannone A, Ruospo M, Wong G *et al.* Chromoendoscopy for surveillance in ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;15:1684–97.
84. Pellise M, Lopez-Ceron M, Rodriguez de Miguel C *et al.* Narrow-band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing inflammatory bowel disease: a prospective, randomized, crossover study. *Gastrointest Endosc* 2011;74:840–8.
85. Ignjatovic A, East JE, Subramanian V *et al.* Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2012;107:885–90.
86. Marion JF, Wayne JD, Israel Y *et al.* Chromoendoscopy is more effective than standard colonoscopy in detecting dysplasia during long-term surveillance of patients with colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:713–9.
87. Gasia MF, Ghosh S, Panaccione R *et al.* Targeted biopsies identify larger proportions of patients with colonic neoplasia undergoing high-definition colonoscopy, dye chromoendoscopy, or electronic virtual chromoendoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:704–712.e4.
88. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A *et al.* SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148:639–51.e28.
89. Mooiweer E, van der Meulen-de Jong AE, Ponsioen CY *et al.* Chromoendoscopy for surveillance in inflammatory bowel disease does not increase neoplasia detection compared with conventional colonoscopy with random biopsies: results from a large retrospective study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1014–21.
90. Moussata D, Allez M, Cazals-Hatem D *et al.* Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? *Gut*; advance online publication, 23 January 2017; pii: gutjnl-2016-311892; doi: 10.1136/gutjnl-2016-311892.
91. Carballal S, Maisterra S, Lopez-Serrano A *et al.* Real-life chromoendoscopy for neoplasia detection and characterisation in long-standing IBD. *Gut* 2018;67:70–8.
92. Samuel S, Bruining D, Loftus E Jr *et al.* Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1253–9.
93. Siddiki H, Fidler J, Fletcher J *et al.* Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:113–21.

94. Buchman A, Miller F, Wallin A *et al.* Videocapsule endoscopy versus barium contrast studies for the diagnosis of Crohn's disease recurrence involving the small intestine. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2171–7.
95. Adler J, Punglia D, Dillman J *et al.* Computed tomography enterography findings correlate with tissue inflammation, not fibrosis in resected small bowel Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:849–56.
96. Church P, Turner D, Feldman B *et al.* Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:153–66.
97. Bruining D, Bhatnagar G, Rimola J *et al.* CT and MR enterography in Crohn's disease: current and future applications. *Abdom Imaging* 2015;40:965–74.
98. Deepak P, Fletcher J, Fidler J *et al.* Radiological response is associated with better long-term outcomes and is a potential treatment target in patients with small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:997–1006.
99. Desmond A, 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.
100. Chatu S, Subramanian V, Pollok R.. Meta-analysis: diagnostic medical radiation exposure in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:529–39.
101. Silva A, HJ L, Hara A *et al.* Innovations in CT dose reduction strategy: application of the adaptive statistical iterative reconstruction algorithm. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:191–9.
102. Wise P, Schwartz D.. The evaluation and treatment of Crohn perianal fistulae: EUA, EUS, MRI and other imaging modalities. *Gastroenterol Clin N Am* 2012;41:379–91.
103. Schwartz D, Wiersema M, Dudiak K *et al.* A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001;121:1064–72.
104. Schwartz D, White C, Wise P *et al.* Use of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical therapy for patients with Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:727–32.
105. Spradlin N, Wise P, Herline A *et al.* A randomized prospective trial of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical treatment for Crohn's perianal fistulas. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2527–35.
106. Villa C, Pompili G, Franceschelli G *et al.* Role of magnetic resonance imaging in evaluation of the activity of perianal Crohn's disease. *Eur J Radiol* 2012;81:616–22.
107. Seastedt K, Trencheva K, Michelassi F *et al.* Accuracy of CT enterography and magnetic resonance enterography imaging to detect lesions preoperatively in patients undergoing surgery for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2014;57:1364–70.
108. Xie Y, Zhu W, Li N *et al.* The outcome of initial percutaneous drainage versus surgical drainage for intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:199–206
109. Melmed G, Siegel C.. Quality improvement in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2013;9:286–92.
110. Williet N, Sandborn W, Peyrin-Biroulet L.. Patient-reported outcomes as primary end points in clinical trials of inflammatory bowel disease. *Clin Gastro Hep* 2014;12:1246–56.
111. Sauter B, Beglinger C, Girardin M *et al.* Monitoring disease activity and progression in Crohn's disease. A Swiss perspective on the IBD ahead 'optimised monitoring' recommendations. *Digestion* 2014;89:299–309
112. Van Assche G, Dignass A, Panes J *et al.* The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4:7–27.
113. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T *et al.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working

Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A):5a–36a.

114. Satsangi J, Silverberg M, Vermeire S et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53.

115. Levine A, Griffiths A, Markowitz J et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1314–21.

116. Sandborn W, Hanauer S, Van Assche G et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2014;8:927–35.

117. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Deep remission in inflammatory bowel disease: looking beyond symptoms. *Current Gastroenterol Rep* 2013;15:1–7.

118. Peyrin-Biroulet L, WJ S, Sands B et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324–8.

119. Klimczak K, Lykowska-Szuber L, Eder P et al. The diagnostic usefulness of fecal lactoferrin in the assessment of Crohn's disease activity. *Eur J Intern Med* 2015;26:623–7.

120. Schoepfer A, Beglinger C, Straumann A et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010;105:162–9.

121. Boschetti G, Laidet M, Moussata D et al. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2015;110:865–72.

122. Wright E, Kamm M, De Cruz P et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015;148:938–47.

123. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Otero Santiago M et al. Fecal calprotectin as predictor of relapse in patients with inflammatory bowel disease under maintenance infliximab therapy. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:147–51.

124. Molander P, Färkkilä M, Ristimäki A et al. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNF $\alpha$ -blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission. *J Crohns Colitis* 2015;9:33–40.

125. Magro F, Rodrigues-Pinto E, Santos-Antunes J et al. High C-reactive protein in Crohn's disease patients predicts nonresponse to infliximab treatment. *J Crohns Colitis* 2014;8:129–36.

126. Reinisch W, Wang Y, Oddens B et al. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:568–76.

127. Gallego J, Echarri A, Porta A et al. Ileal Crohn's disease: MRI with endoscopic correlation. *Eur J Radiol* 2011;80:e8–12.

128. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y et al. Correlation of the endoscopic and magnetic resonance scoring systems in the deep small intestine in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1832–8.

129. Tielbeek J, Löwenberg M, Bipat S et al. Serial magnetic resonance imaging for monitoring medical therapy effects in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1943–50.

130. Daperno M, Castiglione F, de Ridder L et al. Results of the 2nd part Scientific Workshop of the ECCO. II: Measures and markers of prediction to achieve, detect, and monitor intestinal healing in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011;5:484–98.

131. Baert F, Moortgat L, Van Assche G et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463–8.

132. Frøslie K, Jahnsen J, Moum B et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412–22. 133.
133. Nuti F, Civitelli F, Bloise S et al. Prospective evaluation of the achievement of mucosal healing with anti-TNF- $\alpha$  therapy in a paediatric Crohn's disease cohort. *J Crohns Colitis* 2016;10:5–12.
134. Ferrante M, Colombel J, Sandborn W et al. Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC. *Gastroenterology* 2013;145:978–86.
135. Yamamoto T, Bamba T, Umegae S et al. The impact of early endoscopic lesions on the clinical course of patients following ileocolonic resection for Crohn's disease: a 5-year prospective cohort study. *United European Gastroenterology J* 2013;1:294–8.
136. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G et al. Predictability of the post-operative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63.
137. Singh S, Graff L, Bernstein C. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol* 2008;104:1298–313.
138. Takeuchi K, Smale S, Premchand P et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 196–202
139. Evans J, McMahon A, Murray F et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:619–22.
140. Felder J, Korelitz B, Rajapakse R et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1949–54.
141. Bernstein C, Singh S, Graff L et al. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1994–2002
142. Sandborn W, Stenson W, Brynskov J et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203–11.
143. Lunney P, Kariyawasam V, Wang R et al. Smoking prevalence and its influence on disease course and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:61–70
144. Kuenzig ME, Lee SM, Eksteen B et al. Smoking influences the need for surgery in patients with the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis incorporating disease duration. *BMC Gastroenterol* 2016;16:143.
145. Louis E, Michel V, Hugot JP et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003;52:552–7.
146. Gisbert J, Marín A, Chaparro M.. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:391–405
147. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F et al. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093–9.
148. Lewis J, Chen E, Baldassano R et al. Inflammation, antibiotics, and diet as environmental stressors of the gut microbiome in pediatric Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2015;18:489–500
149. Aberra F, Brensinger C, Bilker W et al. Antibiotic Use and the Risk of Flare of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:459–65.
150. Rodemann J, Dubberke E, Reske K et al. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:339–44.

151. Monaghan T, Cockayne A, Mahida Y.. Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection and its potential role in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1957–66.
152. Gaines L, Slaughter J, Horst S et al. Association between affective-cognitive symptoms of depression and exacerbation of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:864–70.
153. Goodhand J, Wahed M, Mawdsley J et al. Mood disorders in inflammatory bowel disease: relation to diagnosis, disease activity, perceived stress, and other factors. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2301–9.
154. Targownik L, Sexton K, Bernstein M et al. The relationship among perceived stress, symptoms, and inflammation in persons with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1001–12.
155. Tabibian A, Tabibian J, Beckman L et al. Predictors of health-related quality of life and adherence in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for clinical management. *Dig Dis Sci* 2015;60:1366–74.
156. Iglesias-Rey M, Barreiro-de Acosta M, Caamaño-Isorna F et al. Psychological factors are associated with changes in the health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:92–102.
157. Ananthakrishnan A, Gainer V, Perez R et al. Psychiatric co-morbidity is associated with increased risk of surgery in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:445–54.
158. Szigethy E, Youk A, Gonzalez-Heydrich J et al. Effect of 2 psychotherapies on depression and disease activity in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1321–8.
159. Heron V, Afif W.. Update on therapeutic drug monitoring in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46:645–59.
160. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;153:835–857.e6.
161. 161. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017;153:827–34.
162. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:1037–53.
163. Gomollon F, Dignass A, Annesse V et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3–25.
164. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ.. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:465–83.quiz 464, 484
165. Allez M, Lemann M, Bonnet J et al. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:947–53.
166. Moskovitz D, Daperno M, Van Asshe GA et al. Defining and validating cut-offs for the simple endoscopic score for Crohn's disease (abstract). *Gastroenterology* 2007;132:A173.
167. Bojic D, Bodger K, Travis S.. Patient reported outcome measures (PROMs) in inflammatory bowel disease: new data. *J Crohns Colitis* 2016;11:S576–S585.
168. Clinical outcome assessment qualification program submissions. 2016 cited; Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugDevelopmentToolsQualificationProgram/ucm450689.htm>

169. Lichtenstein G, McGovern D.. Using markers in IBD to predict disease and treatment outcomes: rationale and a review of current status. *Am J Gastroenterol Suppl* 2016;3:17–26.
170. Lim WC, Hanauer S.. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12): CD008870.
171. Rijk MCM, Vanhogezaand RA, Vanlier HJJ *et al.* Sulfasalazine and prednisone compared with sulfasalazine for treating active Crohn disease - a double-blind, randomized, multicenter trial. *Ann Intern Med* 1991;114:445–50.
172. Singleton JW, Summers RW, Kern F *et al.* Trial of sulfasalazine as adjunctive therapy in Crohn disease. *Gastroenterology* 1979;77:887–97.
173. Steinhart AH, Hemphill D, Greenberg GR.. Sulfasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's-disease - a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2116–24.
174. Ursing B, Alm T, Barany F *et al.* A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. II. Result. *Gastroenterology* 1982;83:550–62.
175. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM.. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD000542.
176. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH *et al.* Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut* 2013;62:1072–84.
177. Ford A, Kane S, Khan K *et al.* Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:617–29.
178. 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.
179. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL *et al.* Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1993;104:1293–301.
180. Malchow H, Ewe K, Brandes JW *et al.* European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249–66.
181. Summers RW, Switz DM, Sessions JTJr *et al.* National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847–69.
182. Ford AC, Kane SV, Khan KJ *et al.* Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:617–29.
183. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F *et al.* Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:836–41.
184. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S *et al.* Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1748–54.
185. Sutherland L, Singleton J, Sessions J *et al.* Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991;32:1071–5.
186. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC *et al.* Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:661–73.
187. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M *et al.* A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol* 1999;94:674–8.
188. Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ *et al.* Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2002;123:33–40



189. Arnold GL, Beaves MR, Pryjdun VO *et al.* Preliminary study of cipro- floxacin in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:10–15.
190. Prantera C, Lochs H, Grimaldi M *et al.* Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012;142:473–81.e4
191. Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM.. A meta-analysis of antimyco- bacterial therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:725–9.
192. Feller M, Huwiler K, Schoepfer A *et al.* Long-term antibiotic treatment for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis of placebo- controlled trials. *Clin Infect Dis* 2010;50:473–80.
193. Lewis JD, Abreu MT.. Diet as a trigger or therapy for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;152:398–414
194. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH *et al.* Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006792.
195. 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.
196. Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:803–23.
197. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ *et al.* Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2008;(10):CD000067.
198. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK.. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD000545.
199. McDonald JWD, Wang Y, Tsoulis DJ *et al.* Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(8):CD003459–CD003459.
200. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B *et al.* Methotrexate for main- tenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(8):CD007560.
201. Gutierrez JC, Hwang K.. The toxicity of methotrexate in male fertility and paternal teratogenicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017;13: 51–8.
202. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ *et al.* Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(8):Cd003459.
203. 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.
204. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ *et al.* A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1627–32.
205. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ *et al.* Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):Cd000067.
206. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M *et al.* Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148:344–354.e5.quiz e14-5
207. Yarur AJ, Kubiliun MJ, Czul F *et al.* Concentrations of 6-thioguanine nucleotide correlate with trough levels of infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1118–24.e3.
208. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ.. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1914–5.

209. Winter JW, Gaffney D, Shapiro D et al. Assessment of thiopurine methyltransferase enzyme activity is superior to genotype in predicting myelo-suppression following azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1069–77.
210. 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.
211. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:847–858. e4.quiz e48-50
212. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:265–273.e1.
213. McDonald JW, Feagan BG, Jewell D et al. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD000297.
214. McSharry K, Dalzell AM, Leiper K et al. Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1282–94.
215. Renna S, Cottone M, Orlando A.. Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:9675–90.
216. Akobeng AK, Zachos M.. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003574.
217. Behm BW, Bickston SJ.. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD006893.
218. 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
219. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541–9.
220. 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.
221. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–95.
222. Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N et al. Tumor necrosis factor-alpha antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2013;9:765–79.
223. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:644–59.quiz 660
224. Center for Disease Control and Prevention. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. 2014 (cited 13 September 2017); Available from <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/diagnosis.htm>
225. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR et al. ACG Clinical Guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2017;112:241–58.
226. Van Assche G, Lewis JD, Lichtenstein GR et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: safety. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1594–602.quiz 1593, 1603
227. MacDonald JK, McDonald JW.. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD006097.

228. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870–80.
229. Chandar AK, Singh S, Murad MH et al. Efficacy and safety of natalizumab and vedolizumab for the management of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1695–708.
230. Lin L, Liu X, Wang D et al. Efficacy and safety of antiintegrin antibody for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e556.
231. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147:618–627.e3.
232. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711–21.
233. Feagan B, Sandborn W, Gasink C et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946–60.
234. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol* 2015;14:706–14.
235. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med* 1994;330:1846–51.
236. Stange EF, Modigliani R, Pena AS et al. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology* 1995;109:774–82.
237. Fellermann K, Steffen M, Stein J et al. Mycophenolate mofetil: lack of efficacy in chronic active inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:171–6.
238. Neurath MF, Wanitschke R, Peters M et al. Randomised trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for treatment of chronic active Crohn's disease. *Gut* 1999;44:625–8.
239. Ierardi E, Principi M, Francavilla R et al. Oral tacrolimus long-term therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:371–7.
240. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;125:380–8.
241. Gerich ME, Pardi DS, Bruining DH et al. Tacrolimus salvage in anti-tumor necrosis factor antibody treatment-refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1107–11.
242. Bramuzzo M, Ventura A, Martelossi S et al. Thalidomide for inflammatory bowel disease: Systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4239.
243. Chun A, Chadi RM, Korelitz BI et al. Intravenous corticotrophin vs. hydrocortisone in the treatment of hospitalized patients with Crohn's disease: a randomized double-blind study and follow-up. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:177–81.
244. 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.
245. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876–85.
246. Sands BE, Blank MA, Patel K et al. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:912–20.

247. Song YN, Zheng P, Xiao JH et al. Efficacy and safety of adalimumab for the Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of published randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70: 907–14.
248. Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OO et al. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease - subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:185–93.
249. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:17–24.
250. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1329–36.
251. de Groof EJ, Sahami S, Lucas C et al. Treatment of perianal fistulas in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis comparing seton drainage and anti-TNF treatment. *Colorectal Dis* 2016;18:667–75.
252. Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:98–103.
253. Nguyen DL, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. et al. Similar outcomes of surgical and medical treatment of intra-abdominal abscesses in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:400–4.
254. de Parades V, Far HS, Etienney I et al. Seton drainage and fibrin glue injection for complex anal fistulas. *Colorectal Dis* 2010;12:459–63.
255. Hyman N. Endoanal advancement flap repair for complex anorectal fistulas. *Am J Surg* 1999;178:337–40.
256. Sonoda T, Hull T, Piedmonte MR et al. Outcomes of primary repair of anorectal and rectovaginal fistulas using the endorectal advancement flap. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1622–8.
257. Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2010;53:486–95.
258. Gaertner WB, Decanini A, Mellgren A et al. Does infliximab infusion impact results of operative treatment for Crohn's perianal fistulas? *Dis Colon Rectum* 2007;50:1754–60.
259. Topstad DR, Panaccione R, Heine JA et al. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience. *Dis Colon Rectum* 2003;46:577–83.
260. Hyder SA, Travis SP, Jewell DP et al. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1837–41.
261. Singh S, Ding NS, Mathis KL et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:783–92.
262. van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB et al. Anti-TNF-alpha (infliximab) used as induction treatment in case of active proctitis in a multistep strategy followed by definitive surgery of complex anal fistulas in Crohn's disease: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 2005;48:758–67.
263. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ et al. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology* 1980;79:357–65.
264. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ et al. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1982;83: 383–7.
265. Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol* 1984;79:533–40.

266. Solomon M, RS M, O'Connor B et al. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1993;7:571–3.
267. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3490–7.
268. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV et al. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96:722–9.
269. 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;130:323–33.quiz 591
270. 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.
271. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58:940–8.
272. Hinojosa J, Gomollon F, Garcia S et al. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:409–18.
273. 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.
274. Feagan B, Schwartz D, Danese S et al. Vedolizumab for the treatment of fistulizing Crohn's disease: An exploratory analysis of data from GEMINI 2 (abstract). *Gastroenterology* 2015;148:S274.
275. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):Cd000301.
276. Markowitz J, Grancher K, Kohn N et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895–902
277. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145:758–765.e2.quiz e14-5
278. Candy S, Wright J, Gerber M et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37: 674–8.
279. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ et al. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971;2:944–7.
280. Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ et al. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis* 1975;20:721–6.
281. Pearson DC, May GR, Fick G et al. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):Cd000067.
282. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR.. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):Cd000545.
283. 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.
284. Fraser AG, Morton D, McGovern D et al. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:693–7.
285. Arora S, Katkov W, Cooley J et al. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1724–9.

286. International Mesalazine Study Group. Coated oral 5-aminosalicylic acid versus placebo in maintaining remission of inactive Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;4:55–64
287. Bresci G, Petrucci A, Banti S.. 5-aminosalicylic acid in the prevention of relapses of Crohn's disease in remission: a long-term study. *Int J Clin Pharmacol Res* 1991;11:200–2.
288. Brignola C, Iannone P, Pasquali S et al. Placebo-controlled trial of oral 5-ASA in relapse prevention of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37: 29–32
289. Prantera C, Pallone F, Brunetti G et al. Oral 5-aminosalicylic acid (Asacol) in the maintenance treatment of Crohn's disease. The Italian IBD Study Group. *Gastroenterology* 1992;103:363–8.
290. Gendre JP, Mary JY, Florent C et al. Oral mesalamine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: a multicenter placebo-controlled study. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Gastroenterology* 1993;104:435–9.
291. Arber N, Odes HS, Fireman Z et al. A controlled double blind multicenter study of the effectiveness of 5-aminosalicylic acid in patients with Crohn's disease in remission. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:203–6.
292. Thomson AB, Wright JP, Vatn M et al. Mesalazine (Mesasal/Claversal) 1.5 g b.d. vs. placebo in the maintenance of remission of patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:673–83.
293. Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL et al. Mesalamine in Crohn's disease with steroid-induced remission: effect on steroid withdrawal and remission maintenance, Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1996;110:688–93.
294. de Franchis R, Omodei P, Ranzi T et al. Controlled trial of oral 5-aminosalicylic acid for the prevention of early relapse in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:845–52.
295. Sutherland LR, Steinhart AH.. Mesalazine as a maintenance treatment in Crohn's disease. *Gut* 1998;42:143–4.
296. Mahmud N, Kamm MA, Dupas JL et al. Olsalazine is not superior to placebo in maintaining remission of inactive Crohn's colitis and ileocolitis: a double blind, parallel, randomised, multicentre study. *Gut* 2001;49:552–6.
297. Messori A, Brignola C, Trallori G et al. Effectiveness of 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in patients with Crohn's disease: a meta- analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:692–8.
298. 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;113:1465–73.
299. Akobeng AK, Thomas AG.. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):Cd005984.
300. Steinhart AH, Forbes A, Mills EC et al. Systematic review: the potential influence of mesalazine formulation on maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1389–99.
301. 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
302. 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.

303. Gross V, Andus T, Ecker KW et al. Low dose oral pH modified release budesonide for maintenance of steroid induced remission in Crohn's disease. The Budesonide Study Group. *Gut* 1998;42:493–6.
304. 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.
305. Hanauer S, 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.
306. Lofberg R, Rutgeerts P, Malchow H et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. *Gut* 1996;39:82–6.
307. Papi C, Luchetti R, Gili L et al. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1419–28.
308. Simms L, Steinhart AH.. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):Cd002913.
309. Sandborn WJ, Lofberg 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.
310. Benchimol EI, Seow CH, Otley AR et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1): Cd002913.
311. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761–9.
312. Sandborn WJ, Feagan BG, Radford-Smith G et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2004;53:1485–93.
313. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB et al. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;120:1330–8.
314. Feagan BG, Sandborn WJ, Baker JP et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:373–84.
315. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644–53.
316. Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601–8.
317. Vermeire S, Noman M, Van Assche G et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226–31.
318. Columbel J, Adedokun OJ, Gasnik C et al. Higher levels of infliximab may alleviate the need of azathioprine comedication in the treatment of patients with Crohn's disease: a sonic post hoc analysis (abstract). *Gastroenterology* 2017;152:S37–S38.
319. Mackey AC, Green L, Liang LC et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:265–7.
320. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL et al. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD- subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:210–26.

321. Toruner M, Loftus EV Jr., Harmsen WS et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929–36.
322. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:1912–25.
323. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007;132:1672–83.
324. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:362–8.
325. Avidan B, Sakhnini E, Lahat A et al. Risk factors regarding the need for a second operation in patients with Crohn's disease. *Digestion* 2005;72:248–53.
326. Nguyen GC, Loftus EV Jr., Hirano I et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology* 2017;152:271–5.
327. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L et al. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110: 424–31.
328. Regueiro M, Velayos F, Greer JB et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology* 2017;152:277–295.e3.
329. Caprilli R, Andreoli A, Capurso L et al. Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid; Asacol) for the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:35–43
330. Brignola C, Cottone M, Pera A et al. Mesalamine in the prevention of endoscopic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease. Italian Cooperative Study Group. *Gastroenterology* 1995;108:345–9.
331. 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.
332. Caprilli R, Cottone M, Tonelli F et al. Two mesalazine regimens in the prevention of the post-operative recurrence of Crohn's disease: a pragmatic, double-blind, randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:517–23.
333. Cottone M, Camma C.. Mesalamine and relapse prevention in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:597.
334. Doherty G, Bennett G, Patil S et al. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):Cd006873.
335. Ford AC, Khan KJ, Talley NJ et al. 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:413–20.
336. 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.
337. 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.
338. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2008;135:1123–9.
339. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004;127:723–9.
340. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127:730–40.



341. Herfarth H, Tjaden C, Lukas M et al. Adverse events in clinical trials with azathioprine and mesalamine for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1525–6.
342. Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W et al. Azathioprine versus mesalazine for prevention of postoperative clinical recurrence in patients with Crohn's disease with endoscopic recurrence: efficacy and safety results of a randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Gut* 2010;59:752–9.
343. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2089–96.
344. Shen FC, Zhang HJ, Zhao XD et al. Purine analogues compared with mesalamine or 5-ASA for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2012;66:758–66.
345. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136:441–450. e1.quiz 716
346. Sorrentino D, Terrosu G, Avellini C et al. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease by infliximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:457–9.
347. Sorrentino D, Terrosu G, Avellini C et al. Infliximab with low-dose methotrexate for prevention of postsurgical recurrence of ileocolonic Crohn disease. *Arch Intern Med* 2007;167:1804–7.
348. Papamichael K, Archavlis E, Lariou C et al. Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *J Crohns Colitis* 2012;6:924–31.
349. Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H et al. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: a 3-year prospective randomized open trial. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1617–23.
350. Savarino E, Dulbecco P, Bodini G et al. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease by Adalimumab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:468–70.
351. Aguas M, Bastida G, Cerrillo E et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol* 2012;18:4391–8.
352. Araki T, Uchida K, Okita Y et al. Impact of postoperative infliximab maintenance therapy on preventing the surgical recurrence of Crohn's disease: a single-center paired case-control study. *Surg Today* 2014;44:291–6.
353. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015;385:1406–17.
354. Sorrentino D, Paviotti A, Terrosu G et al. Low-dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:591–599.e1.quiz e78-9
355. Regueiro M, Kip KE, Baidoo L et al. Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1494–1502.e1.
356. Regueiro M, Feagan BG, Zou B et al. Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Gastroenterology* 2016;150:1568–78.
357. Singh S, Garg SK, Pardi DS et al. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148:64–76.e2.quiz e14.
358. van Loo ES, Dijkstra G, Ploeg RJ et al. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012;6:637–46.

359. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K.. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1460–6.
360. Sorrentino D, Terrosu G, Paviotti A et al. Early diagnosis and treatment of postoperative endoscopic recurrence of Crohn's disease: partial benefit by infliximab--a pilot study. *Dig Dis Sci* 2012;57:1341–8.
361. 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)):i16–i35.
362. Gardiner KR, Dasari BV.. Operative management of small bowel Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2007;87:587–610
363. Steele SR.. Operative management of Crohn's disease of the colon including anorectal disease. *Surg Clin North Am* 2007;87:611–31.
364. 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.
365. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ et al. Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and short- and long-term outcomes during 14 years. *Radiology* 2002;222:645–51.
366. Golfieri R, Cappelli A, Giampalma E et al. CT-guided percutaneous pelvic abscess drainage in Crohn's disease. *Tech Coloproctol* 2006;10:99–105.
367. Gutierrez A, Lee H, Sands BE.. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2283–9.
368. Kim DH, Cheon JH, Moon CM et al. [Clinical efficacy of nonsurgical treatment of Crohn's disease-related intraabdominal abscess]. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:29–35
369. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA et al. Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:409–12.
370. Chan HC, Ng SC.. Emerging biologics in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2017;52:141–50.
371. Sands BE.. Leukocyte anti-trafficking strategies: current status and future directions. *Dig Dis* 2017;35:13–20.
372. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2017;389:1699–709.
373. Sands BE, Chen J, Feagan BG et al. Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, in patients with moderate to severe Crohn's disease: a phase 2a study. *Gastroenterology* 2017;153:77–86.e6.
374. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:266–75.
375. Sandborn WJ, Feagan BG, Panes J et al. Safety and efficacy of ABT-494 (upadacitinib), an oral JAK1 inhibitor, as induction therapy in patients with Crohn's disease; results from CELEST (abstract). *Gastroenterology* 2017;152:S1308–S1309.