

ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ԽՈՑ ԱՅԻՆ ԿՈԼԻՏԻ ՎԱՐՄԱՆ ՌԻՂԵՑ ՌԻՑՑ

Ամփոփում

Նպատակ

Մանկական խոցային կոլիտը [ԽԿ] ունի մի 2 արք ընդհանրություններ մեծահասակների նույն հիվանդության հետ, բայց կան նաև մի 2 արք հատուկ, սպեցիֆիկ բնորոշումներ, ուստի թերապևտիկ մոտեցումները պետք է ադապտացվեն մանկական տարիքի հատուկ կարիքներին: Ուղեցույցի նպատակն էր ձևակերպել երեխաների ԽԿ վարման ուղեցույցեր՝ հիմք ընդունելով գրականության համակարգային վերանայման և կոնսենսուսի ձևավորման վտահեղի գործընթացը:

Մեթոդներ

Մույն Ուղեցույցը մշակվել է Մանկական բժշկների հայկական ասոցիացիայի մանկական գաստրոէնտերոլոգների աշխատանքային խմբի կողմից: Փաստաթղթի հիմքն է հանդիսացել Կրոնի հիվանդության և կոլիտի եվրոպական կազմակերպության [ECCO] և մանկական գաստրոէնտերոլոգների, հեպատոլոգների և նուտրիցիոլոգների Եվրոպական միության (ESPGHAN) միավորված ապացուցողական կոնսենսուսի՝ «Երեխաների խոցային կոլիտի վարումը» ուղեցույցը («Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN evidence-based Consensus Guidelines» (JPGN _ Volume 55, Number 3, September 2012.).

Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ու ժընրոշելիս սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթում հիմք է ընդունվել Օքսֆորդի Ապացուցողական բժշկության կենտրոնի ապացույցների դասակարգման 2011թ համակարգը (Oxford (UK) CEBM Levels of Evidence): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա:

Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման բացակայությունը վերաբերյալ տեղեկատվությանը: Ուղեցույցի բոլոր դրոշմները քննարկվել և հավանություն են արժանացել մանկական գաստրոէնտերոլոգների աշխատանքային խմբի կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է մանկական գաստրոէնտերոլոգների, ընդհանուր մանկաբույժների և ընտանեկան բժշկների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Ձևակերպվել են առնվազն 89% արժեք ունեցող 40 խորհուրդներ և 68 գործնական կետեր, որոնք վերաբերում էին նրան, թե ինչպես հսկել հիվանդության ակտիվությունը, էնդոսկոպիկ գնահատման դերը, դեղորայքային և վիրաբուժական բուժման դերը, յուրաքանչյուր դեղորայքի ընտրություն և ժամանակի հարցը, կոմբինացված թերապիայի դերը և երբ դադարեցնել դեղորայքը: Ներկայացվել է վարման աղյուսակային սխեմա, որը հիմնված էր մանկաբուժական խոցային կոլիտի ակտիվություն ինդեքսի [PUCAI] վրա:

Եզրակացություն

Այս ուղեցույցը տրամադրում է կլինիկորեն կարևոր կետեր խոցային կոլիտ ունեցող երեխաների վարման կազմակերպման համար: Ընդհանուր առմամբ, առաջարկված խորհուրդները առաջարկում են ստանդարտացված ուղեցույց, որը թույլ կտա արդյունավետ և ժամանակի վարել ու հսկել հիվանդության ընթացքը՝ միևնույն ժամանակ հաշվի առնելով, որ յուրաքանչյուր հիվանդի կեցակիտ է:

Ներկայացված ուղեցույցները մեծահասակների համար հրատարակված ուղեցույցների հավելումն են [10] և նույնատիպ թեմաներն այստեղ ներկայացված են հակիրճ՝ ուղղորդելով ECCO-ի նախնական հետազոտությանը: Այս ուղեցույցները վերաբերվում են միայն երեխաների ամբուլատոր վարմանը և ոչ թե սուր ծանր կոլիտով հոսպիտալացված երեխաների վարմանը,

Ինչը ներկայացված է ESPGHAN և ECCO-ի սուր, ծանր կոլիտի նուդեցոյ ցնեքում [11]:

Բանալի բառեր

Ապացուցողական բժշկությունն, կլինիկական նուդեցոյ ցնեք, երեխաներ, դենտալներ, երեխաների խոցային կոլիտ, վարուժք, ակտիվություն ինդեքս,

Պատասխանատու համակարգող

Ամարյան Գ.Գ.՝ Բ.գ.դ., Մ. Հերացու անվան Երևանի Պետական բժշկական համալսարանի Մանկաբուժության թիվ 2 ամբիոնի պրոֆեսոր, «Արաբկիր» ԲՀ-ԵԴԱԻ մանկական գաստրոէնտերոլոգիական և լյարդաբանական ծառայության ղեկավար, ՀՀ Առողջապահության նախարարության գլխավոր մանկական գաստրոէնտերոլոգ, Եվրոպայի մանկական գաստրոէնտերոլոգների, հեպատոլոգների և նուտրիցոլոգների միության անդամ:

Աջ խատանքային խմբի անդամներ

- Շահինյան Ս.Մ.՝ Մ. Հերացու անվան Երևանի Պետական բժշկական համալսարանի Մանկաբուժության թիվ 2 ամբիոնի ասիստենտ, «Արաբկիր» ԲՀ-ԵԴԱԻ մանկական գաստրոէնտերոլոգիական և լյարդաբանական ծառայության գաստրոէնտերոլոգ:
- Բդոյան Հ.Կ.՝ «Սուրբ Աստվածամոր» ԲԿ գաստրոէնտերոլոգիական բժշանմունքի վարիչ:
- Դավթյան Ռ.Յ.՝ «Արաբկիր» ԲՀ-ԵԴԱԻ ընդհանուր մանկաբուժական բժշանմունքի բժիշկ-մանկաբույժ:
- Ղազարյան Հ.Լ.՝ Բ.գ.թ., «Նորք» ինֆեկցիոն հիվանդանոցի հեպատոլոգիական բժշանմունքի վարիչ, Առողջապահության նախարարության գլխավոր հեպատոլոգ:

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ
Չկան արձանագրված:

Շնորհակալական խոսք՝ մանկական գաստրոէնտերոլոգիական աշխատանքային խումբի բերականագիտությունն է հայտնում սույն նուդեցոյ ցնեքարգմանչական աշխատանքներին մասնակցելու համար ԵՊԲՀ Մանկաբուժության թ2 ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր Անդրեասյան Լ.

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումները և դու նեղում հմտություններին անհատ պացիենտի վարման դեպքում նույնպես կլինի կակաման իրավիճակի պայմաններում:

Բովանդակություն

Ամփոփում

Պատասխանատու համակարգող

Աշխատանքային խմբի անդամներ

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Տեղեկատվություն որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Նախաբան

- Հիվանդություն ակտիվություն հսկողություն և կանխատեսում
- Հիվանդություն ակտիվություն գնահատում
- Դեղորայքային վարումը
- Օռակ ստերոիդներ
- Հակաբիոտիկներ և պրոբիոտիկներ
- Իմունոմոդուլյատորներ
- Բինլոգիկամ ազնոներ
- Այլ հետազոտական միջամտություններ
- Վիրաբույժական մոտեցումներ
- Քսակի (pouch) բորբոքում
- Վարման այլ առանձնահատկություններ
- Արտաաղիքային բարդություններ՝ մասնավորապես արթրիտ և առաջնային սկլերոզացնող խոլանգիտ
- Անցումային ինամք
- Մինթեզ և ամփոփում

Ներդրման հնարավորություններ և առողջիտի ցուցանիշներ

Գրականություն ցանկ

Հավելված 1. Օքսֆորդի Ապացուցողական բժշկություն կենտրոնի ապացույցներին դասակարգման 2011թ համակարգ:

Հասցեականություն

ECCO - European Crohn's and Colitis Organization, Կրոնի հիվանդություն և կոլիտի եվրոպական կազմակերպություն

ESPGHAN - մանկական գաստրոէնտերոլոգիայի, հեպատոլոգիայի և նուտրիցիոլոգիայի եվրոպական միություն

PUCAI - Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index, մանկաբուժական խոցային կոլիտի ակտիվություն ինդեքս

ԽԿ – խոցային կոլիտ

BMD - bone mineral density, ոսկրի հանքային խտություն

ԷՆԱ - էրիթրոցիտների ստեղման արագություն

CRP - C-ռեակտիվ սպիտակուց

ASCA - anti-saccharomyces cerevisiae antibody, հակամեյտրոֆիլային ցիտոպլազմատիկ հակամարմիններ, հակասախարամիցետային շրթանների հակամարմիններ

NASPGHAN – North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Հյուսիսային Ամերիկայի մանկաբուժական

գաստրոէնտերոլոգիայի, հեպատոլոգիայի և սննդաբանությունների միությունը

PUCAI – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index, Մանկաբուժական խոցային կոլիտի ակտիվություն ինդեքսը

5-ԱՄԹ - 5-ամինոսալիցիլաթթու

BDP – beclomethasone 17, 21-dipropionate

ՈՍՀԲԴ – ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղամիջոցներ

ԱԲՀ – ադիների բորբոքային հիվանդություն

հակա-ՈւՆԳ – հակա-Ուոնոցքնեկրոզացնող գործոն

PSC–primary sclerosing cholangitis, առաջնային սկլերոզացնող

խոլանգիտի

Նախաբան

Խոցային կոլիտը [ԽԿ] հանդիսանում է հաստ աղու քրոնիկ ռեցիդիվող բորբոքային հիվանդություն, որը տարածվում է ուղիղ աղուց դեպի պրոքտիմալ հատվածները տարբեր աստիճանի անընդհատ կերպով: Ոչ մի չափանիշ չի կարող ճշգրիտ ախտորոշել ԽԿ: Որպես կանոն, ԽԿ կարելի է ակնկալել այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն արյունային կղանք, տենեզմներ, որովայնացավ և սիմպտոմների ավելի արտահայտված դառնալու դեպքում՝ քաշի կորուստ, թուլություն, փսխումներ: Մանկական տարիքում ախտորոշված ԽԿ տարածվածությունը հյուսիսամերիկյան և եվրոպական տարածաշրջաններում կազմում է 1-4 դեպք/100000-ից, ինչը կազմում է բոլոր տարիքային խմբերում ԽԿ դեպքերի 15-20%-

ը [1-3]: ԽԿ սկիզբը մանկական հասակում շատ հաճախ է հանդիպում, դեպքերի 60-80%-ում, ինչը երկու անգամ հաճախ է մեծահասակների համեմատ[4]: Քանի որ հիվանդության ծանրությունը սերտրենկապված է վերջինիս փուլի հետ, ուստի զարմանալի չէ, որ ԽԿ սկիզբը մանկական հասակում ունի վատագույն ընթացք՝ 10 տարում կոլեկտոմիայի անհրաժեշտություն 30-40% դեպքերում, ի տարբերություն մեծահասակների, ում մոտ ցուցանիշը 20% է [4,5], իսկ ըստ որոշ մանկաբուժական հետազոտությունների՝ այդ ցուցանիշը նույնիսկ 10% է [6,7]: ԽԿ ունեցող երեխաների 25-30%-ը սրացման էպիզոդի կապակցությամբ կարիք է ունենում հոսպիտալացման՝ նախքան մեծահասակների դիսպանսերանցելը, ինչը համարժեք ժամկետում 2 անգամ հաճախ է մեծ տարիքում սկսված հիվանդության համեմատ[8,9]: Երեխաներն ունեն նաև յուրահատուկ տարիքային ասպեկտներ, ինչպիսիք են աճը, պուբերտատը, սնուցումը, ոսկրի հանքային խտությունը [BMD], որն աճում է դեռահասության շրջանում, ինչպես նաև տարբերվող հոգեւոցիալ ական կարիքներն ու զարգացումը:

ECCE/ESPGHAN փորձագետների նպատակն էր մշակել ԽԿ երեխաների վարման ուղեցույցներ, որոնք հիմնված են գրականության համակարգային վերանայման և միջազգային մասնագետների աշխատանքային խմբի կոնսենսուսի վստահելի գործընթացի վրա, որին նախորդել է անդամների ուղղված բաց կոչը: Այս խումբը կազմված էր մանկական տարիքում ադիների բորբոքային հիվանդությունների ուղորդում մասնագետներ՝ ESPGHAN և ECCO-ի փորձագետներից: Այս կոնսենսուսային ուղեցույցները կենտրոնանում են ախտորոշման հիմնական սկզբունքների, որոգայթների և մանկաբուժական առանձնահատկությունների վրա, ինչպես նաև ԽԿ-ով երեխաների ու դեռահասների խնամքի:

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Տվյալ ուղեցույցը մշակվել է Մանկական բժշկների հայկական ասոցիացիայի մանկական գաստրոէնտերոլոգների աշխատանքային խմբի կողմից: Փաստաթղթի հիմքն է հանդիսացել մանկական գաստրոէնտերոլոգների, հեպատոլոգների և նուտրիցիոլոգների

Եվրոպական միություն [ESPGHAN], ինչպես նաև Կրոնի հիվանդություն և կոլիտի միավորված Եվրոպական կազմակերպություն [ECCO] ապացուցողական կոնսենսուսի՝ «Երեխաների խոցային կոլիտի վարումը» *ուղեցույցը* (“Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN evidence-based Consensus Guidelines” (JPGN _ Volume 55, Number 3, September 2012.). Էլեկտրոնային վերանայումները և տեղեկատվության հավաքագրման մարտավարությունը ընդգրկել է բանալի բառերի օգնությամբ իրականացվող բազմաբնագավառ նրոնում MEDLINE, Embase, CINAHL, Cochrane Controlled Trials Register շտեմարաններում 2011 սկզբին և թարմացվել են 2012 սկզբին:

Փաստաթղթում ներկայացված ապացույցների վերանայման ընթացքում ընդգրկել է ինչպես երեխաների, այնպես էլ մեծահասակների տվյալները, հիմք ընդունելով, որ երեխաների տվյալները հաճախ չեն բավականացնում (11): Կիրառված նրոնուման նաև հասանելի է ինչպես հարցման միջոցով, օգտագործել են կլինիկական ուղեցույցներ, համակարգային վերանայումներ, կլինիկական փորձեր, կոհորտային/ ախտորոշիչ հետազոտություններ, դեպք-կոնտրոլ տիպի հետազոտություններ, և այլն: Ուղեցույցը ներառում է խորհուրդներ և՛ գործնական կետեր՝, որոնք արտացոլում են ընդհանուր պրակտիկան, սակայն ապացույցները բացակայում են:

Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն, պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում (ՊԲՎՓ), ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն, ապացույցների ուժի և որակի գնահատականներ և այլն): Ազգային կամ տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս սկզբնադրությունը հանդիսացող փաստաթղթում հիմք է ընդունվել Օքսֆորդի Ապացուցողական բժշկության կենտրոնի ապացույցների դասակարգման 2011թ. համակարգը (Oxford (UK) CEBM Levels of Evidence) (տես՝ Հավելված 1.):

Փաստաթղթի բոլոր խորհուրդները և գործնական կետերը քննարկվել և աջակցություն էին ստացել ESPGHAN տարեկան հավաքներին ժամանակ (Sorrento, 2011) և UEGW-ի (Stockholm, 2011):

Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանություն հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բխման բացակայությունը վերաբերյալ տեղեկատվությունը:

Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանություն են արժանացել Մանկական գաստրոէնտերոլոգներին աշխատանքային խմբի կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է մանկական գաստրոէնտերոլոգներին, մանկաբույժներին, ընտանեկան բժիշկներին, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչներին համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումներին և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Հսկողությունը և կանխատեսումը

Հիմնական հետազոտությունները ախտորոշման և տարբերակիչ ախտորոշման համար (96% կոնսենսուս)

Խորհուրդներ

1. Մանկական ԽԿ ախտորոշումը պետք է հիմնված լինի անամնեզի, ֆիզիկալ զննման և իլեոկոլոնոսկոպիայի՝ բազմակի բինսյուրաների հյուսվածքանական քննությունից, համակցություն վրա, ինչը պետք է իրականացվի մանկաբույժական պրակտիկանում և երիտասարդներին տեղեկատվող կողմից: [EL5, RG D]

2. Վերին էնդոսկոպիան խորհուրդ է տրվում բոլոր դեպքերում՝ Կրոնի հիվանդությունը բացառելու նպատակով: [EL2b, RG C]

3. Մկզբնական լաբորատոր հետազոտությունները պետք է ներառեն արյան ընդհանուր քննություն, լյարդային ֆերմենտներ, ալբումին, էրիթրոցիտներ և ստեղման արագություն (ԷՆԱ), երկաթի մակարդակ, **C-ռեակտիվ սպիտակուց (CRP): [EL5, RG D; adults EL2b, RG B]:**

4. Կղանքային կուլտուրան պարտադիր է՝ ինֆեկցիոն փոքր ռիսկային բացառման նպատակով, ցուցված է **Clostridium difficile** տքսիսի թեստավորում առնվազն 3 տարբեր կղանքային նմուշներին **[EL4, RGC]**, հավելյալ կղանքային թեստերի կարիք կարող են ունենալ վերջերս ճանապարհորդած հիվանդները: **[EL5, RG D]**

5. 2 տարեկանից փոքր երեխաները կարիք ունեն հավելյալ իմունոլոգիական հետազոտությունների և ալերգենների թեստավորման՝ առաջնային իմունոնդեֆիցիտների կամ ալերգիկ ախտահարումների հետկապված կոլիտի ժխտման նպատակով: **[EL5, RG D]**

Գործնական կետեր

1. Բարակ աղու վիզուալ իզացիան ցուցված է Կրոնի հիվանդության բացառման նպատակով և պետք է իրականացվի մասնավորապես այն հիվանդներին, ովքեր ունեն ստիպիկ դրսևորումներ:

2. Արյան բորբոքային ցուցանիշները ակտիվ կոլիտ ունեցող երեխաների շրջանում կարող է լինել նորմալ, հատկապես միջին ծանրության դեպքում:

3. Կղանքային բորբոքային ցուցանիշները, առաջին հերթին կապրոկտեոնը, ինչպես նաև լակտոֆերինը և S100A12, արդյունավետ են կոլիտը ոչ բորբոքային դիարեայից տարբերակելու համար, այնուամենայնիվ դեպքերի մեծամասնությունում արյունային կղանքի առկայությունը մասնանշում է հաստ աղու բորբոքումը: Այս եղանակով, կղանքային մարկերները չեն հանդիսանում ԽԿ ախտորոշման համար պարտադիր հետազոտություն, եթե չեն կիրառվելու հետագա

հետազոտություններում՝ նրանց հիմնական ախտորոշիչ արժեքը պարզելու նպատակով:

4. Մենոլոգիական մարկերները [օր. հականեյտրոֆիլային ցիտոպլազմատիկ հակամարմիններ, հակասախարամիցետային շղթաների հակամարմիններ՝ [anti-saccharomyces cerevisiae antibody[ASCA] կարող են օգտակար լինել ԽԿ և Կրոնի հիվանդության տարբերակման համար, ընդ որում ԽԿ ախտորոշումը պետք է վերագնահատել դրական ASCA-ի դեպքերում:

5. Իմունոլոգիական թեստավորումը հիվանդության ասիպիկ արտահայտությունների դեպքում և 2 տարեկանից փոքր երեխաների համար ներառում է լիմֆոցիտների ֆենոտիպավորում [T, B, NK, NK-T բջիջներ], իմունոգլոբուլինների մակարդակներ, ինչպես նաև անտիգեններ/միտոգենների հանդեպ լիմֆոցիտար պատասխանների ֆունկցիոնալ անալիզ և նեյտրոֆիլներ՝ այդ թվում քրոնիկ գրանուլեմատոզ հիվանդությունը: Ալերգիկ թեստավորումը վաղ հասակի երեխաների շրջանում հիմնվում է սննդային տանելիության փորձի վրա: Ինտերլեյկին IL-10 թեստավորումը պետք է իրականացվի 1 տարեկանից փոքր երեխաներին և կարող է հիմնված լինել ֆունկցիոնալ կամ գենետիկ հետազոտությունների վրա:

Մոդուլ 1

Մանկաբուժական ԽԿ հիմնական տարբերակիչ ախտորոշումը		
S արբերակիչ ախտորոշում	Կլինիկական դրսևորում	Հետազոտություններ

<p>Ինֆեկցիոն կոլիտ(հաճախ)</p>	<p>Մուրսակիզբ, հաճախ տենդով, երբեմն վսխումներով: Հազվադեպ է տևում >32 ամիս</p>	<p>Կղանքային մուշեր մանրէաբանական հետազոտման համար, այդ դեպքում CI. difficile և պարագիտներ, ցուցումների առկայությունը է պարունակում տարբերակը լյուգի և յերսինիայի թեստավորում</p>
<p>Ալերգիկ կոլիտ(հաճախ վաղ հասակի երեխաների մոտ)</p>	<p>Էկզեմա, կաթի սպիտակուցի հանդեպ ալերգիայի անամնեզ, ատոպիայի ընտանեկան անամնեզ</p>	<p>Սպեցիֆիկ/ընդհանուր IgE թեստավորում, մաշկային պրիկ թեստեր, հաստաղու բիոպսիաներ [էնզիմոֆիլային ինֆիլտրացիա, իմֆունոդուլյար հիպերպլազիա], կովիկաթի սպիտակուցի էլիմինացիոն փորձ և այլ ալերգեններ</p>
<p>Վասկուլիտներ [հազվադեպ]</p>	<p>Անոցացված արտաաղիքային բորբոքում [օր. մաշկ, հոդեր, աչքեր]</p>	<p>HLA B5, մաշկի բիոպսիաներ, շճաբանական մարկերներ</p>
<p>Իմունոդեֆիցիտային վիճակներ [հազվադեպ]</p>	<p>Կոլիտի սկիզբ կյանքի առաջին ամիսներին, հաճախ պերիանալ ընդգրկում, մաշկային ֆոնիկուլիտներ կամ էկզեմա, այլ սնկային կամ բակտերիալ ինֆեկցիաներ</p>	<p><i>Խորհրդակցել իմունոլոգի հետ վաղ սկզբով կոլիտի յուրաքանչյուր դեպքի համար</i> [օր. II10R կամ II10 գենոտիպային և/կամ ֆունկցիոնալ թեստավորում, նիտրոկապոնյուտ-տետրազոլինումային թեստավորում կամ քեմոտաքսիտի թեստ կամ գենետիկ թեստավորում [քրոնիկ գրանուլեմատոզ հիվանդություն], ընդհանուր տարբերակվող իմունոդեֆիցիտ, Վիսկոտ-Օլդրիչի սինդրոմ և այլ]</p>

Պատմական այն պատկերացումը, որ ԽԿ մակերեսային բորբոքային հիվանդությունն է, որը համաչափ ընդգրկում է ուղիղ աղին և անընդհատ կերպով տարածվում դեպի հաստաղու տարբեր մակարդակներ, խիստ պարզացված է: Մակրոսկոպիկ ինտակտ ուղիղ աղի հանդիպում է մոտ 5-30% հիվանդների մոտ, որոնց մեծ մասն ունի հարաբերական (մանր օջախային հիվանդություն), ավելի հազվադեպ քան ամառային մակրոսկոպիկ չախտահարված ուղիղ աղի

[13,14,16-18]: Պրոսպեկտիվ տվյալների հավաքագրումը ESPGHAN Eurokids ռեեստրից ցույց տվեց երեխաների շրջանում ինտակտ ուղիղ աղու 5% տարածվածությունն ախտորոշման հաստատման պահին [19]: Վաղ տարիքի երեխաներին հիվանդությունն սկզբում ավելի բնորոշ է ինտակտ ուղիղ աղի, մակրոսկոպիկ մանրօջախային հիվանդություն, նորմալ կամ կրիպտաների մինիմալ ախտահարված արխիտեկտոնիկա [17], ինչը կարելի է հանդիպել 10 տարեկան կամ ավելի փոքր երեխաների մոտ [20]: Կույր աղու չափավոր, սահմանափակ էրիթեման [կույր-աղիքային օջախ] կարող է հանդիպել ինչպես ԽԿ-ով երեխաների, այնպես էլ մեծահասակների մոտ [20,21]: Չափավոր ոչ էրոզիվ իլեիտը ծանր պանկոլիտի առկայությունն դեպքում կարող է ախտորոշվել որպես ԽԿ-ի հետասուցացված հետադարձ իլեիտ և միկրոսկոպիկ ներկայանալ թավիկների ատրոֆիայով, մոնոնուկեար բջիջների ավելացմամբ, ցրված կրիպտաբացասությունով [22]: ԽԿ դեպքում սովորաբար առկա է գաստրիտ՝ օջախային կամ դիֆուզ, նաև կարող են լինել էրոզիաներ [23], այնուամենայնիվ ստամոքսի բաց խոցերը, էրոզիվ դուոդենիտը կամ էրոզիալ հագվադեպ են ԽԿ-ի դեպքում և հայտնաբերվել են Eurokids ռեեստրի նոր ախտորոշված ԽԿ-ով 261 երեխաներից <1%-ի մոտ (19): Այդ ռեեստրում ստամոքս-աղիքային վերին էնդոսկոպիայի ախտորոշիչ արժեքը 7.5% էր, ինչը ցույց է տալիս, որ կոլիտ ունեցող 13 երեխաներից 1-ի մոտ Կրոնի հիվանդությունն ախտորոշումը կարող է հաստատվել վերին էնդոսկոպիայի արդյունքների հիման վրա [24]:

Քանի որ կան միշտ քննարկներ, որոնք անհամատեղելի են ԽԿ հետ, կարևոր է իրականացնել լիարժեք իլեոկոլոնոսկոպիա և վերին էնդոսկոպիա բազմաստիճան բինոսկոպիաներով՝ մանկաբուժական ԱԲՀ ախտորոշելու նպատակով: Մուր ծանր կոլիտով երեխաների մոտ ախտորոշիչ ռեկտոնոմանոսկոպիան կարող է կիրառվել նախնական գնահատման նպատակով, բայց հետագայում պետք է անպայման իրականացվի կոլոնոսկոպիա: Քանի որ հիստոլոգիկ տվյալներն ասիպիկ են մեծ թվով հիվանդների մոտ, ուստի բարակ աղու վիզուալ իզացիան երեխաների մոտ պետք է դիտարկել որպես Կրոնի հիվանդությունը բացառող մեթոդ:

Հաստատող բորբոքումը վաղ հասակի երեխաների մոտ (հատկապես <1տ.) կարող է մատնանշել ալերգիկ կոլիտ կամ իմունոդեֆիցիտ, անգամ եթե այն միակ ախտանշան է: Չնայած այս երեխաները պետք է գնահատվեն ալերգոլոգիական տեսանկյունից, միայն էլիմինացիոն սննդակարգի փորձը կարող է հաստատել ալերգիկ կոլիտ ախտորոշումը [25]: Նախքան ախտորոշման հաստատումը պետք է բացառվեն վաղ սկզբով ԱԲՀ-ն, կլասիկ և քրոնարկված իմունոդեֆիցիտները (աղ.1)[26-28]:

Հիվանդության ակտիվության գնահատումն և կանխատեսում

Խորհուրդներ

6. Ախտորոշման համար խորհուրդ է տրվում էնդոսկոպիկ հետազոտություն, որը պետք է իրականացվի նախքան բուժման պլանում խոշոր փոփոխության իրականացումը կամ երբ կլինիկական գնահատումը հարցականի տակ է:

Երեխաների մոտ ռուտին էնդոսկոպիկ հետազոտությունը ցուցված չէ սրացումների ժամանակ, որոնք ծանր չեն կամ ռեմիսիայի շրջանում չհաշված քաղցկեղի վերահսկման տեսանկյունից: [EL5, RG D]

Գործնական կետեր

1. Կայուն ռեմիսիայի հասնելն համակցվում է երկարաժամկետ արդյունքների բարելավման հետ, այնուամենայնիվ չկան ապացույցներ այն մասին, որ լորձաթաղանթի լավացման էնդոսկոպիկ ստուգումը գերազանցում է այդ նպատակով ռեմիսիայի հաստատման կլինիկական գնահատումը:

2. Մանկաբուժական խոցային կոլիտի ակտիվության ինդեքսը [PUCAI, հավելված 3] հանդիսանում է հիվանդության ակտիվության գնահատման հաստատված սանդղակ, որը չի ընդգրկում էնդոսկոպիկ կամ լաբորատոր մարկերներ և պարզ է ամենօրյա կիրառման համար: Որպես կանոն, PUCAI<10 մատնանշում է ռեմիսիա, 10-34- հիվանդության թեթև ակտիվություն, 35-64-չափավոր ակտիվություն, 65 միավոր՝ ծանր հիվանդություն: Կլինիկորեն նշանակալի պատասխանը բնութագրվում է PUCAI անկմամբ առնվազն

20 միավորով: Գործնականում բժիշկները կարող են համեմատել պատասխանի վերաբերյալ իրենց որոշումը՝ ելնելով այս ընդհանուր սահմանային արժեքներից, քայքայված կարող են նաև տատանվել անհատապես:

3. Դեղորայքային փորձերի ժամանակ PUCAI ասնդակը կարող է օգտագործվել որպես արդյունքների գնահատման հիմնական չիվազիվ մեթոդ, որն ապացուցված է որպես հավաստի և պատասխանատու ինդեքս՝ ներառելով քարձր կորելյացիա կլինիկական պայմաններում:

4. Ակտիվ հիվանդության ժամանակ վարման պլանում փոփոխություններ իրականացումը պետք է համոզված լինել, որ առկա սիմպտոմները հանդիսանում են հիվանդության ակտիվության հետևանք և չթեայլ կլինիկական խնդիրներ ղրսևնորում, ինչպես օրինակ գրգռված աղու համախտանիշ, մոտորիկայի խանգարում, մանրէներին հավելյալ աճ, առկա հիվանդության բարդություններ (օր. ստենոզ), ցելիակիա, 5-ամինոսալիցիլաթթվի անտանելիություն, Cl. Difficile կամ CMV վարակ:

5. Պարբերաբար պետք է իրականացվեն արյան ընդհանուր քննություն, ալբումինի, լյարդային ֆերմենտների, բորբոքային մարկերների որոշում:

6. Կալպրոտեկտինի 100-150 մգ/գ մակարդակը վկայում է լորձաթաղանթի բորբոքման մասին:

7. Կլինիկական ռեցիդիվների կանխատեսման համար նրա դերը կարիք ունի հետագա պրոպեկտիվ հետազոտման կլինիկական փոփոխություններին հետամեկտեղ, որից հետո միայն այն կարող է օգտագործվել բուժման պրոցեսում փոփոխություններ թեղադրելուն պատակով:

Մեծահասակների ECCO ուղեցույցները խորհուրդ են տալիս էնդոսկոպիկ վերազնահատում ռեցիդիվի, ստերոիդ-կախյալ կամ ստերոիդ ռեֆրակտեր ԽԿ կամ կոլեկտոմիայի պլանավորման դեպքում [29], այնուամենայնիվ հիվանդության ակտիվության էնդոսկոպիկ վերազնահատումն ունի մի քանի հիմնական սահմանափակումներ: Նախ, էնդոսկոպիկ բալերի հաշվարկը կախված է լորձաթաղանթի հատկություններից և ուրբյեկտիվ գնահատումից՝

ընդհանուր առմամբ ցածր միջհսկողական հուսալիություն [30]: Երկրորդ, էնդոսկոպիկ քարեկավումը հետ է մնում կլինիկական քարեկավումից՝ դրանով իսկ թերագնահատելով բուժման հանդեպ պատասխանը (31): Երեխաների մոտ էնդոսկոպիան իրականացվում է հիմնականում ընդհանուր անզգայացմամբ և համարվում է առավել ինվազիվ մեծահասակների համեմատ: Ի վերջո, չնայած լորձաթաղանթի վերականգնումը կարող է կանխորոշել ԽԿ-ի քարեհաջող կլինիկական ելք [32-34], այնուամենայնիվ դեռ պետք է սպասուցել արդյոք էնդոսկոպիան գերագնացում է կլինիկական գնահատմանը՝ կլինիկորեն կարևոր ելքերի կանխորոշման առումով: Իրականում, համաձայն ACT կոհորտի [466 մեծահասակների բուժվել են ինֆլիքսիմաբով կամ պլացեբոյով]՝ էնդոսկոպիկ վերականգնումը չունենր կանխորոշիչ արժեք 8 շաբաթյա թերապիայից հետո կլինիկական ռեմիսիանունեցող հիվանդների շրջանում [32]: ԽԿ-ի ստերոիդային բուժման հանդեպ պատասխանի կլինիկական գնահատումը թույլ է տալիս կանխորոշել երկարաժամկետ կլինիկորեն կարևոր ելքեր ինչպես մեծահասակների [35], այնպես էլ երեխաների մոտ [8,36]: Սա հավանաբար կապված է ԽԿ-ի ժամանակ քաշի կողմից հիվանդության ակտիվության կլինիկական գնահատման և լորձաթաղանթի բորբոքման միջև արտահայտված կորելյացիայի հետ, ի տարբերություն Կրոնի հիվանդության [r = 0.77–0.79 76 երեխաների և 86 մեծահասակների մոտ] [[37] և չհրապարակված տվյալներ D.T.-ից]: Բուժման տակտիկայի փոփոխությունները, որոնք հիմնված էին էնդոսկոպիկ տվյալների վրա, ավելի հաճախ էին հանդիպում Կրոնի հիվանդության երեխաների մոտ՝ համեմատած ԽԿ հետ [38]: Միասին վերցրած, ինչպես նաև ներառելով սպեցիֆիկ մանկաբուժական նկատառումները՝ ԽԿ դեպքում էնդոսկոպիկ գնահատման ռուտին կիրառումը բացառապես հիվանդության ակտիվության, բուժման հանդեպ պատասխանի գնահատման նպատակով կամ ռեցիդիվի դեպքում, չի համարվում արդարացի: Այնուամենայնիվ, էնդոսկոպիկ գնահատումն անփոխարինելի է կասկածելի կլինիկական իրավիճաների, բուժման տակտիկայում կարևոր փոփոխություններին, ինչպես նաև

բարդությունները (օր.ստենոզ, դիսլիպոլիպիդեմիա) կամ
սուր արտաթորանքային ֆեյլի անբավարարությունները համար:

PUCAI ոչ ինվազիվ բազմատարր չափորոշիչ է, որը համարվում է
վավեր, հուսալի և կարճատև փոփոխությունները հանդեպ
արագ արձագանքող մեթոդ՝ համաձայն մի շարք կլինիկական
փորձերի ու կոհորտային հետազոտությունների [39, 40]:
Ապացուցված է, որ այն ունի բարձր կորելյացիա ինվազիվ Մայոյի
սանդղակի [r = 0.95], բժշկի կողմից ընդհանուր գնահատման [r = 0.91] և
կլինիկական արտաքին պատկերի հետ [r = 0.76-0.8] [37,39]: PUCAI
սանդղակը տատանվում է 0-85 միավորների միջև և հանդիսանում է
ամենօրյա որոշված անցավի, ռեկտալ արյունահոսության, կղանքի
կոնսիստենցիայի, հաճախականության, գիշերային
կղազատումների և ակտիվության մակարդակի գնահատման
հանրագումարը: Ունի հիվանդության թեթև, միջին կամ
ծանր ընթացքի սահմանային արժեքները ներկայացված են 3 անկախ
կոհորտային հետազոտություններում, որոնք ունեն
զգայունություն և սպեցիֆիկություն >90% արժեք [37,39,40]:
Ներկայացված ժամանակ բորբոքային շիճուկային մարկերների
մակարդակն ավելի բարձր է Կրոնի հիվանդության ժամանակ, ի
տարբերություն ԽԿ [41,42]: Հաստատվում է բորբոքման հետ
կորելյացիան համարժեք է, CRP-ի աննշան գերակշռմամբ:
*Հիվանդների մեծամասնության մոտ կամ CRP-ն, կամ էՆԱ-ն
ինքնուրույն բավական է երկար ժամանակ ստուգված ու
հիվանդության ակտիվության գնահատման համար, եթե 1 անգամ
որոշված է, թե մարկերներից որն է բարձրացած:*

ԽԿ դեպքում կղանքային կալպրոտեկտինի 100μg/g արժեքը
կորելյացվում է լորձաթաղանթի բորբոքման էնդոսկոպիկ պատկերի
հետ 0.5-0.8 սահմաններում [44-49]: Չնայած մի փոքր ավելի
հետազոտությունները ցույց է տվել, որ Ռաշմիլևիչի ինդեքսի
կորելյացիան ավելի ցածր է [44], այնուամենայնիվ ոչ ինվազիվ
կլինիկական ցուցանիշների մեծամասնությունն ունի համանման
կորելյացիա էնդոսկոպիայի հետ՝ թզուրծակցի տատանում 0.65-0.8
սահմաններում (37): Չնայած կղանքային կալպրոտեկտինի
որոշումը գերազանցում է արյան մեջ բորբոքային մարկերների

ախտորոշիչ արժեքի [50], հայտնի չէ արդյոք բոլոր հիվանդներին մոտ կալպրոտեկտինի ռուտին գնահատումը գերազանցում է սովորական կլինիկական գնահատմանը երեխաների մոտ թե ոչ, այնուամենայնիվ հեղինակներն ընդգծում են նրան շանակությունը, քանի որ նրանք կալպրոտեկտինի ռոնոնումն օգտագործում են ռուտին կերպով: Երեխաների մոտ սուր ծանր սկզբի դեպքում կլինիկական PUCAI կանխորոշում է կարճաժամկետ կլինիկական պատասխանն ավելի լավ, քան 5 կղանքային բիոմարկերները [51,52]: Կղանքային բիոմարկերներն իհարկե կարող են լինել օգտակար ռոնո դեպքերում, երբ սիմպտոմների կապը լորձաթաղանթի բորբոքման հետ կասկածելի է, ինչպես օրինակ ոչ արյունային լուծի դեպքում: Անհրաժեշտ են հետագա հետազոտություններ կղանքային բիոմարկերների ռոնոնումը կլինիկական գնահատման հետ համեմատելու համար՝ նախքան բիոմարկերների ռոնոնումն ռուտին կիրառումը բոլոր հիվանդներին մոտ հիվանդության ակտիվության գնահատմանն պատակով:

Դեղորայքային վարումը

Օռալ 5-ամինոսալիցիլաթթու /5-ԱՍԹ/ նոեկտալ թերապիա

7. 5-ամինոսալիցիլաթթվով /5-ԱՍԹ/ բուժման սխեմաները խորհուրդ են տրվում որպես առաջին գծի ինդուկցիոն թերապիա թեթևից մինչև միջին ակտիվության մանկական ԽԿ դեպքում [EL2b, RGB; մեծահասակներ EL1b, RGA] և որպես պահպանողական թերապիա ռեմիսիայի ժամանակ [EL5, RGD; մեծահասակներ EL1a, RGA]՝ անկախ սկզբնական բուժումից:

8. 5-ԱՍԹ-ով տեղային մոնոթերապիան կարող է օգտակար լինել թեթևից մինչև միջին ծանրության պրոկտիտով ռոնո երեխաների մոտ, այնուամենայնիվ սահազվադեպ հանդիպող մանկաբուժական ֆենոտիպ է [EL 2b, RGB; մեծահասակներ E1b, RGA]:

9. Օռալ 5-ԱՍԹ-ի գույակցումը տեղային ինտենսիվ էֆեկտիվ է, քան միայն օռալը [EL5, RGD; մեծահասակներ EL1b, RGB]. Այս

եղանակով, 5-ԱՄԹ հոգնաների իրականացման բոլոր դեպքերում (կամ
նեկտալ ստերոիդներին, եթե 5-ԱՄԹ չի կիրառվում) միաժամանակ
պետք է իրականացվի օռալ թերապիա՝ նեմիսիայի ինդուկցիայի
նպատակով, անգամ հիվանդության ընդլայնված ընթացքի
դեպքում [EL5, RG D; մեծահասակներ EL1a, RG A]:

**10. Ռեկտալ 5-ԱՄԹ առաջնային էնպետք է լինի նախընտրելի
նեկտալ ստերոիդներին համեմատ [EL2b, RG B; մեծահասակներ EL1a,
RG A]:**

Գործնական խնդիր

1. Չկան ապացույցներ այն մասին, որ մեսալ ազիտի ներմուծման
որևէ եղանակը (դուրսբերման վերահսկմամբ և pH-
կախյալ) գերազանցում է մյուսին:

2. Մեսալ ազիտը և սուլֆասալ ազիտը համարվում են ընտրության
5-ամինոսալիցիլաթթուներ: Օռալ մեսալ ազիտը դոզավորվում է 60-
80 մգ * կգ⁻¹ * օր⁻¹ օրվա ընթացքում 2 անգամ մինչև 4.8գ օրեկան:
Չնայած ապացույցներով հիմնավորված չէ, այնուամենայնիվ
երբեմն կիրառվում է 100մգ/կգ դեղաչափով: Ռեկտալ 5-
ամինոսալիցիլաթթուները օգտագործվում են 25մգ/կգ հաշվարկով
մինչև 1գ, օրական 1 անգամ: Սուլֆասալ ազիտը դոզավորվում է 40-70
մգ * կգ⁻¹ * օր⁻¹ օրվա ընթացքում 2 անգամ մինչև առավելագույնը
4գ/օրեկան, և կրկին օգտագործվում են առավել քարձր դեղաչափեր:
Առավելագույն կոմբինացված օռալ և նեկտալ դոզան սովորաբար
չպետք է գերազանցի ստանդարտ օռալ դոզան >50%-ով կամ 6.4գ/օր
մեծահասակների մոտ:

3. Չնայած մանկաբուժական տվյալները քաջակցում են, կան
մեծահասակների մոտ փորձի որոշ օրինակներ, որոնք ցույց են
տալիս, որ 5-ԱՄԹ օրվա ընթացքում 1անգամյա օգտագործումը
նույնքան էֆեկտիվ է, որքան 2-անգամյա կիրառումը:

4. Պահպանողական դեղաչափը պետք է համարժեք լինի
ինդուկցիոն թերապիայի համար օգտագործված դեղաչափին, քայց
առավել ցածր դոզաները կարող են քննարկվել կայուն նեմիսիայի

շրջանից հետո (նչ ցածր, քան 40մգ/կգ կամ 2.4գ օրեկան, նվազագույն արդյունավետ դեղաչափը մեծահասակների մոտ 1.2գ/օր է):

5. Չկան հաստատուն ապացույցներ, որոնք կհաստատեն սուլֆասալազինի առավել ությունը մեսալազին համեմատ: Սուլֆասալազինը կարող է օգտակար լինել հատկապես սուցացված արթրոպաթիանունեցող հիվանդների դեպքում, այն ավելի է ժանտե միակն է, որ հասանելի հեղուկ դեղաձևով: Այնուամենայնիվ, այն ունի ավելի շատ կողմնակի էֆեկտներ:

Սուլֆասալազինի դեղաչափի աստիճանական բարձրացումը >7-14 օրերի ընթացքում, կարող է նվազեցնել դոզա-կախյալ կողմնակի էֆեկտների հաճախականությունը, ինչպես էնզիմալ խացավերնուստամքս-ադիքային խանգարումները:

6. Օռալ մեսալազինով շարաթյաբուժման հանդեպ պատասխանի բացակայությունը ցուցում է բուժման այլ ընտրանքային տարբերակի քննարկման համար, ինչպես օրինակ տեղային թերապիայի ավելացում [էթե արդեն իսկ չի կիրառվում] կամ օռալ կորտիկոստերոիդների ավելացում:

5-ԱՍԹ պահպանողական բուժումը պետք է շարունակվի մշտական, բացառությամբ նրա անտանելիության դեպքերի, քանի որ այն ունի բարձր արդյունավետություն և շատ անվտանգ է:

7. 5-ԱՍԹ սուր անտանելիությունը կարող է հիշեցնել կոլիտի ռեցիդիվ: 5-ԱՍԹ դուրս բերման հանդեպ պատասխանը և վերակիրառման դեպքում ռեցիդիվը թույլ է տալիս հաստատել ախտորոշումը, ինչն էլ բացառում է հետագայում 5-ԱՍԹ պարունակող ցանկացած պրեպարատի օգտագործումը:

8. Ռեկտալ թերապիան պետք է առաջարկվի երեխաների դեպքում, բայց չպետք է պարտադրվի, քանի որ կան արդյունավետ այլ ընտրանքներ: Օրվա ընթացքում 5-ԱՍՍ մեկանգամյա դոզավորումը կարող է ընդլայնել համապատասխանությունը՝ առանց կլինիկական ելքերի վրա ազդելու:

5-ԱՍԹ ըստ ներմուծման եղանակների՝ 5-ԱՍԹ կարող են բաժանվել ազո-միացություններ (սուլֆասալազին, օլսալազին, բալսալազին), վերահսկվող արտադրամամբ [Պենտասալ, pH-կախյալ

(կամ pH6(Սալոնֆալկ, Մեսասալ, Կլավերուսալ) կամ pH7(Ասակոլ, Մեսրեն, Իպոկոլ) և կոմբինացված՝ pH-կախյալ ու վերահսկվող արտադատմամբ [Մեզավանտ, Լիալդա]: Ներմուծման վայրն ազոմիացություններին դեպքում հաստատվին է (քայքայվում են մանրէներով), pH-կախյալներին համար դիստալ գոտանոց դիստալ հատվածն է, վերահսկվող արտադատում ունեցողներին համար՝ 12-մասնյա աղին է [53,54]:

Վերջերս 2 Կոհրեյնյան հետազոտություններ [55,56] և այլ մետա-անալիզներ [57] ցույց են տվել, որ 5-ԱՍԹ մեծահասակներին մոտ էֆեկտիվ են ինչպես ինդուկցիայի, այնպես էլ ռեմիսիայի պահպանման համար՝ ի տարբերություն պլացեբոյի: 11 RCT-ներ համեմատել են 5-ԱՍԹ պլացեբոյի հետ՝ ռեմիսիայի ինդուկցիայի համար (2.086 հիվանդներ), հարաբերական ռիսկը՝ 0.79 [95% հուսալիություն միջակայք [CI] 0.73–0.85; բուժման համար անհրաժեշտ թիվը [NNT]6]: Ընդհանուր առմամբ, ռեմիսիայի հասել է հիվանդներին 40%ը, ի տարբերություն պլացեբո ստացողներին, որոնց խմբում այդ արժեքը 20%-ն է: 11 RCT-ներ համեմատել են 5-ԱՍՍ պլացեբոյի հետ՝ ռեմիսիայի պահպանման համար (1502 հիվանդներ), հարաբերական ռիսկը՝ 0.65 [95% հուսալիություն միջակայք [CI] 0.55–0.76; բուժման համար անհրաժեշտ թիվը [NNT]4]: Ընդհանուր առմամբ 5-ԱՍԹ ստացողներին 40% ունեցավ ռեցիդիվ >6-12 ամիսներին ընթացքում, ի տարբերություն պլացեբո ստացողներին խմբի՝ 63%(57): Վերջերս մի մետա-անալիզ ցույց տվեց, որ Լորձաթաղանթի վերականգնման հաջողվեց հասնել օռալ 5-ԱՍՍ ստացող 3977 հիվանդներից 37%-ի մոտ և ռեկտալ 5-ԱՍԹ ստացող 2513 հիվանդներից 50%-ի մոտ(58): 5-ԱՍԹ տարբեր ազենտներին միջև չկա Լորձաթաղանթի վերականգնման արագության տարբերություն: Չորս փոքրածավալ մանկաբուժական հետազոտություններ [59-62] և որոշ ռետրոսպեկտիվ հետազոտություններ [63-65] հաստատեցին, որ 5-ԱՍԹ էֆեկտիվ է թեթևից միջին ծանրության ԽԿ-ով երեխաներին մոտ ռեմիսիայի ինդուկցիայի նպատակով՝ հասնելով ենդոսկոպիկ ռեմիսիայի 27%-ի մոտ 12 շաբաթանոց [59]: Չկան մանկաբուժական

հե տազոտու թյու ն ն եր, որոնք կգնահատեն կոմբինացված՝ օռալ և
 ռեկտալ 5-ԱՍԹ կամ նրանց դերը ռեմիսիայի պահպանման համար:

Կոհրեյնի մետա-անալիզը ցույց տվեց միտումի օգուտ
 նորագույն 5-ԱՍԹ պրեպարատների [արդյունավետության և
 կոդմնակի հետևանքների մինիմալացման տեսանկյունից]
 սուլֆասալազինի համեմատ՝ ռեմիսիայի ինդուկցիան նպատակով,
 բայց սուլֆասալազինը գերակայում է ռեմիսիայի պահպանման
 նպատակով [55,56]: Որպես հակադրություն, վերջերս մի մետա-
 անալիզ ցույց տվեց, որ չկատարվող թյուն ինչպես ռեմիսիայի
 ինդուկցիան, այնպես էլ պահպանման համար [57]: Մանկաբուժական
 մի կրկնակի կույր անդամի գացված կլինիկական փորձ ցույց
 տվեց, որ թեթևից միջին ծանրության ԽԿ-ով 56 երեխաների մոտ
 օլսալազինը $30\text{մգ կգ}^{-1}\text{օր}^{-1}$ ինդուկցիոն է կլինիկական պատասխան
 39% դեպքերում, ի տարբերություն սուլֆասալազինի $60\text{մգ կգ}^{-1}\text{օր}^{-1}$
 դեղաչափով, որի դեպքում այդ արժեքը 79% է բուժման 3 ամսվա
 ընթացքում [61]: Մանկաբուժական մեկ այլ հետազոտության
 արդյունքներ ցույց տվեցին մեսալազինի և սուլֆասալազինի
 համեմատն արդյունավետության և ռեմիսիայի պահպանման
 նպատակով ինչպես ԽԿ, այնպես էլ Կրոնի կոլիտի դեպքում [64]:
 Առանձնացված մի մետա-անալիզ, որը համեմատում էր
 սուլֆասալազինի էֆեկտիվությունը նորագույն 5-ԱՍԹ հետ,
 ներառում էր 20 անդամի գացված կլինիկական հետազոտության և
 ցույց տվեց, որ չկատարվող և ակտիվ տարբերություն նրանց
 էֆեկտիվության և կոդմնակի էֆեկտների միջև [66]:

5-ԱՍԹ որևէ մանկաբուժական դեղաչափ որոշող
 հետազոտություններ հայտնի չեն: Մանկաբուժական դոզավորումը
 համապատասխան է մեծահասակների 3
 հետազոտությունների հիման վրա, որոնք ցույց են տալիս, որ
 երեխաների մոտ ֆարմակոկինետիկան համեմատելի է
 մեծահասակների հետ [63,65,67]: $>2.4\text{գ}$ դեղաչափերը կարող են
 օգտակար լինել տարածուն կոլիտների դեպքում [68] և, ինչպես
 ենթադրվում էր ASCEND հետազոտություններում, հիվանդության
 բարձր ակտիվություն և նեցողություններ (69-71): ԽԿ-ի սկիզբը
 մանկական հասակում սուցացվում է առավել ծանր և տարածուն

Ֆե ն ո տի պի հ ե տ, ու ս տի կ ար ո ղ ե ն պահ ան ջ վ ե լ ալ ե լ ի ք ար ձ ր
դ ե ղ ա չ ա փ ե ր ԽԿ-ն վ ե ր ե խ ան ե ր ի ք ու ժ մ ան հ ամ ար : Ռե մ ի ս ի ա յ ի
պահ պան մ ան ն պատակ ո վ մ ե ծ ա հ ա ս ա կ ն ե ր ի մ ո տ 2.4գ/օ ր դ ե ղ ա չ ա փ ը
կ ար ո ղ է գ ե ր ա կ ա յ ե լ ալ ե լ ի ց ա ծ ր դ ո գ ան ե ր ի հ ամ ե մ ս տ, հ ա տ կ ա պ ե ս
հ ի վ ան դ ու թ յ ան տ ար ա ծ ու ն ը ն թ ա ց ք ի դ ե պ ք ու մ (68), ք ա յ ց
մ ան կ ար ո ժ ա կ ան տ լ յ ալ ն ե ր հ ա ս ան ե լ ի չ ե ն : Վ ի ե ս ե ր մ ան ն ա յ լ ո ք [67]
ց ու յ ց տ լ ե ց ի ն , ո ր մ ե ս ալ ա գ ի ն ի մ ե կ ան գ ամ յ ա դ ե ղ ա չ ա փ ը
հ ալ ան ար ար ան վ տ ան գ է ն ս ա լ ալ ու ս ու մ ն ս ս ի ր վ ա ծ է
մ ե ծ ա հ ա ս ա կ ն ե ր ի մ ո տ [72-75], ա յ ն ու ամ ե ն ա յ ն ի վ
հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր ը , ո ր ո ն ք կ հ ա ս տ ա տ ե ն ե ր ե խ ան ե ր ի մ ո տ
մ ի ան գ ամ յ ա դ ո գ ալ ո ր մ ան է ֆ ե կ տ ի վ ու թ յ ու ն ը , դ ե ո ը ն թ ա ց ք ի մ ե ջ ե ն :
Չ ն ա յ ա ծ 5-ԱՍԹ ա գ ե ն տ ն ե ր ը հ ամ ար վ ու մ ե ն ան վ տ ան գ [76], մ ի ք ան ի
մ ան կ ար ո ժ ա կ ան դ ե պ ք ե ր ն կ ար ա գ ր ե լ ե ն հ ա գ վ ա դ ե պ հ ան դ ի պ ո ղ
կ ո ղ մ ն ա կ ի է ֆ ե կ տ ն ե ր , ի ն չ ա ի ս ի ք ե ն ն ե ֆ ր ի տ [77], պ ն ն մ ո ն ի տ [78] ն
պ ե ր ի կ ար դ ի տ [ո ր պ ե ս գ ե ր գ ա յ ու ն ու թ յ ան հ ե տ ն ան ք] [79]:
Ի ն տ ե ր ս տ ի ց ի ալ ն ե ֆ ր ի տ ր 5-ԱՍԹ հ ա գ վ ա դ ե պ հ ան դ ի պ ո ղ , ք ա յ ց
լ ր ջ ա գ ու յ ն ք ար դ ու թ յ ու ն ն ե ր ի ց է [77]: Մ ու լ ֆ ա ս ալ ա գ ի ն ը կ ար ո ղ է
ճ ն շ ե լ ֆ ո լ ա թ թ վ ի ա ղ ի ք ա յ ի ն տ ր ան ս պ ո ր տ ը [80]: 5-ԱՍԹ ս ու ր
ան տ ան ե լ լ ի ու թ յ ու ն ը հ ան դ ի պ ու մ է 3% մ ե ծ ա հ ա ս ա կ հ ի վ ան դ ն ե ր ի
մ ո տ ն կ ար ո ղ է հ ի շ ե ց ն ե լ կ ո լ ի տ ի ո ե ց ի դ ի վ [10]: Մ ի շ ար ք ք ժ ի շ կ ն ե ր
կ ար ծ ու մ ե ն , ո ր կ ր ե ա տ ի ն ի ն ը , ար յ ան ը ն դ հ ան ու ր ն մ ե գ ի
ը ն դ հ ան ու ր ք ն ն ու թ յ ու ն ն ե ր ը պ ե տ ք է մ ո ն ի տ ո ր ի ն գ ի ե ն թ ար կ վ ե ն
ամ ի ն ո ս ալ ի ց ի լ ա թ թ վ ա յ ի ն թ ե ր ա պ ի ա յ ի ը ն թ ա ց ք ու մ ամ ե ն 3-6 ամ ի ս ը
մ ե կ ան գ ամ , ի ս կ ֆ ո լ ա թ թ վ ի մ ա կ ար դ ա կ ը տ ար ե կ ան մ ե կ ան գ ամ ,
չ ն ա յ ա ծ ո ր ա յ ս ե ն թ ա դ ր ու թ յ ու ն ն ե ր ը ա պ ա ց ու յ ց ն ե ր ո վ
հ ի մ ն ալ ո ր վ ա ծ չ ե ն [10,77]:

Հ ամ ա ձ ա յ ն մ ի մ ե տ ա-ան ալ ի գ ի , ո ր ը ն ե ր ա ո ու մ է ր 11
հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն 778 մ ե ծ ա հ ա ս ա կ հ ի վ ան դ` տ ե ղ ա յ ի ն
մ ե ս ալ ա գ ի ն ը ն պ ա ս տ ե ց ո ե մ ի ս ի ա յ ի ա կ տ ի վ պ ր ո կ տ ի տ ի ն դ ի ս տ ալ
կ ո լ ի տ ի 31%-80% դ ե պ ք ե ր ու մ [մ ի ջ ի ն ու մ 67%], ի տ ար ք ե ր ու թ յ ու ն
ալ ա ց ե ք ո յ ի` 7-11%[81]: Մ ե ս ալ ա գ ի ն ի փ ր փ ու ր ն ե ր ո վ , գ ե լ ա յ ի ն ն
հ ե դ ու կ հ ո գ ն ան ե ր ը ը ս տ ե ր ն ու յ թ ի ն հ ամ ան մ ան ե լ ք ե ր
մ ե ծ ա հ ա ս ա կ ն ե ր ի մ ո տ ո ե մ ի ս ի ա յ ի , տ ան ե լ ի ու թ յ ան ն
ա պ ա հ ո վ ու թ յ ան տ ե ս ան կ յ ու ն ի ց , չ ն ա յ ա ծ հ ե դ ու կ հ ո գ ն ան ե ր ն

քննչորկու մ են ադու ալելի մեծ մակերես [82-84]: Մեծահասակներին մոտոնեմիսիայի պահպանման համար 5-ԱՄԹ մոմիկները [մինչև 24 ամիս] գերակայում են պլացեբոյին կատամբ [85-8]: Մանկաբուժական պրակտիկայում մեսալազինի 500մգ մոմիկներին ամենօրյա կիրառումը էֆեկտիվ էր հիվանդությունն ակտիվություն քարելավման նպատակով 3 և 6 շաբաթներում թեթևից միջին ծանրություն խոցային պրոկտիտներին դեպքում (62): Իզոլացված ձևակերպում կոնկրետ էր եխաների մոտ 5-ԱՄԹ կամ հիդրոկորտիզոնով հոգնաները հանգեցնում են նեմիսիայի ալելի քարձր %, ի տարբերություն պլացեբոյին [88]: Այնուամենայնիվ, ի տարբերություն մեծահասակներին՝ երեխաներին միայն 5%-ն է ներկայանում իզոլացված պրոկտիտով [4,19] և, չնայած ներկայացված ալելի քարձր արժեքներին [5], դեպի ալելի տարածուն ֆենոտիպի պրոգրեսիվման ռիսկը քարձր է մեծահասակներին համեմատ [4]: Հետևաբար, ռեկտալ մոնոթերապիան հարմար է միայն սակավաթիվ մանկաբուժական հիվանդներին համար և, որպես կանոն, պետք է կիրառվի օռալ դեղորայքի հետմիասին:

Կոհերենի մետա-անալիզում [2 անսերի հարաբերությունը [OR] 2.25, 95% CI 0.53–9.54, P¼0.27] սիմպտոմատիկ քարելավման նպատակով ռեկտալ 5-ԱՄԹ նշանակալիորեն չի գերակայում օռալ 5-ԱՄԹ նկատմամբ, ի տարբերություն նախորդ մետա-անալիզի արդյունքների [89-91]: Չեն հայտնաբերվել ռեկտալ 5-ԱՄԹ քարձր դոզաներին նշանակալի առավելություններ ցածր դոզաներին համեմատ (մեսալազին 500մգ/օր - 4գ/օր): 5-ԱՄԹ մոմիկներին կիրառումն օրվա ընթացքում միանգամյա կամ երկու անգամյա ռեժիմով հավասարապես էֆեկտիվ է նեմիսիայի ինդուկցիան նպատակով [92,93]: Ի վերջո, ռեկտալ ստերոիդները էֆեկտիվ այլ ընտրանք են ռեկտալ 5-ԱՄԹ համեմատ այն հիվանդներին մոտ, ովքեր ունեն 5-ԱՄԹ անտանելիություն (88): Բուժման այլ ռեկտալ եղանակները ներառում են ցիկլոսպորին, տակրոլիմուս, կարճ շրջանով ճարպաթթուներ, պրոբիոտիկներ և բեկլոնեթազոնի 17, 21-դիպրոպինատ: Մի շաբաթ հետազոտությունն ներմատնանում են, որ երկթերապիան օռալ և ռեկտալ 5-ԱՄԹ գերակայում է մոնոթերապիաներին նկատմամբ թեթևից միջին ծանրություն իսկ-ով

հիվանդներին մոտ(94): Թեթևից միջին ծանրությամբ ԽԿ-ով մեծահասակ հիվանդներին մոտ, ովքեր ստանում էին բուժում օճալ մեսալազինով 4գ/օր դոզայով, օրեկան 1գ դեղաչափով մեսալազինով հոգնաների ավելացումը նպաստեց կլինիկական քարտեղավմանը և ռեմիսիային 4 և 8 շաբաթներում(95): Ռեմիսիայի մեջ գտնվող ԽԿ-ով հիվանդներին մոտ 5-ԱՍԹ ընդմիջվող հոգնաների կիրառումը նվազեցնում է ռեցիդիվների հաճախականությունը, ի տարբերություն օճալ 5-ԱՍԹ մոնոթերապիայի [96]:

Տեղային թերապիայի քարտեհաջող ընթացքի համար երեխաները և նրանց ծնողները կարիք ունեն լրացուցիչ աջակցության, կրթության և վստահության՝ խնդիրների լուծման և օպտիմալ համապատասխանության հասնելու նպատակով: Տվյալ երեխայի բուժումը հոգնաներով պետք է բավանսավորի կլինիկական առավելությունները, հոգեբանական սթրեսը և հնարավոր օճալայլը նտրանքները:

Օճալ ստերոիդներ

11. Երեխաների ԽԿ դեպքում օճալ ստերոիդներն արդյունավետ են ռեմիսիայի ինդուկցիան համար [EL2a, RG C; մեծահասակներ EL1b, RG C], բաց չնշ ռեմիսիայի պահպանման [EL5, RG D]:

12. Օճալ ստերոիդները ցուցված են համակարգային ախտանիշներով ընթացող միջին ծանրությամբ ԽԿ հիվանդներին և ծանր ընթացքով բաց առանց համակարգային սիմպտոմների որոշ երեխաներին, կամ ռեմիսիա հասնելու նպատակով 5-ԱՍԹ օպտիմալ բուժման անհաջողության դեպքում: Հիվանդության ծանր ընթացք ունեցողներին մեծ մասը պետք է ընդունվի հիվանդանոց՝ ներերակային ստերոիդային բուժում ստանալու նպատակով [EL5, RG D; մեծահասակներ EL1b,RGB]:

13. Պրեդնիզոնի/պրեդնիզոնի դեղաչափը պետք է լինի 1մգ/կգ- մինչև 40մգ/օր մեկ անգամ երեխաների մեծ մասի համար [EL2a, RG B]:

14. Երեխաների մոտ չպետք է թույլատրվի ստերոիդ-կախյալ ներքին, պետք է կիրառվեն ստերոիդ-խնայող նազոմալ արոթյուններ [EL 4, GR C]:

Գործնական կետեր

1. Պրեդնիզոնը (պրեդնիզոնի նախադեղը) կամ պրեդնիզոնը (կենսաբանորեն ակտիվ ստերոիդ) կարող է կիրառվել օռալ համադրելի դեղաչափերով: Օռալ բուդեոնիդը ցուցված չէ ԽԿ-ի դեպքում: Վերջին տվյալները վկայում են, որ օռալ նեկտալ BDP-ն՝ տեղային ազդեցությամբ նոր կորտիկոստերոիդը, նույնքան էֆեկտիվ է, որքան պրեդնիզոնը թեթևից միջին ծանրության ԽԿ-ի դեպքում:

2. Խորհուրդ է տրվում ընդհանուր դեղաչափի մեկանգամյա կիրառում առավոտյան՝ աճի հասպտման պոտենցիալ վտանգը նվազեցնելու նպատակով:

3. Ստերոիդային ռեֆրակտերության դեպքում (օռալ ստերոիդային բուժման 7-14 օրվա ընթացքում պատասխանի բացակայություն) պետք է հաստատվի օպտիմալ դոզավորումն ու բուժման հետևողականությունը: Պետք է բացառվեն սիմպտոմների համար այլ բացատրությունները (ինչպես նշվում է հիվանդության ակտիվության գնահատման և կանխորոշման բաժնում):

4. Ստերոիդ-կախյալ ներքին բնորոշվում է որպես ռեմիսիա կորտիկոստերոիդներով բուժման ֆոնին, բայց սիմպտոմների ռեցիդիվ դոզայի իջեցման դեպքում կամ լրիվ դադարեցման դեպքում 3ամսվա ընթացքում կամ եթե ստերոիդները չեն կարող դադարեցվել 14-16 շաբթվա ընթացքում: Ստերոիդ-կախյալ ներքին պետք է խուսափել առկա պահպանողական թերապիայի վերաճման կամ տեղային բուժման ավելացման միջոցով:

5. Մենք կազել ենք մանկաբուժական ստերոիդային հանման աղյուսակ՝ հիմնված ընդհանուր փորձի և խմբային կոնսենսուսի վրա[աղ.2]:

Ստեբոնիդները ներմուծվում են ԽԿ-ով երեխաների մինչև 80%-ին հիմնականում ախտորոշման պահից սկսած 3 ամսվա ընթացքում՝ 50-90% կարճաժամկետ պատասխանի մակարդակով [7,31,97]: Լորձաթաղանթի լավացումը կորտիկոստեբոնիդների ֆոնի վրա առավել բնորոշ է ԽԿ-ին, քան Կրոնի հիվանդությանը, քայքայն հետեմնում է կլինիկական քարելավումից: ԽԿ-ով 20 երեխաների մոտ 8 շաբաթյա ստեբոնիդային թերապիայից հետո լորձաթաղանթի լավացում դիտվում է 40%-ի մոտ, մինչդեռ 90%-ն ունենում է կլինիկական քարելավում [31]: ԽԿ մեծահասակ հիվանդների մեծամասնությամբ պատասխանում է ստեբոնիդային բուժմանը 2-3 շաբաթվա ընթացքում [98]: Երեխաների մոտ հատկապես կարևոր է պատասխանի ավելի վաղ գնահատումը՝ ժամանակին ստեբոնիդների համամասն պրոցեսը սկսելու, դեղաչափը նվազեցնելու և բուժման տևողությունը կրճատելու նպատակով: Խիստ կարևոր է նվազեցնել ստեբոնիդների անտեղի կիրառումը՝ աճի հապաղումը և ստեբոնիդ-կախյալ այլ անբարենպաստ ազդեցությունները մինիմալացնելու նպատակով: Ստեբոնիդային թերապիան կարող է նվազեցնել կապրոտեկտինի մակարդակը՝ որպես հիվանդության ակտիվության քարելավում, քայքայլիվ նորմալացումը հազվադեպ է հանդիպում (99): Այդ եղանակով, կապրոտեկտինի բարձր մակարդակը չի պահանջում շարունակվող ստեբոնիդային թերապիայի նդեպքում, երբ հիվանդը կլինիկական ռեմիսիայի մեջ է: Հայտնաբերված չեն մանկաբուժական ԽԿ-ի ժամանակ ստեբոնիդների դեղաչափ-որոշող հետազոտություններ: Մեծահասաների մոտ ռեմիսիայի ինդուցման նպատակով օռալ պրեդնիզոնի օրական 20մգ դեղաչափն ավելի պակաս է ֆեկտիվ է, քան 40մգ/օր, իսկ 60մգ նույն քան է ֆեկտիվ է, որքան 40մգ, քայքայ առաջացնում է ավելի շատ կողմնակի էֆեկտներ (98): Օրական դոզայի բաժանումն ավելի է ֆեկտիվ չէ, քան դեղաչափի մեկանգամյա կիրառումը: ԽԿ-ով երեխաներն ունենում են ստեբոնիդ-կախյալ քարդիոթություններին ավելի բարձր % մեծահասակների համեմատ, այդ թվում օստեոպորոզ, գլաուկոմա, կատարակտա՝ նույնիսկ քաշի հետ համաձայնեցված ստեբոնիդային դեղաչափերի դեպքում (101): Տրամադրության փոփոխություններն ու քնի խանգարումները շատ

բնորոշ են ստերոիդային բուժման ընթացքում: Ասիմպտոմատիկ դեպքերի մեծ մասում կարիք չկա ավելացնելու թթվամարիչներ ստանդարտ ստերոիդային բուժման ընթացքում: Սա պետք է քննարկել վերին ստամոքս-աղիքային հիվանդություններին և ՈՍՀԲԴ-ներին կիրառման դեպքերում:

Ստերոիդ-կախյալ ությունը բնորոշվում է համակարգային ստերոիդային բուժման նկատմամբ սկզբնական կլինիկական պատասխանով, բայց ստերոիդ-անկախ կլինիկական ռեմիսիայի հասնելու և/կամ այն պահպանելու անհնարինություն: 1 տարվա հսկողություն ընթացքում ստերոիդ-կախյալ ությունը հայտնաբերվել է ախտորոշման պահից կորտիկոստերոիդներ ստացող ԽԿ-ով երեխաների 45%-ի մոտ, ինչն ավելի բարձր է մեծահասակների համեմատ[7,97]: Ստերոիդ-կախյալ ությունից խուսափելու նազմավարություններն ընդգրկում են 5-ԱՍԹ օպտիմիզացիա, աղյուստ թերապիա հոգնաներով, թիոպուրինների կամ ինֆլիքսիմաբի ավելացման հարցի քննարկում: Պետք է վստահ լինել թերապիայի ճիշտ իրականացման մեջ, հատկապես դեռահասների շրջանում: Կոլեկտոմիայի հարցը պետք է քննարկվի այն դեպքում, երբ բուժական նազմավարություններն ի վիճակի չեն լուծելու ստերոիդ-կախյալ ության խնդիրը:

BDP տեղային ազդեցության նոր կորտիկոստերոիդ է: ԽԿ-ով մեծահասակների մոտ ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտությունները ցույց են տվել նրա էֆեկտիվություն ինչպես օռալ, այնպես էլ տեղային կիրառման դեպքում[102-104]: Մանկաբուժական մի հետազոտություն ցույց է տվել, որ 5մգ/օր BDP ստացող 15 երեխաների մոտ 122 արթյուն ռեմիսիայի %-ը 80% է, ի տարբերություն 5-ԱՍԹ ստացող 15 երեխաների, որոնց մոտ 33% է (59): Կան նախնական տվյալներ այն մասին, որ ակտիվ ձախակողմյան կոլիտ ունեցող մեծահասակների մոտ դիտվում է կլինիկական բարելավում բուդեոնիդի ընդլայնված-ձեռք առնման դեղածխով բուժման ֆոնի վրա, բայց մանկաբուժական տվյալները բացակայում են [105]:

Հակաբիոտիկներ և պրոբիոտիկներ

15. ԽԿ հիվանդ երեխաների շրջանում չկան բավարար սպացույցներ, որոնք խորհուրդ կտան հակաբիոտիկների կամ պրոբիոտիկների ռոտին կիրառումը ամբուլատոր բուժման ընթացքում՝ ռեմիսիայի ինդուկցիան կամ պահպանման պատակով [EL5, RGD; մեծահասակներ EL2b, RGB]:

16. Այնուամենայնիվ, պրոբիոտիկները հարցը կարող է քննարկվել թեթև ծանրություն ԽԿ ունեցող այն երեխաների մոտ, ովքեր ունեն 5-ԱՍԹ անտանելիություն կամ որպես սոյուզանային թերապիա թեթև ռեզիդուալ ակտիվություն ունեցողների մոտ՝ անկախ հիմնական բուժումից [EL1b, RG B; մեծահասակներ EL1b, GR A]:

Գործնական կետեր

1. ԽԿ երեխաների և մեծահասակների մոտ պրոբիոտիկների արդյունավետությունը վերաբերյալ իրականացված հետազոտությունները ներկայացված են VSL#3 (աղ.3 ամենօրյա դոզավորման համար) և Escherichia coli Nissle-ի համար:
2. Պրոբիոտիկները պետք է զգուշությամբ կիրառվեն ծանր իմունոկոմպրեսիայով հիվանդների մոտ և ներերակային կաթետր ունեցողների մոտ, քանի որ կան հրապարակումներ սեպսիսի մասին: Որովայնի փքվածությունը, մեթերոիզմը և սրտխառնոցը կարող են կասկած լինել VSL#3-ի հետ:

ԽԿ երեխաների մոտ ռեմիսիայի ինդուկցիան կամ պահպանման նպատակով հավելյալ հակաբիոտիկների կիրառման վերաբերյալ չկան վերահսկվող հետազոտություններ, բայց մեծահասակների շրջանում որոշ փոքրածավալ հետազոտությունները թույլ են տալիս ենթադրել որոշակի օգուտ տարբեր սխեմաներով: Օռալ տրամիցինը [107,108], օռալ ռիֆաքսիմինը [109] և օռալ ամոքսիցիլինի, մետրոնիդազոլի ու տետրացիկլինի կոմբինացիան սխեման [110] ԽԿ մեծահասակների մոտ ամբուլատոր պայմաններում ռեմիսիայի բարեհաջող ինդուկցիան համար ունի

հավելյալ է ֆեկտ: Թեթևից ծանր ընթացքի ԽԿ-ով մեծահասակներին մոտ ցիպրոֆլոքսացինը (<14օր) չի նպաստում նեմիտիային [111], բայց միջինից մինչև ծանր ընթացքով հիվանդներին մոտ 6-ամսյա բուժումը թվում է բարենպաստ նեմիտիայի պահպանման նպատակով [112]: Համաձայն մի փոքրածավալ ներդրումային հետազոտության, որն ընդգրկում էր 11 երեխա՝ ուֆալոպրոլիմինը բարձրացնում է նեմիտիայի % [113]:

Աղյուսակ . 2

Պրեդնիզոնի հանման սխեմա(թվերը մատնանշում են օրեկան միլիգրամները)										
Շաբաթ 1	Շաբ. 2	Շաբ. 3	Շաբ. 4	Շաբ. 5	Շաբ. 6	Շաբ. 7	Շաբ. 8	Շաբ. 9	Շաբ. 10	Շաբ. 11
60*	50	40	35	30	25	20	15	10	5	0
50*	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
45*	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
40	40	30	30	25	25	20	15	10	5	0
35	35	30	30	25	20	15	15	10	5	0
30	30	30	25	20	15	15	10	10	5	0
25	25	25	20	20	15	15	10	5	5	0
20	20	20	15	15	12.5	10	7.5	5	2.5	0
15	15	15	12.5	10	10	7.5	7.5	5	2.5	0

Առաջին 2-3 շաբաթվա ընթացքում՝ սկսել պրեդնիզոնը 1մգ/կգ դոզայով մինչև 40մգ մեկ անգամ օրեկան [* սուր ծանր կուրիտով դուրս գրումից հետո դեղաչափը կարող է լինել ավելի բարձր՝ մինչև 60մգ/օր]: Եթե միջինից ծանր ընթացքի կուրիտով հիվանդներին մոտ չկան շանակալի կլինիկական բարելավում (այսինքն նվազում PUCAI <20 միավոր) 7-14 օրվա ընթացքում կամ նկատվում է բարձրացում PUCAI \geq 20 միավոր ցակացած պահի, ապա պետք է քննարկվի բուժման էսկալացիայի հարցը՝ ստերոիդ-նեֆրակտեր հիվանդության այլ պատճառները բացառելուց հետո:

Առաջին 2-3 շաբաթից հետո՝ PUCAI 15-30 - քննարկել դեղաչափը կայուն պահպանելու հարցը (բուժման կուրսը երկարում է 1 շաբաթով), PUCAI>35-բարձրացնել ստերոիդների դոզան նախորդ 1 կամ 2 մակարդակներին համապատասխան մեկ շաբաթով, ապա սկսել իջեցումն առավել դանդաղ; PUCAI>60 կամ PUCAI բարձրացում առնվազն 20միավորով ցանկացած պահի՝ քննարկել բուժման

էսկալացիայի հարցը: Յանկացած պարագայում պետք է խուսափել ստերոիդ-կախյալ ությունից՝ պահպանողական թերապիայի ժամանակին էսկալացիայի միջոցով:

Մրացման ռիսկն ավելի փոքր է պրեդնիզոնի >20 մգ-ի դեպքում, բայց այդ դեպքում ավելի բարձր է կողմնակի էֆեկտներին ռիսկը: Այսպիսով, հանման պրոցեսը պետք է սսվի վաղ, սկզբնական շրջանում մեծ ընդմիջումներով, իսկ ցածր դոզաների դեպքում՝ ավելի փոքր ընդմիջումներով: Առանձին դեպքերում յուրաքանչյուր էտապը կարող է կրճատվել 7-ից մինչև 5օր: Ավելի ցածր դոզաների դեպքում մեկօրյա ընդմիջումներով սխեման կարող է նվազեցնել կողմնակի էֆեկտներին ռիսկը: Մակերիկամային անբավարարության հարցը պետք է քննարկվի անգամ ստերոիդների հանումից մի քանի ամիս անց:

Ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտությունների վերջին վերանայումը ցույց տվեց ԽԿ մեծահասակների մոտ հակաբիոտիկների ընդհանուր բարենպաստ ազդեցությունը ռեմիսիայի ինդուկցիայի նպատակով (114): 9 այդպիսի հետազոտություններ, որոնք ընդգրկում էին ակտիվ ԽԿ-ով 662 հիվանդ (որոնցից 2-ը սուր ծանր վիճակում էին), հայտնաբերեցին ստատիստիկորեն նշանակալի առավելություն ռեմիսիայի ինդուկցիայի նպատակով հակաբիոտիկների կիրառման դեպքում [RR 0.64; 95% CI 0.43–0.96], այնուամենայնիվ այս հետազոտությունը համարվեց սխալ, իսկ մինչ այդ հակաբիոտիկների լայն բազմազանությունը կիրառվեց: Մանկաբուժական

հետազոտություններն անհրաժեշտ են ԽԿ-ով երեխաների մոտ հակաբիոտիկների պոտենցիալ առավելությունները հայտնաբերելու նպատակով, եթե իհարկե դրանք կան՝ նախքան դրանց կիրառումը կարող է հանձնարարվելը:

Պրոբիոտիկները գնահատվել են ԽԿ-ի ժամանակ ռեմիսիայի ինդուկցիայի և պահպանման նպատակով: Մեկ մանկաբուժական և 3 մեծահասակների հետազոտություններն չեն հայտնաբերել որևէ նշանակալի տարբերություն ԽԿ ժամանակ ռեմիսիայի պահպանման նպատակով E. Coli Nissle 1917-ի և մեսալազինի կիրառման [10,115]:

Չնայած մեծահասակների ECCO ուղեցույցները պնդում են, որ այս

պրոբիոտիկը կարող է լինել 5-ԱՄԱ-ի կենսունակ այլընտրանք թեթևից միջին ծանրությամբ ԽԿ-ի դեպքում նեմիսիայի պահպանման համար [10], Կոհրեյնյան վերանայումն ընդգծեց այս հետազոտությունները հիմնական մեթոդական ասիմանափակումները, ինչն էլ թույլ չի տալիս ցանկացած եզրակացություններ [116]:

Համաձայն մի քանի քաղաքական հետազոտության՝ նեմիսիա ստացվում էր ԽԿ-ով 18 երեխաներից 10-ի մոտ, ովքեր ստանում էին բուժում VSL#3-ով, որը համակցվում էր 5-ԱՄԱ, ցածր դոզայով կոբտիկոստերոիդների կամ իմունոմոդուլյատորների հետ [117]: ԽԿ-ի նեմիսիայի ինդուկցիան համար VSL#3-ի առավելությունը ցույց տվող հետազոտությունները հիմնված են մեծահասակների զրականություն տվյալների վրա [117-120]:

Աղյուսակ . 3

Մանկաբուժական VSL#3 դոզավորումն արտադրելի և այլոց (106)		
Տարիք, տ.	Քաշ, կգ	Օրական դոզա, բակտերիա/օր
4-6	17-23	450 բիլիոն [1սաշե]
7-9	24-33	900 բիլիոն [2սաշե]
11-14	34-53	1350 բիլիոն [3սաշե]
15-17	54-66	1800 բիլիոն [4սաշե]

Այլ փոքրածավալ հետազոտություններում առաջարկվեցին բազմապիսի պրոբիոտիկներ նեմիսիայի ինդուկցիան պատակով արդյունավետ լինելու համար [Saccharomyces boulardii [121], Bifidobacterium longum plus the prebiotic Synergy [122], և B. breve, B bifidum plus, Lactobacillus acidophilus [123]] և նեմիսիայի պահպանման համար [Lactobacillus GG [124], և Probio-TecAB-25 (125)]: Վերջերս մի մանկաբուժական հետազոտություն ցույց տվեց, որ Lactobacillus reuteri-ով նեկտալ հոգնաները գերազանցում են պլացեբոյին ԽԿ ժամանակ մեսալային ինդուկցիան նեմիսիայի պահպանման համար [126]:

Իմունոմոդուլյատորներ

17. Թիոպուրինները (ազաթիոպրին կամ մերկապտոպուրին) ցուցված են նեմիսիայի պահպանման համար այն երեխաների մոտ, ովքեր ունեն 5-ԱՄԹ անտանելիություն կամ տալիս են հաճախակի նեցիդիվներ (տարեկան 2-3 անգամ) կամ ստերոիդ-կախյալ

հիվանդության դեպքում՝ չնայած բուժման համար 5-ԱՄԹ մաքսիմալ կիրառմանը [EL3b, RG C; մեծահասակներ EL1b, RG B]; թիոպուրիններն արդյունավետ չեն նեմիսիայի ինդուկցիան համար [EL3b, RG C]:

18. Թիոպուրինները ցուցված են որպես պահպանողական բուժում սուր ծանր ընթացքով կոլիտի դեպքում ստերոիդներով նեմիսիայի ինդուկցիոն միջ հետո, քանի որ հիվանդության ագրեսիվ ընթացքի հավանականությունն իհարկե բարձր է [EL4, RG C; adults: EL2b, RG B]; այնուամենայնիվ 5-ԱՄԹ պահպանողական մոնոթերապիայի հարցը կարող է քննարկվել 5-ԱՄԹ չօգտագործած այն երեխաների մոտ, ովքեր ունեն սուր, ծանր կոլիտ, որն արագ արձագանքում է ստերոիդներին [EL5, RG D]:

19. Ցիկլոսպորինը կամ տակրոլիմուսը, որով սկսվել է սուր ծանր ընթացքի կոլիտի դրվագի բուժումը պետք է դադարեցվի 4 ամիսանոց՝ անցնելով թիոպուրինների [EL4, RG C]:

20. Ներկայումս հասանելի ապացույցները բավարար չեն երեխաների ԽԿ բուժման համար մեթոտրեքսատի կիրառումը խորհուրդ տալու համար [EL5, RG D; մեծահասակներ EL4, RG C]:

Գործնական կետեր

1. Թիոպուրինների թերապևտիկ էֆեկտը կարող է ստացվել բուժումը սկսելուց 10-14 շաբաթանոց:
2. Դեղաչափը կարող է ճշգրտվել մոտ 2.5մգ/կգ ազաթիոպրինի դեպքում կամ է 1-1.5մգ/կգ մերկապտոպուրինի դեպքում, օրական միանգամյա դոզավորմամբ:
3. Հնարավորության դեպքում թիոպուրին մեթիլտրանսֆերազի գենոտիպի կամ ֆենոտիպի (ակտիվություն) որոշումը խորհուրդ է տրվում հայտնաբերելու համար այն հիվանդներին, ովքեր ունեն վաղ շրջանում խորը միելոսուպրեսիա առաջացնելու առավել բարձր ռիսկ: Դեղաչափը պետք է նվազեցվի հետերոզիգոտ կամ ցածր ակտիվություն ունեցող հիվանդների շրջանում: Թիոպուրինները

չ պե տք է օգ տագ ու ծ վե ն այ ն եր ե խան եր ի շ ր ջ ան ու մ , ո վ ք եր հ ո մ ո գ ի գ ո ս ե ն թ ի ո պ ու ր ի ն մ ե թ ի լ տր ան ս ֆ եր ա գ ի պ ո լ ի մ ո թ ֆ ի գ մ ն եր ի ն կ ատ մ ամ ք կ ամ ու ն ե ն ակ տ ի վ ու թ յ ան խ ի ս ս ց ա ծ ր մ ակ ա ր դ ակ : Մ ի ե լ ո ս ու պր ե ս ի ան կ ա ր ո ղ է ի հ ա յ տ գ ալ ն ու յ ն ի ս կ թ ի ո պ ու ր ի ն մ ե թ ի լ տր ան ս ֆ եր ա գ ի ն ո թ մ ալ ակ տ ի վ ու թ յ ան պ ա յ մ ան ն եր ու մ , ու ս տ ի ա ր յ ան ը ն դ հ ան ու ր ք ն ն ու թ յ ան ն լ յ ա ր դ ա յ ի ն թ ե ս տ եր ի կ ան ո ն ա վ ո թ մ ո ն ի տ ո թ ի ն գ ը ց ու ց վ ա ծ է ք ո լ ո թ դ ե պ ք եր ու մ :

4. Թ ի ո պ ու ր ի ն ն եր ը պ ե տք է դ ա դ ա ր ե ց վ ե ն կ լ ի ն ի կ ո թ ե ն ն շ ան ակ ալ ի ի մ ու ն ո ս ու պր ե ս ի ա յ ի կ ամ պ ան կ ր ե ա տ ի տ ի դ ե պ ք եր ու մ : Լ ե յ կ ո պ ե ն ի ա յ ի ց հ ե տ ո թ ի ո պ ու ր ի ն ն եր ի վ եր ան եր մ ու ծ ու մ ը ա ո ա վ ե լ ց ա ծ ր դ ե դ ա չ ա ի ո վ կ ա ր ո ղ է ք ն ն ա ր կ վ ե լ ո ի ս կ եր ի ն ա ո ա վ ե լ ու թ յ ու ն ն եր ի մ ան ր ամ ա ս ն գ ն ա հ ա տ ու մ ի ց ն թ ի ո պ ու ր ի ն մ ե թ ի լ տր ան ս ֆ եր ա գ ի գ ե ն ո տ ի պ ի /ակ տ ի վ ու թ յ ան ու հ ա ջ ո թ դ ո ղ մ ե տ ա ք ո լ ի տ ն եր ի ո թ ո շ ու մ ի ց հ ե տ ո : Ա գ ա թ ի ո պ թ ի ն ի ց ան ց ու մ ը մ եր կ ա պ տ ո պ ու ր ի ն ի ն հ ակ ա ո ակ ը կ ա ր ո ղ է լ ի ն ե լ հ ա ջ ո ղ վ ա ծ ս ու ր գ թ ի պ ան մ ան ն ս տ ամ ո ք ս - ա ղ ի ք ա յ ի ն կ ո ղ մ ն ակ ի է ֆ ե կ տ ն եր ի դ ե պ ք ու մ :

5. Թ ի ո պ ու ր ի ն ն եր ի մ ե տ ա ք ո լ ի տ ն եր ի ո թ ո շ ու մ ը (օ թ . 6-մ ե թ ի լ մ եր կ ա պ տ ո պ ու ր ի ն ն 6-թ ի ո գ ու ան ի ն) կ ա ր ո ղ է օ գ տ ակ ա ր լ ի ն ե լ ք ու ժ մ ան ո չ է ֆ ե կ տ ի վ լ ի ն ե լ ու դ ե պ ք ու մ , ի ն չ ը թ ու յ լ կ տ ա գ ն ա հ ա տ ե լ ք ու ժ մ ան հ ամ ա պ ա տ ա ս խ ան ու թ յ ու ն ն ու հ ն ա ր ա վ ո թ տ ո ք ս ի կ ու թ յ ան ք ն ու յ թ ը (օ թ . լ ե յ կ ո պ ե ն ի ա կ ամ լ յ ա ր դ ա յ ի ն ֆ եր մ ե ն տ ն եր ի ք ա ր ձ ր ա ց ու մ) :

6. Թ ի ո պ ու ր ի ն ն եր ի ն եր մ ու ծ ու մ ի ց հ ե տ ո 5-ԱՍԹ 5-ԱՍՍ շ ա ր ու ն ակ ու մ ն ու ն ի ո թ ո շ ա ո ա վ ե լ ու թ յ ու ն ն եր , ք ա յ ց ա պ ա ց ու յ ց ն եր ը ք ա վ ա ր ա ր չ ե ն ա յ ն հ ս տ ակ հ ան ձ ն ա ր ա ր ե լ ու հ ամ ա ր :

7. Օ ո ալ տ ակ ր ո լ ի մ ու ս ը [FK506] կ ա ր ո ղ է օ գ տ ա գ ո թ ծ վ ե լ ամ ք ու լ ա տ ո ր պ ա յ մ ան ն եր ու մ ԽԿ-ո վ մ ի ա յ ն ո թ ո շ ակ ի ը ն տր վ ա ծ եր ե խ ան եր ի մ ո տ ո թ պ ե ս կ ամ ու ր ջ դ ե պ ի թ ի ո պ ու ր ի ն ն եր :

8. ԽԿ հ ի վ ան դ ն եր ի մ ո տ մ ե թ ո տր ե ք ս ա տ ի կ ի ր ա ո ու մ ը պ ե տք է ք ն ն ա ր կ վ ի մ ի ա յ ն ե գ ակ ի դ ե պ ք եր ու մ , եր ք թ ի ո պ ու ր ի ն ն եր ի հ ան դ ե պ ա ա տ ա ս խ ան ը ք ա ց ակ ա յ ու մ է կ ամ կ ա ան տ ան ե լ ի ու թ յ ու ն ն ա յ լ ը ն տր ան ք ա յ ի ն տ ա ր ք եր ակ ն եր ը հ ա ս ան ե լ ի չ ե ն :

9. Պրոֆիլակտիկ պատվաստումները կարգավիճակը պետք է գնահատել բոլոր երեխաների մոտ: Պետք է կենդանի վակցինաներով իմունիզացիան իրականացնել իմունոսուպրեսիվ բուժումը սկսելուց >6 շաբաթ առաջ, բայց իմունիզացիան չպետք է հետաձգի հիվանդության վերահսկման համար անհրաժեշտ դեղորայքի ներմուծումը:

ԽԿ 133 երեխա ընդգրկող մի պրոսպեկտիվ ռեեստր հրապարակեց 1-տարյա ստերոիդ-անկախ ռեմիսիայի տվյալներ 49% դեպքերում՝ անկախ այն հանգամանքից արդյոք թիոպուրինները ներմուծվել են հիվանդության սկզբում թե ոչ [130]: Երեխաների այլ ռեստրոսպեկտիվ հետազոտություններ հաստատեցին թիոպուրինները առավել ութնուներեմիսիայի պահպանման և ստերոիդային խնայման համար [131-133], ընդ որում թիոպուրինները կայուն մակարդակի հասնելու միջին ժամանակը 55 օր էր [134]: Համակարգային մի վերանայում, որն ընդգրկում էր մեծահասակների 2 ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտություններ ակտիվ կոլիտում երկու 130 հիվանդների շրջանում, ցույց տվեց, որ թիոպուրինները չունեն վիջակազրական նշանակալի առավել ութնուներեմիսիայի ինդուցման համար [129]:

2 փոքրածավալ ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտություններ փաստեցին ազաթիոպրինի առավել ութնու 5-ԱՍԱ նկատմամբ ԽԿ ժամանակ ռեմիսիայի պահպանման տեսանկյունից: Առաջին դեպքում Արդիզոնեն և այլոք [135] ընդգրկեցին ԽԿ-ով ստերոիդ-կախյալ 72 մեծահասակների, ովքեր ստանում էին ազաթիոպրին 2մգ կգ⁻¹ օր⁻¹ կամ 5-ԱՍԱ 3.2գ/օր, ընդ որում պրեդնիզոնը դադարեցվել էր >8շաբաթ առաջ: Կլինիկական և էնդոսկոպիկ ռեմիսիա 6ամսվա ընթացքում դիտվեց ազաթիոպրին ստացողների խմբում 53% դեպքում, իսկ 5-ԱՍԱ ստացողների խմբում՝ 19% դեպքում: Երկրորդ հետազոտությունում ԽԿ-ով 34 մեծահասակ հիվանդներ ռանդոմիզացվել էին ստանալու 1.5 մգ/կգ մերկապտոպուրին [n/415], 15 մգ մեթոտրեքսատ [n/412] կամ 3 գ/օր 5-ԱՍԱ [n/48] [136]: Կայուն ռեմիսիայի հաճախականությունը 30, 48 և 106 շաբաթներում մերկապտոպուրին ստացող խմբում համապատասխանաբար 79%, 64% և

50% էր, իսկ 5-ԱՍԹ ստացողներին խմբում՝ 25%, 0% և 0%: Այնուամենայնիվ, հաշվի առնելով նեմիսիայի պահպանման նպատակով ամիսնուսուկիցիլատներին էֆեկտիվությունն ու անվտանգությունը՝ թիոպուրինները պետք է նեղերվացվեն այն հիվանդներին համար, ովքեր ունեն 5-ԱՍԹ 5-ԱՍԱ անտանելիությունն և սուր ծանր կոլիտի էպիզոդ ունեցած երեխաներին համար, քանի որ նրանց մոտ քարձր է հիվանդության առավել ազդեցիվ ընթացքի ռիսկը:

ԽԿ70 մեծահասակ հիվանդներին շրջանում իրականացված մի պլացեբո-վերահսկվող հետազոտություն ցույց տվեց, որ 1.5գ/օր օլսալազինի ավելացումը չունի առավելություն 2-ամյա նեմիսիայի պահպանման տեսանկյունից 2.2մգ կգ⁻¹օր⁻¹ ազաթիոպրինի համեմատ, ընդ որում կային ավելի շատ կողմնակի էֆեկտներ և անհամապատասխանություն 5-ԱՍԹ ստացած խմբում [137], սակայն դեղաչափը փոքր էր և օլսալազինը կարող է ունենալ ավելի շատ կողմնակի էֆեկտներ ու պակաս էֆեկտիվություն 5-ԱՍԹ այլ սխեմաների համեմատ [57]: Հնարավոր չէ հստակ նշել արդյոք կա հավելյալ առավելություն 5-ԱՍԹ թիոպուրինի հետ զուգակցումից, բայց դա այնքան էլ անտրամաբանաան չէ՝ հաշվի առնելով 5-ԱՍԹ հիանալի անվտանգությունը և քարձր էֆեկտիվությունը ԽԿ դեպքում, այդ թվում քաղցկեղի պրոֆիլակտիկան: Կլինիցիստերը պետք է իմանան, որ 5-ԱՍԹ կարող է մասնակիորեն ընկճել թիոպուրին մեթիլտրանսֆերազի ակտիվությունը, հետևաբար քարձրացնել 6-թիոզոլանինի մակարդակը [138,139]: Ամենօրյա հաբերի քանակի մեծացումը նվազեցնում է բուժման համապատասխանությունը:

Ադիների բորբոքային հիվանդություններով 107 երեխա ընդգրկող [որոնցից 30-ն ունեին ԽԿ] մի նեոտրոսպեկտիվ հետազոտություն ցույց տվեց դադարեցման քարձր %՝ 30% ազաթիոպրինի 3մգ կգ⁻¹ օր⁻¹ դեղաչափով կիրառման դեպքում, ընդ որում գլխավոր պատճառը կողմնակի ազդեցություններն էին [140]: Մեկ այլ հետազոտությունում բուժումը դադարեցվել է կողմնակի ազդեցություններին պատճառով 95 բուժված երեխաներից 17 [18%]-ի մոտ [141]: Դեղաչափ-անկախ կողմնակի

է ֆեկտներն ընդգրկում են տենդ, պանկրեատիտ, ցան, արթրալգիաներ, սրտխառնոց, փսխում, և ուրիշ: Դոզա-կախ ալտրասունային ռադիոակտիվ ռեզոնանսային պատկերավորման ընդգրկում են լեյկոպենիա, թրոմբոցիտոպենիա, ինֆեկցիաներ և հեպատիտ[142]: Պանկրեատիտն ամենատարածված գերզգայունությամբ նշանակալի է, որը հանդիպում է 3-4% մեծահասակների և երեխաների շրջանում, և գրեթե միշտի հայտ է գալիս բուժման առաջին շաբաթների ընթացքում: Իմունոսուպրեսիայով մեծահասակների [143,144] և երեխաների [145,146] հիմնական ռիսկի գործոնն ինֆեկցիաներն են, չնայած ծանր ինֆեկցիաները հազվադեպ են հանդիպում: Ախտորոշման ժամանակ մանկաբույժները պետք է կենտրոնանան իմունիդեֆիցիտի վրա, հրապարակվել են ադիների բորբոքային հիվանդություններում նեյտրոֆիլների շրջանում ինֆեկցիաների կանխարգելման նշանակությունը [147]: Իմունոսուպրեսիվ թերապիան սկսելուց հետո պետք է ներմուծվեն ինակտիվացված պատվաստանյութեր, այդ թվում ամենամյա գրիպի, պոլիոմիելիտի և HPV վակցինաները: Ի վերջո, թիոպուրինները քաղցրահամ են ոչ չնշխարհային լիմֆոցիտառացման ռիսկի միջինում 4 անգամ [148], բայց այդ ռիսկն ավելի ցածր է երիտասարդ տարիքում, մոտավորապես տարեկան 10000 հիվանդից 4.4-ի մոտ [149]: Որպես հակադրություն, հազվադեպ հանդիպող բաց նյութան մահացու լյարդափայծաղային Դ-բջջային լիմֆոման հայտնաբերվում է առավել երիտասարդ տարիքում կամ ԱԲՀ նեյտրոֆիլիկոնախտի մոտ, որոնց մոտ 50%-ը ստանում է բուժում միայն թիոպուրինով, իսկ մյուս 50%-ը՝ թիոպուրինի և հակա-ՈւՆԳ զուգակցում (2010-ի վերջում նկարագրված են 40 ԱԲՀ-ով դեպքեր): Կոտլյարը և այլոք [150] հաշվարկեցին 35 տարեկանից փոքր տղամարդկանց մոտ ալտրասունային ներազդանքային առաջացման ռիսկերը, որը կազմում էր թիոպուրին ստացողների մոտ՝ 1 դեպք 7404-ից և թիոպուրինների ու հակա-ՈւՆԳ զուգակցման դեպքում՝ 1 դեպք 3534-ից:

Մանկաբուժական և մեծահասակների հետազոտությունները մասնակցությունը մի մեծա-անալիզում է արյան մեջ 6-թիոգուանինի և ռեմիսիայի պահպանման միջև առկա կապի

մասին [151]: Թիոպուրին մեթիլտրանսֆերազի գենի մուտացիաները ազդում են թիոպուրինների ֆարմակոդինամիկայի վրա, բայց որոշ հետազոտություններ չկարողացան հայտնաբերել թիոպուրին մեթիլտրանսֆերազի գենոտիպավորման առավել ությունները [152]: Մետաբոլիտների մոնիտորինգը թույլ է տալիս հայտնաբերել բուժմանը կայուն հիվանդներին և օպտիմալացնել դեղաչափը, չնայած գոյություն ունեն լայն միջանհատական փոփոխություններ, ինչը դժվարացնում է միանգամայն թերապևտիկ պատուհանի որոշումը [153]: Ալլոպուրինոլի միածամանակյա կիրառումը ազաթիոպրինի դեղաչափի նվազեցմամբ կարող է հանդիսանալ իրական թերապևտիկ տարբերակ թիոպուրին մեթիլտրանսֆերազի գերակտիվության դեպքերում, ինչը հանգեցնում է 6-մեթիլմերկապտոպուրինի բարձր և 6-թիոգուանին ցածր մակարդակի [154,155]:

ԽԿ դեպքում մեթոտրեքսատի վերաբերյալ հետազոտությունները քիչ են և ունեն հակասական արդյունքներ: Մեծահասակների երկու հետազոտություններում օռալ մեթոտրեքսատը 12.5 [156] և 15մգ/2 արաթ [157] դեղաչափով էֆեկտիվ չէր ԽԿ դեպքում ռեմիսիայի ինդուկցիան և պահպանման տեսանկյունից՝ համեմատաբար պարզ էր: Մանկաբուժական սուր, ծանր ընթացքով կոլիտի դեպքում կարծես թե օռալ տակրոլիմուսը հասել է կարճաժամկետ հաջողության [այսինքն՝ խուսափում կոլեկտոմիայից] 60-80% սահմաններում [159]: Սուր, ծանր կոլիտ չունեցող երեխայի մոտամբուլատոր պայմաններում տակրոլիմուսի բերանացի ընդունումը կարծես թե ստերոիդ-խնայող արդյունք ունի ստերոիդ-կախյալության դեպքերում [160], բայց անհրաժեշտ են ավելի մեծ թվով հետազոտություններ: Որպես կանոն, օռալ տակրոլիմուսը կիրառվում է որպես կամուրջ դեպի թիոպուրինային թերապիա, հաշվի առնելով իր ազդեցության վաղ սկիզբը, և դադարեցվում է 3-5 ամիս անց՝ կողմնակի էֆեկտների նվազեցման նպատակով (161):

Բիոլոգիական ազեներներ

21. Ինֆլիքսիվաբով բուժումը պետք է քննարկվի պերսոնալ տեխնիկական կամ ստերոիդ-կախյալ ԽԿ դեպքում, որը չի վերահսկվում 5-ԱՍԹ և թիոպուրիններով [EL1b, RG B; մեծահասակներ EL1b, RG B]:

22. Ինֆլիքսիվաբի կիրառումը կարող է քննարկվել ստերոիդ-կախյալ /ոեֆրակտեր/ (օռալ կամ ներերակային) հիվանդության դեպքում: Եթե ինֆլիքսիվաբը սկսվել է սուր դրվագի ժամանակ թիոպուրին չստացած հիվանդի մոտ, ապա այն կարող է ծառայել որպես կամուրջ դեպի թիոպուրիններ: Այդ պարագայում ինֆլիքսիվաբը կարող է դադարեցվել 4-8 ամսվա ընթացքում [EL4, RG C; մեծահասակներ EL1b, RG B]:

23. Ադալիմումաբը պետք է կիրառվի միայն այն հիվանդներին շրջանում, ովքեր չեն պատասխանում ինֆլիքսիվաբին կամ ունենան տանելի ինդիկացիոն [EL4, RG C; մեծահասակներ EL1b, RG B]:

Գործնական կետեր

1. Ներկայումս ինֆլիքսիվաբը առաջին գծի բիոլոգիական ազնոտ է մանկական ԽԿ դեպքում և պետք է նշանակվի 5մգ/կգ դեղաչափով (3 ինդուկցիոն դեղաչափեր >6 շաբաթ, որին կհետևի 5մգ/կգ յուրաքանչյուր 8 շաբաթը մեկ՝ ոեմիսիայի պահպանման նպատակով), հնարավոր է դեղաչափի անհատականացման անհրաժեշտությոն:

2. Ինֆլիքսիվաբի մակարդակի և նրան կատարվող հակամարմինների որոշումը կարող է օպտիմալացնել բուժումը՝ ոեմիսիայի պահպանման բացակայության դեպքում: Եթե նրա մակարդակը ցածր է և չկան հակամարմիններ, ապա կարող էլինել դեղաչափի բարձրացման անհրաժեշտությոն: Ինֆլիքսիվաբի մակարդակի որոշման անհնարինությունը և նրան կատարվող հակամարմինների առկայությունը կարող են վկայել պատասխանի բացակայության մասին և հնարավոր է դեղաչափի բարձրացման կամ այլ դեղորայքի միացման անհրաժեշտությոն: Ինֆլիքսիվաբի նորմալ մակարդակը ենթադրում է պատասխանի առջնային

բացակայություն կամ սիմպտոմներ չկան պատճառ հանդիսացող այլ ընտրանքային ախտորոշման առկայություն մասին (ինչպես նշվեց վերևում):

3. Ելնելով մեծահասակների գրասնունից և մանկաբուժական դեպքերի սերիաներից՝ ադալիմումաբը պետք է սկսել 100 մգ/մ² մինչև 160 մգ, որին 2 շաբաթանոց պետք է հաջորդի 50 մգ/մ² մինչև 80 մգ, ապա 25 մգ/մ² մինչև 40 մգ յուրաքանչյուր հաջորդ շաբաթ, հնարավոր է դեղաչափի անհատականացման հրաժեշտություն:

4. Չկան բավարար սպացույցներ, որոնք կաջակցեն ինֆլիքսիմաբի կոմբինացված կիրառումը թիոպուրինների հետ ԽԿ-ով այն երեխաների մոտ, ովքեր չեն ենթարկվում թիոպուրիններով բուժմանը: Այնուամենայնիվ, որոշ մանկական գաստրոէնտերոլոգներ կողմից բինոլոգիական ազենոներն օգտագործվում են թիոպուրինների հետ կոմբինացված, առավել բուժման առաջին 4-8 ամիսների ընթացքում, անգամ եթե երեխան չի պատասխանում թիոպուրիններով բուժմանը: Պետք է լիարժեք բացատրվի սպահովության հավասարակշռությունն ի համեմատ կոմբինացված բուժման առավելությունների:

5. Անհայտ է արդյոք 5-ԱՄԹ ունի առավելություններ բինոլոգիական ազենոնների հետ կոմբինացման դեպքում, բայց նրան շանակումը տրամաբանորեն արդարացված է՝ հաշվի առնելով պոտենցիալ առավելությունները [այդ թվում քաղցկեղի քիմիոթերապիայի ակտիվացում] և բարձր մակարդակի սպահովությունը:

Մեծահասակների հետագոտությունները վրա հիմնված Կոհրեյնյան վերանայումը եկավ այն եզրահանգման, որ ինֆլիքսիմաբն էֆեկտիվ է կլինիկական ռեմիսիայի ինդուկցիայի նպատակով՝ նպաստելով լորձաթաղանթների վերականգնմանը, և նվազեցնում է կոլեկտոմիայի անհրաժեշտությունն ակտիվ ԽԿ հիվանդների մոտ, ովքեր չեն պատասխանել սովորական բուժմանը [162]: Հիմնվելով ռանդոմիզացված, կրկնակի կուր, պլացեբո-վերահսկվող ACT-1 և ACT-2 հետագոտությունների վրա՝ ինֆլիքսիմաբը թվում է էֆեկտիվ միջինից ծանր ընթացքի ԽԿ մեծահասակ ամբուլատոր հիվանդների շրջանում ռեմիսիայի

ինդուկցիան և պահպանման նպատակով [163]: Մանկաբուժական T 72
ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտությունում ստացվել են
համեմատելի տվյալներ [164]: Միջինից մինչև ծանր ընթացքով ԽԿ
ամբուլատոր 45 երեխաներից 60-ը [75%][բացառությամբ սուր ծանր
կոնիտով հոսպիտալացված երեխաներին], ովքեր պատասխանել են
ստանդարտ 5մգ/կգ 3 ինդուկցիոն դեղաչափով բուժման սխեմային,
ռանդոմիզացվեցին, որպեսզի շարունակեն ինֆլիքսիմաբի
ընդունումը 5մգ/կգ դեղաչափով յուրաքանչյուր 8 կամ 12 շաբաթը
մեկ անգամ: Երկու խմբերում 45 երեխաներից 20-ի մոտ [44%], ովքեր
կորցրին պատասխանը 54-շաբաթյա հսկողության ընթացքում,
դեղաչափը փոխարձակվեց մինչև 10մգ/կգ, քայքայու դեպքերը
դիտարկվեցին որպես բուժման անհաջողություն և առաջնային
վերլուծության ժամանակ: Կլինիկական [PUCAI<10 միավոր] և
լորձաթաղանթի լիարժեք վերականգնման %-ը [Մայրի էնդոսկոպիկ
ենթամիավորը 0] երկուսն էլ կազմում էին 33% 8-րդ շաբաթում,
կլինիկական ռեմիսիայի %-ը 8-րդ շաբաթում ի համեմատ 12 շաբաթի
կազմում էր 8/20 [40%] ի համեմատ 4/21 [19%] 30-րդ շաբաթում, և 8/21
[38%] ի տարբերություն 4/22 [18%] 54-րդ շաբաթում:

Գոյություն ունեն այլ մակարդակի 2 մանկաբուժական
սպացույցներ, որոնք աչակցում են ինֆլիքսիմաբի կիրառմանը ԽԿ
բուժմանը մանկաբուժական պրակտիկայում: Սուր ծանր կոնիտով
126 երեխա ընդգրկող 6 հետազոտությունների մետա-անալիզը
ցույց տվեց, որ ինֆլիքսիմաբի երկարաժամկետ կիրառման
հաջողության ցուցանիշը 64% է [159]: Հյուսիս-ամերիկյան
ռեգիստրում գրանցված ԽԿ երեխաներից 53-ի մոտ, որոնք բուժվել
էին ինֆլիքսիմաբով 44% ունեւր ծանր կոնիտով, գրանցվել է
կորտիկոստերոիդ-անկախ ռեմիսիա բուժման 12 և 24-րդ
ամիսներում համապատասխանաբար 38% և 21% դեպքերում [165]:
Կոլեկտոմիայից խուսափելու հավանականությունը 2 տարվա
ընթացքում կազմում է 61%:

Հրապարակվել է մի ռանդոմիզացված կլինիկական
հետազոտություն ԽԿ մեծահասակների մոտ ադալիմումաբով
ռեմիսիայի ինդուկցիան վերաբերյալ [ULTRA 1][166]: Ընդհանուր
առամամբ չափավորից մինչև ծանր ընթացքի ԽԿ390 հակա-TNF չստացած

ամբուլատոր մեծահասակ հիվանդներ, անկախ
կորտիկոստերոիդներով և/կամ հիմունուտարեոններով
բուժմանը, ստացել էին 4-դեղաչափային ինդուկցիոն թերապիա
160/80/40/40 մգ կամ 80/40/40/40 մգ դեղաչափով կամ պլացեբո թերապիա
յուրաքանչյուր 2 արթ ենթամաշկային ճանախարհով: 8-2 արթյա
կլինիկական ռեմիսիայի ցուցանիշը բարձր դեղաչափի ստացածներին
խմբում 19% էր, ցածր դեղաչափի ստացողներին մոտ՝ 10% և 9%
պլացեբո ստացողներին դեպքում [P=0.031]:

Ինչպես Կրոնի հիվանդությամբ մեծահասակների շրջանում
SONIC[168] հետազոտությունը և նրա համարժեքը մեծահասակների
ԽԿ-ի դեպքում, այնպես էլ SUCCESS [169] հետազոտությունը
ներառում էին թիոպուրին չստացած հիվանդներին, որոնց դեպքում
ինֆլիքսիմաբի և ազաթիոպրինի կոմբինացիան իր էֆեկտով
գերազանցում էր ինֆլիքսիմաբով կամ ազաթիոպրինով
մոնոթերապիային:

Կոմբինացված թերապիայի
առավելությունները պետք է համեմատվեն հնարավոր կոմբինացի
էֆեկտների հետ, այդ թվում լիմֆոմայի ռիսկը [ինչպես
քննարկված էր հիմունումոդուլյատորների բաժնում], քանի որ չկան
հստակ ապացույցներ, որոնք կաջակցեն կոմբինացված թերապիայի
կիրառմանը թիոպուրիններով բուժման անհաջողության դեպքում:
Չնայած ուղեկցող հիմունումոդուլյատորները կոմբինացված
կիրառման դեպքում նվազեցնում են ինֆուզիոն ռեակցիաները և
ինֆլիքսիմաբի նկատմամբ հիմունոգենությունը ACCENT 1, ACCENT
2, ACT 1 և ACT 2 հետազոտություններում, այնուամենայնիվ դաշի
բարելավում կլինիկական ելքերը կամ ֆարմակոկինետիկան [170]:
Մանկաբուժական T72 հետազոտությունը հրապարակեց տարբերակիչ
տվյալներ մանկական պրակտիկայում ԽԿ-ի բուժման նպատակով
ինֆլիքսիմաբի կոմբինացված կիրառման անարդյունավետության
վերաբերյալ [164]:

Համաձայն Կրոնի հիվանդությամբ
մեծահասակների մոտ իրականացված մի ռանդոմիզացված
կլինիկական հետազոտության՝ 6-ամսյա կոմբինացված
թերապիայից հետո թիոպուրինների դադարեցումը չէր
նվազեցնում 2-ամյա կլինիկական կամ էնդոսկոպիկ ելքերը [171]:

Նույն կերպով, ԽԿ ունեցող և ինֆլիքսիմաբով բուժում ստացած 52
40

Երեխաների մոտ երկարաժամկետ կոլեկտիվային ցուցանիշը չի տարբերվում մոնոթերապիայի կամ կոմբինացված թերապիայի դեպքում [165]: Թիոպուրին չստացած երեխաների շրջանում ինֆլիքսիմաբը կարող է ծառայել որպես կամրջային ազենոդեպի թիոպուրինները ստերոիդ-նեֆրակտեր հիվանդներին դեպքում, ապա կոմբինացված թերապիան պետք է սկսի 4-8 ամսվա ընթացքում [11]: Մի ամսվա արժեքն հետազոտությունն սովել է սովյալ երկոմբինացված թերապիա ստացող 12 երեխաների շրջանում ինֆլիքսիմաբի քարտեզող հանման վերաբերյալ [12]:

Ժամանակի ընթացքում բուժման հանդեպ պատասխանը կորցնող հիվանդներին շրջանում կարող է լինել դեղաչափի ինտենսիֆիկացման անհրաժեշտություն (ինֆլիքսիմաբի դոզայի քարտեզում մինչև 10մգ/կգ կամ դոզաների միջև ինտերվալներին կրճատում մինչև 4-6 շաբաթ)[164,173]: Ինֆլիքսիմաբի կիրառման օպտիմիզացիան կարող է նպաստել դեղորայքի մակարդակի նորոշմանը կամ նրա հանդեպ հակամարմինների չափման հնարավորությունը [174]: Կլինիկական հետազոտություններին մեծ մասը չեն ներկայացրել ապահովություն վերաբերյալ հիմնական հարցերը, բացառությամբ ինֆուզիոն ռեակցիաների և պերզիկ պատասխանների: Այնուամենայնիվ, թիոպուրիններով համակցման դեպքում (ինչպես քննարկվեց վերևում) գրանցվել են դեպքեր ոչ բնորոշ կողմնակի էֆեկտերի, այդ թվում հիմնական ինֆեկցիաներ, դեմիելինիզացիոն հիվանդություններ, մաշկային ցանավորումներ, լիմֆոմա [175]: Համաձայն իմունոմոնոկլոնալ աստրոների ինֆեկցիաների և պատվաստանյութերի հետ կապված նախորդ քննարկման՝ դրանք նույնպես դասվում են կենսաբանական ազենոդեպին, առավել ևս երբ կիրառվում են այլ իմունոմոնոկլոնալ աստրոների հետ միասին:

Այլ հետազոտական միջամտություններ
Գործնական կետեր

1. Գրանուլոցիտներ/մոնոցիտներին աֆերեզը շարունակում է մնալ վիճելի բուժական ստրատեգիա և չի կարող հանձնարարվել ռուտին կերպով: Մշտական թեթևից մինչև միջին ծանրություն

ակտիվ ԽԿ ունեցող երեխաների մոտ այն կարող է լինել կառավարող բուժական մոտեցում ռեմիսիայի ինդուկցիան և պահպանման նպատակով այն դեպքերում, երբ այլ դեղորայքային տանքերակները փասկայում են:

2. Օմեգա-3 հավելումները ԽԿ ժամանակ ռեմիսիայի ինդուկցիան կամ պահպանման տեսանկյունից արդյունավետ չեն անգամ ֆարձր դեղաչափերով:

Բուժական մոտեցումները, որոնք գործում են արյան ֆիլտրման ճանապարհով լեյկոցիտներին և իմուն համակարգի այլ բաղկացուցիչներին հեռացմամբ (լեյկոցիտոֆերեզ, գրանուլոցիտաֆերեզ, գրանուլոցիտ/մոնոցիտ աֆերեզ), նախկինում կիրառվում էին ակտիվ ԽԿ բուժման համար, մասնավորապես Ասիայում և Սկանդինավիայում: Կիրառվում էին երկու ռազմավարություններ, որոնցից մեկն օգտագործում էր գրանուլոցիտ/մոնոցիտներին աֆերեզը (Adacolumn), իսկ մյուսը լեյկոցիտաֆերեզ (Cellsorba):

Մեծահասակների 7 կլինիկական հետազոտությունների մետա-անալիզը ցույց տվեց, որ գրանուլոցիտներին/մոնոցիտներին աֆերեզը արդյունավետ է ակտիվ ԽԿ բուժման համար, չնայած ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտությունների մեծ մասի դեպքում առկա սպեցիֆիկ մեթոդոլոգիական հարցերը սահմանափակում էին այս հետազոտությունների հանրայնացումը և անհրաժեշտ են առավել ֆարձր մակարդակի ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտություններ [176]:

Այժմ ընթացքի մեջ է մի փասկայում կարուժական հետազոտություն: Լեյկոցիտաֆերեզը սահմանափակվում է մեծահասակների փասկայում հետազոտություններով, ընդ որում մանկարուժական տվյալները փասկայում են [184]: Մի փոքրածավալ մեծահասակների հետազոտություն, որը ռանդոմիզացվել էր հիվանդներին գրանուլոցիտ/մոնոցիտներին աֆերեզ և սառնոցներին և լեյկոցիտաֆերեզ և սառնոցներին, ցույց տվեց որ չկա էական տարբերություն այս երկու բուժական մոտեցումների միջև [185]: Մի քանի մանկարուժական դեպքերի սերիաներում նկարագրված է ստերոիդ-կախյալ ակտիվ ԽԿ (և Կրոնի հիվանդություն) բուժման

նպատակով ներերակային իմունոնոզլոբուլինները կիրառումը
 սահմանափակ է ֆեկտով [186]: Մի կլինիկական դեպք նկարագրել է ԽԿ-
 ով երեխայի վիճակի բարելավում *Enterobius vermicularis*-ով
 ինֆեկցման դեպքում [187]: Նախնական փոքրաթիվ բաց
 հետազոտություններն առաջարկեցին վարկած, որ
 հելմինթոթերապիան ապահովում է մանուկների տարբերակ [188]: 54
 մեծահասակ ԽԿ-ով հիվանդներին շրջանում անց է կացվել մի
 ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտություն, որդերի
 վերաբերյալ (*Trichuris suis*), որը ցույց է տվել ստատիստիկորեն
 նշանակալի առավելություն բուժման տեսանկյունից համեմատած
 12-շաբաթյա պլացեբոյի հետ [189]: Նախքան այս թերապիայի
 քննարկումն անհրաժեշտ են ավելի շատ տվյալներ, հատկապես
 երեխաների շրջանում: Մի մետա-անալիզ հայտնաբերեց, որ օմեգա-3
 հավելումներն էֆեկտիվ չեն ԽԿ ռեմիսիայի պահպանման
 համար [190]:

Աղիներին տրանսպլանտացիան չհիմնավորված թերապիա է նշկան
 տվյալներ, որոնք կաջակցեն նրա կիրառմանը երեխաների
 շրջանում:

Վերաբուժական մոտեցումներ

Ընտրողական վերաբուժություններ երեխաների ԽԿ դեպքում

24. Ընտրողական կոլեկտոմիան պետք է իրականացվի ակտիվ կամ
 ստերոիդ-կախյալ ԽԿ ունեցող երեխաների շրջանում՝ անկախ 5-
 ԱՄԹ, թիոպուրիններով առավելագույն բուժմանը, հակա-TNF
 թերապիային կամ ադիբային դիսպլազիայի հայտնաբերմանը [EL5,
 RG D; adults EL 4, RG C]:

25. Ընդհանուր առմամբ մանկական ԽԿ վերաբուժական բուժման
 համար վերականգնողական պրոկտոկոլեկտոմիան (իլեո-անալ
 քսակ կամ իլեոքսակ-անալ անաստոմոզ) և հատկապես J-քսակը
 նախընտրելի է ուղղակի բերանակցման (իլեոանալ) կամ
 իլեոնոկոտալ անաստոմոզի համեմատ [EL2b, RG B]:

26. Լապարասկոպիկ վիրաբուժական մոտեցումը կարող է անվտանգ կերպով կիրառվել երեխաների շրջանում, քանի որ ունի բարդություններ ցածր % և ավելի լավ կոսմետիկ արդյունք [EL2b, RG B]:

Գործնական կետեր

1. Նախքան կոլեկտմիայի ուղեգրումը հիվանդությունը պետք է մանրակրկիտ ձևով վերագնահատվի, այդ թվում պետք է իրականացվի կրկնակի իլեոկոլոնոսկոպիա և բացառվեն սիմպտոմների հնարավոր այլ պատճառները:
2. Իլեոնեկտալ անաստանոգի դերը վիճելի է, բայց այն կարող է քննարկվել այն աղջիկների դեպքում, ովքեր առաջին հերթին անհանգստացած են վերականգնողական պրոկտոկոլեկտմիայի հետ սոնոցացված նվազած պտղաբերություն: Գրանցվել են վաղանբավարարություն քարձր ցուցանիշներ և անհրաժեշտ է հետևել ամբողջ կյանքի ընթացքում:
3. ԽԿ ընտրողական վիրաբուժական մոտեցման ամենահաճախեղ անակն 2 էտապից բաղկացած վիրահատությունն է (առաջին էտապում կատարվում է կոլեկտմիա և քսակի ձևավորում իլեոստոմայով, իսկ 2-րդ էտապում՝ քսակի փակում): 3 էտապից կազմված վիրահատությունը (այս դեպքում մի էտապով կատարվում է կոլեկտմիա, մյուս էտապով՝ քսակի ձևավորում) պետք է քննարկվի քարձր դոզայով ստերոիդներ ստացող կամ ծանր թերսնուցում ունեցող հիվանդների դեպքում, ինչպես նաև այն դեպքերում, երբ Կրոնի հիվանդությունը լիարժեք բացառված չէ:
4. Վերականգնողական պրոկտոկոլեկտմիան առանց պաշտպանողական իլեոստոմայի (1 էտապով վիրահատություն) կարող է ապահովվել եզակի երեխաների շրջանում, ովքեր չունեն ռիսկի գործոններ (քարձր դեղաչափով ստերոիդներ): Անաստանոգի հատվածում ստեղծվող ճնշումը բացառում է այս տարբերակը:
5. Աղիների նախավիրահատական նախապատրաստման կարիք չկա:
6. Նախավիրահատական շրջանում ստերոիդները քարձր դեղաչափը և հնարավոր է նաև ինֆլիքսիմաբը սոնոցացված են

վիրաբուժական բարդությունները ֆարմաքոտերապիայի հետ, իսկ թիոպուրինները և կալցիներիտի անտագոնիստները՝ հավանաբար ոչ :

7. ԽԿ ունեցող ամբուլատոր երեխաների մոտ թրոմբոէմբոլիկ բարդությունները և կալցիներիտը ցածր է և թրոմբոէմբոլիկ պրոֆիլակտիկան չի կարող հանձնարարվել ռուտին կերպով :

Կոլեկտոմիան պետք է դիտարկվի որպես կենսունակ այլընտրանք այն երեխաների մոտ, ովքեր մշտապես ունեն սիմպտոմներ՝ անկախ մեծ քանակով իմունոնուրեսիվ դեղորայքի կիրառումից, հատապես ստերոիդ-կախյալ դեպքերում: Կոլեկտոմիայի ամենահաճախ հանդիպող ցուցումը ԽԿ-ով ամբուլատոր երեխաների շրջանում մշտապես շարունակվող քրոնիկ հիվանդությունն է, երբեմն ստերոիդ-կախյալ, իսկ մեծահասակների շրջանում ամենահաճախակի ցուցումը դիսպլազիան է [191]: Ընդհանուր առմամբ, թեթևից մինչև միջին ծանրության ԽԿ-ով ամբուլատոր երեխաների մոտ նախքան կոլեկտոմիայի ուղեգրումը պետք է իրականացվի իմունոնոմոնոկլոնալ անտի-ԿԵՄՊ-ի և ինֆլիքսիմաբի էֆեկտիվ դեղաչափերի շտկումով: Ինֆլիքսիմաբի հանդեպ պատասխանը կորցրածների մոտ նախքան կոլեկտոմիան պետք է քննարկվի ադալիմումաբի ընդունումը:

ԽԿ երեխաներին բուժող մանկական վիրաբույժների մեծ մասը նախընտրում են քրակով վիրահատությունը ուղղակի բերանակցման համեմատ, բայց կան այս մոտեցմանը աջակցող անակադաֆիվ տվյալներ: Դեպքերի մեծ մասում նկարագրվում է ավելի մեծ կոնտինենցիա քրակի ձևավորման միջատություններից հետո :

5 հետազոտություններից և 306 հիվանդներից բաղադրված մի մանկաբուժական մետա-անալիզից ուղղակի, որ ուղղակի իլեոնալ բերանակցումն ասոցացված է անբավարարության ավելի բարձր ռիսկի հետ (15% ուղղակի բերանակցման դեպքում և 8% ստոմայի ձևավորման դեպքում), ինչպես նաև պերիտոնալ սեպսիսի ռիսկի հետ (20% ընդդեմ 10%), ինչպես նաև կղանքի ավելի մեծ հաճախականության (OR 2.63, 95% CI 1.34–3.92) [192]:

Մի քաղաքացիական պատերազմի ժամանակահատվածում, որը ներառում էր 112 երեխաների իրենց անվտանգության ապահովումը և 91 երեխա J-քսակով, ցույց տվեց վաղ և ուշ քարոզչությունները համանման ցուցանիշներ [193]: Կղանքի հաճախությունն ավելի մեծ էր ուղղակի քերականության երեխաների խմբում, չնայած տարբերությունն ավելի քիչ արտահայտված է դառնում ժամանակի ընթացքում (կղանքի հաճախականությունը 24 ամսականում ստամայով երեխաների խմբում 6.2 էր, իսկ ուղղակի քերականության երեխաների խմբում՝ 8.4): Քանի որ վերականգնողական պրոկտոկոլ է կտրմիայով երեխաների կյանքի որակը հակադարձ համեմատական է կղանքի հաճախականությանը և կոնսիստենցիային [194], ուստի այս տարբերությունը կլինի կորուստն ունակալի է, չնայած քսակի ձևավորումը ասոցացված է նրա բոլոր բնական ռիսկի հետ:

Ընտրողական կոլեկտմիայի դեպքում 2 փուլից կազմված վիրահատությունը նախընտրելի է մի 2 արք մանկական վիրաբույժների կողմից [192]: Մեկ է տապից քաղցած վիրահատությունը կարող է իրականացվել երեխաների մոտ, ովքեր ունեն հիվանդության ցածր ակտիվություն, լավ սնուցողական ստատուս և չեն բուժվել ստերոիդներով, քայքայումի ջամտությունը ասոցացված է քարոզչությունների քարձր %-ի հետ [195,196]: 3 է տապից կազմված վիրահատությունն իրականացվում է հիմնականում այն հիվանդներին, ովքեր սուր ծանր գրոհի պատճառով կարիք ունեն անհետաձգելի կոլեկտմիայի, թերսոված հիվանդներին, ինչպես նաև նրանց, ովքեր բուժվել են քարձր դեղաչափի ստերոիդներով: Ցանկացած տարբերակի ընտրության դեպքում լապարասկոպիկ միջամտությունը հասանելի է և անվտանգ ինչպես մեծահասակներին [197,198], այնպես էլ երեխաների դեպքում [199,200]:

Իլեոնեկտալ անաստամոզի իրականացումն է ոչ հաճախ: Նախկինում կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել ձախողման քարձր ցուցանիշներ և ամբողջ կյանքի ընթացքում անհրաժեշտ է կատարել նեկտալ ծայրատի էնդոսկոպիկ

հստակություն: Չնայած մեծահասակներին հետազոտությունները ցույց են տվել, որ առանձին դեպքերում իլեռոնետալ անաստամոզն առավել ապահով է զսպման ֆունկցիայի առումով, քան քսակի? ստոմայի? (pouch) ձևավորումը [201], այնուամենայնիվ ուրգենտություն ցուցանիչն առավել բարձր է, կյանքի որակը համանման և հիվանդներին մոտ կեսի մոտ պահանջվում է ուղիղ աղու ռեզեկցիա 20 տարի անց: Այնուամենայնիվ, այս վիրահատությունը կարող է քննարկման ենթակալինել, հատկապես երիտասարդ կանանց մոտ՝ հաշվի առնելով ապագայում նրանց պտղաբերությունը: Մի մետա-անալիզ ցույց տվեց, որ կանանց անպտղությունը 15% էր 411 ԽԿ-ով աղջիկներին մոտ, ում իրականացվել է իլեալ քսակ-անալ անաստամոզ, ի տարբերություն այդ միջամտությանը չենթարկված խմբի, որտեղ 481-ից 48%-ի մոտ էր [202, 203]: Պետք է ընդգծել նաև, որ այս անպտղություններին որոշ դեպքերում կարելի է հասնել հղիության աջակցող բուժումների շնորհիվ: Դժվար թե լինի որևէ տարբերություն ուղղակի բերանակցման և քսակի ձևավորման միջամտություններին միջև անպտղության տեսանյունից, քանի որ կոնքի հատման աստիճանը համանման է, այնուամենայնիվ պտղաբերությունն առավել քիչ է տուժում իլեռոնետալ անաստամոզի դեպքում [204]: Ցանկացած վիրաբուժական միջամտությունից առաջ պարտադիր է իրականացնել բաց քննարկում կող էկտոմիայի ենթակա աղջկա և նրա խնամողներին հետ՝ հաշվի առնելով յուրաքանչյուր միջամտության առվելությունները և թերությունները:

Ստերոիդային թերապիան նախավիրահատական շրջանում (>20մգ մեծահասակներին շրջանում), հիպոպրոլիմինեմիան և թերսնուցումն համակցված են վիրահատական բարդություններին բարձր ցուցանիչների հետ [205], բայց սուր դեպքերում չկան անհրաժեշտություն սպասելու այս իրավիճակներին փոփոխման [206]: 5 հետազոտություններին մետա-անալիզը ցույց տվեց, որ կարճաժամկետ հետվիրահատական բարդություններին ցուցանիչն առավել բարձր է 706 մեծահասակներին մոտ, ովքեր ստացել էին ինֆլիքսիմաբ կող էկտոմիայից առաջ [207]: Պոպուլյացիայում իրականացված դեպք-կոնտրոլ հետազոտությունը ցույց տվեց, որ

էրակայ ին թրոմբոէմբոլիկ ֆարդու թյուննէր ռիսկը ԽԿ դէպքում ֆարձր է բոլոր տարիքայ ին խմբերում, քայց քայց արձակ ցուցանիշն ավելի ֆարձր է առավել մեծահասակ քնակչության շրջանում [27 խորանիստ թրոմբոզի դէպք 10,000 հիվանդի դէպքում-տարեկան 0-ից 20-տարիքայ ին խմբում (շանսերի հարաբերությունը 10 [95% CI 3.4–29.3] ի հակադրությունն 207/10,000 60-ից ֆարձր տարիքայ ին խմբում [208]:

Քուակի (pouch) բորբոքում

27. Եթէ իլեալ քուակի բորբոքման կասկածն առաջին անգամ է, պէտք է իրականացվի էնդոսկոպիա լորձաթաղանթի բիոպսիաներով՝ ախտորոշման հաստատման նպատակով [EL3b, RG C; մեծահասակներ EL3a, RG B]:

28. Առաջին գծի բուժումը՝ հակաբակտերիալ թերապիան է 14 օր ժամկետով, ընդորում կարծես թէ ցիպրոֆլոքսացինն ավելի արդյունավետ է մետրոնիդազոլի համեմատ [EL5, RG C; մեծահասակներ EL1b, RG A], իսկ համադրելով կարող է տրվել մետրոնիդազոլի և ցիպրոֆլոքսացինի կամ օռալ բուդեսոնիդի կոմբինացիա [EL5, RGC; մեծահասակներ EL2b, RG B]:

29. Ռեցիդիվող բորբոքման դէպքերում պրոբիոտիկները կարող են օգտագործվել հակաբիոտիկ-ինդուկցիայից յետո՝ նեմոսիայի պահպանման նպատակով [EL5, RG C; մեծահասակներ EL1b, RG B]:

30. Տեղային մեալազինը արդյունավետ բուժում է մնացորդային ռեկտալ ծայրատի բորբոքման դէպքում, որը հայտնի է որպէս cuffitis [EL 5, RG D; մեծահասակներ EL4, RGD]:

Գործնական կէտեր

1. Քուակի քրոնիկ (>4) կամ ռեֆրակտեր բորբոքման նշանների դէպքում պէտք է փնտրել այլ ախտորոշումները, այդ թվում մնացորդային ռեկտալ ծայրատի բորբոքում, քայց թողնված Կրոնի հիվանդությունն, քուակի գերզգայունության համախտանիշ,

անաստոմնոգի խոց, ինֆեկցիոն բորբոքում կամ անաստոմնոգի ստենոզ:

2. Կղանքային կալ պրոտեկտիվ մակարդակը կարող է արտացոլել քսակի բորբոքման աստիճանը:

3. Մետրոնիդազոլը ($20-30 \text{ մգ} \cdot \text{կգ}^{-1} \cdot \text{օր}^{-1}$ օրեկան 3 անգամ) և/կամ ցիպրոֆլոքսացինը ($30 \text{ մգ} \cdot \text{կգ}^{-1} \cdot \text{օր}^{-1}$ օրեկան 2 անգամ, $\text{max մինչև } 1\text{գ}$) 14 օր ժամկետով համարվում են դեղաչափման ընդհանուր ազդավարություն քսակի բորբոքման դեպքում: Համաձայն մեծահասակների 2 ռանդոմիզացված հետազոտության VSL#3 դեղաչափը ռեցիդիվոզ բորբոքման դեպքում համարվում է 1800 բիլիոն բակտերիա օրական մեկ անգամ (4 սաշեկազմված 450 բիլիոն բակտերիայից):

4. Չնայած VSL#3 (900 բիլիոն բակտերիա օրական) նույնպես էֆեկտիվ է բորբոքման առաջին դրվագը կանխելու տեսանկյունից, այնուամենայնիվ այն չի կիրառվում, քանի որ երեխաների մեծ մասի մոտերբեկ չի գարգանում քսակի բորբոքում:

5. Իմունոսուպրեսորները կամ ինֆլիքսիմաբը կարող են քննարկվել ռեֆրակտեր բորբոքման դեպքում:

Քսակի բորբոքումը՝ իլեալ ռեզերվուարի իդիոպաթիկ բորբոքումը, համարվում է իլեալ քսակ-անալ անաստոմնոգի ձևավորման բնորոշ բարդություն, որը հայտնաբերվում է մանկաբուժական դեպքերի 30% -ից 75%-ում (193,194,209–211): 151 երեխա ընդգրկող մի կոհորտային հետազոտությունում 54-ը (36%) չունեին քսակի բորբոքում, 73-ը (48%) ունեին սուր բորբոքման *had 1* էպիզոդ, 11-ն (7%) ունեին քրոնիկ բորբոքում և 13-ի (9%) մոտ դիտվել է ձախողում ռեզիստենտ հիվանդության կամ քսակի վատ ֆունկցիայի (210): 10 տարեկանից փոքր երեխաների մոտ այն գրանցվում 75% դեպքերում (212):

Քսակի բորբոքման կլինիկական նշաններն են հաճախացած և ջրիկ կղազատում արյունով կամ առանց դրա, որովայնային սպազմեր, տենեզմներ, աբդոմինալ դիսկոմֆորտ, նույնիսկ երբեմն տենդ (213): Քսակի դիսֆունկցիայի նշանները սպեցիֆիկ չեն: Վերականգնողական պրոկտոկոլեկտոմիան, հատկապես կարման տեխնիկայով, թողնում է ուղիղ աղու լորձաթաղանթի մնացորդ

ատամնավոր գծի և անաստամոգի միջև: Ռեկտալ ծայրատի
բորբոքումը կարող է ունենալ քսակի բորբոքմանը բնորոշ
նշաններ, հատապես արյունահոսություն: Համաձայն
մեծահասակների մի քանի հետազոտության՝ մեուսազիինի
մոմիկներն այս դեպքում էֆեկտիվ են (214): Քսակի բորբոքմանը
նմանակող այլ հիվանդությունները նդգրկում են քանթոնված
Կրոնի հիվանդությունը և անաստամոգի խոցը կամ ստենոզը:
Երեխաների մոտ կարող է ի հայտ գալ նաև տերմինալ իլեիտ՝
նախաքսակային բորբոքում, որը միշտ չէ հաստատում Կրոնի
հիվանդություն ախտորոշումը (215): Տարբերակիչ ախտորոշումն
ընդգրկում է նաև իշեմիան և հազվադեպ հանդիպող ինֆեկցիաներ,
ինչպիսիք են CMV և C. Difficile: Դրանից բացի, գերզգայուն քսակի
համախտանիշը բնորոշվում է կղանքի հաճախակիություն և
սպազմերով՝ նորմալ էնդոսկոպիկ և հյուսվածաբանական
տվյալների հետ միաժամանակ (216): Այսպիսով, քսակի բորբոքման
կասկածի դեպքում պետք է իրականացվի էնդոսկոպիկ հետազոտում
լորձաթաղանթի բիոպսիաներով: Բորբոքման մակրոսկոպիկ
նշաններն են դիֆուզ կամ տեղային էրիթեմա, այտուց,
հատիկավորություն, փխրունություն, անոթային պատկերի
կորուստ, սպունտան կամ կոնտակտային արյունահոսություն,
էրոզիաներ և խոցեր: Ի տարբերություն ԽԿ-ի խոցերն ու
էրոզիաներն ընդհատվող են և փոքր խոցերը չպետք է նկարագրվեն
որպես Կրոնի հիվանդություն: Լորձաթաղանթի բիոպսիաները
պետք է վերցվեն քսակից և աֆերենտ զստադուց, բայց ոչ հիմնական
գծից: Քսակի բորբոքումը հիստոլոգիորեն բնորոշվում է սուր
կամ քրոնիկ բորբոքմամբ, կրիպտապոցեսուներով և
խոցոտումներով: Մեծահասակների գրականությունում
նկարագրված քսակի բորբոքմանը նպաստող ուսկի գործոններն են
տարածուն ԽԿ, հետադարձ իլեիտը, արտադիքային
դրսևորումները (EIMs; հատկապես առաջնային սկլերոզանոզ
խուլանգիտ [PSC]), չծխող լինելը և ՈՍՀԲԴ-ների կիրառումը:
Հականեյտրոֆիլային ցիտոպլազմատիկ հակամարմինները դրական
են լինում մեծահասակների, բայց ոչ երեխաների դեպքում (218):
Առաջին գծի թերապիան քսակի բորբոքման դեպքում

հակաբիոտիկներն են: Մետրոնիդազոլն ասոցացվում է ավելի արագ պատասխանի հետ, իսկ ցիպրոֆլոքսացինն ավելի էֆեկտիվ է նույնի ավելի քիչ կոդմնակի էֆեուներ(219): Քրոնիկ բորբոքման դեպքում ցուցված է կոմբինացված հակաբիոտիկային թերապիա: Մեծահասակների սակավաթիվ հետազոտություններ փաստում են, որ քրոնիկ բորբոքումը կարող է բուժվել կոմբինացված ցիպրոֆլոքսացինի և իմիդազոլի կամ ռիֆաքսիմինի կամ օռալ բուդեոնիդի 9մգ դեղաչափով 8 շաբաթվա ընթացքում(217): Մեծահասակների դեպքերի սերիաներում ինֆլիքսիմաբը ցույց է տվել իր էֆեկտիվությունը ռեֆրակտեր բորբոքման և Կրոնի հիվանդության հետ ասոցացված քսակի քարոզություններին դեպքում(220): Երկու կրկնակի կույր պլացեբո-վերահսկվող հետազոտություններ ցույց տվեցին քրոնիկ բորբոքմամբ մեծահասակների մոտ պրոբիոտիկային խառնուրդ VSL#3 էֆեկտիվությունը ռեմիսիայի պահպանման նպատակով(221, 222): Ըստ մի հետազոտության՝ VSL#3 իր էֆեկտով գերակայում է պլացեբոյին քսակի բորբոքման կանխարգելման տեսանկյունից, իսկ մյուս հետազոտությունը նման տվյալներ չի ստացել (219):

Վարման այլ առանձնահատկություններ
 Արտաադիքային քարոզություններ՝ մասնավորապես արթրիտ և առջնային սկլերոզացնող խոլանգիտ

31. Օլիգոարթրիտի (pauciarticular arthritis) ախտորոշումը (տիպ 1, <5խոշոր հոդերի ախտահարում) դրվում է հիմնվելով կլինիկական տվյալների վրա, իսկ բուժումը առջին հերթին ուղղված է ադիքային հիվանդության ռեմիսիայի ինդուկցիանը [EL 4, RG D; adults: EL3b, RG C]:

32. Արթրիտի առկայությունը դեպքում համարվում է, որ սուլֆասալազինը իբրև 5-ԱՍԹ խմբի դեղորայք համապատասխան է և կարող է իրարավել ԽԿ պահպանողական բուժման համար: EL 4, RGD; adults EL1a, RG B]:

Գործնական կետեր

1. Արթրիտից և առաջնային սկլերոզացնող խոլանգիտից բացի այլ արտաաղիքային բարդություններին քննարկումը համանման է մեծահասակներին բարդություններին և կարելի է գտնել մեծահասակներին ECCO ուղեցույցներում՝ այդ թվում հետագա կոլոնոսկոպիաներին և քաղցկեղի վերահսկման վերաբերյալ հանձնարարականները [217]:

2. ՄՈՏ-խոլանգիոգրաֆիան առաջին գծի հետազոտման մեթոդ է առաջնային սկլերոզացնող խոլանգիտի ախտորոշման համար, բայց վերջինիս ինտերպրետացիան կարող է դժվարություններ կայացնել վատման կական հասակում:

Արտաաղիքային բարդությունները ԽԿ-ով երեխաներին 30%-ի մոտ և ընդգրկում են մաշկի, հոդերի, հեպատոբիլիար համակարգի, աչքերի ախտահարումները: Նրանցից որոշները հստակ կապված են աղիքային հիվանդության ակտիվության հետ (հանգուցավոր երիթեմա, պերիֆերիկ արթրիտներ), մինչդեռ որոշներն իհայտ են գալիս ինքնուրույն (գանգրենոզ պիոդերմիա, ուլցերոս, անկիլոզացնող սպոնդիլիտ, առաջնային սկլերոզացնող խոլանգիտ) [223]: Երկու մանկաբուժական ռեգիստրներին տվյալները ԱՄՆ [224,225] և Եվրոպայում [223] մասնանշում են, որ ավելի քան 1 արտաաղիքային բարդություն ախտորոշման պահին առկա է 6-17% ԽԿ-ով երեխաների մոտ, հատկապես >5 տարեկան երեխաների շրջանում, և այս ցուցանիշն աճում է հիվանդության էվոլյուցիայի հետ մեկտեղ մինչև 50% [226-229]: Արտաաղիքային բարդություններն առավել հաճախ հանդիպում են տարածուն կոլիտով հիվանդներին շրջանում [225]: Աղիներին բորբոքային հիվանդություններին դեպքում հոդերի ախտահարումն առանցքային է (սակրոիլ էիտկամ անկիլոզացնող սպոնդիլիտ), որը հանգեցնում է գոտկային շրջանի բորբոքային ցավերի կամ պերիֆերիկ արթրիտների (տիպ 1 օլիգոարթրիկուլյար, խոշոր հոդեր կամ տիպ 2 պոլիարթրիկուլյար, հիմնականում մետակարպոֆալանգեալ հոդերի ախտահարում): Ինչպես մեծահասակներին, այնպես էլ երեխաների մոտ ավելի հաճախ են հանդիպում պերիֆերիկ արթրիտները, ի տարբերություն

առանցքային արթրիտներ, ինչը սովորաբար սուր է, ինքնասահմանափակվող, սերունեզատիվ և դեֆորմացիաներ չեն առաջացնում: Երեխաների շրջանում արթրիտները կրկնակի անգամ հաճախ են հանդիպում մեծահասակների համեմատ[224]՝ իգական սեռի հստակ գերակշռությամբ: Կանոնաշատվյալներ այն մասին, որ ՈՍՀԲԴ-ները խորացնում են աղիքային հիվանդությունը, բացայնում ամենայնիվ կարճ կուրսով և ցածր դեղաչափերով կիրառման դեպքում ռիսկը ցածր է [230]: Սուլֆասալազինի կումպոնենտ սուլֆապիրիդինն ունի հակաբորբոքային էֆեկտ ինչպես աղիքային լորձաթաղանթի, այնպես էլ հոդերի վրա [231]:

Առաջնային սկզբնական հոլանդական մոտ 3 անգամ ավելի հաճախ է հանդիպում ԽԿ դեպքում, ի համեմատ Կրոնի հիվանդության 7ասոցացված է հիվանդների ավելի մեծ տարիքի հետ [225]:

Առաջնային սկզբնական հոլանդական կարող է նախորդել աղիների բորբոքային հիվանդությունների սկզբին մի քանի տարով, բացկարող է հանդիպել նաև ԽԿ-ով հիվանդների մոտ կոլեկտոմիայից հետո: Առաջնային սկզբնական հոլանդական գումարային հանդիպելիությունը մանկաբուժական աղիների բորբոքային հիվանդությունների դեպքում 1.6% է կազմում ախտորոշումից 10 տարի անց [224]: Չնայած արտաաղիքային բարդություններն ընդհանուր առմամբ ասոցացված են հիվանդության ավելի ծանր ընթացքի հետ, այնուամենայնիվ սաչի վերաբերվում առաջնային սկզբնական հոլանդական [225]:

Էնդոսկոպիկ ռետրոգրադիանոզիկ պանկրեատոգրաֆիան դժվարությամբ է իրականացվում, հատկապես փոքր տարիքի երեխաների մոտ: ՄՌՏ- խոլանոպանկրեատոգրաֆիան կարող է ցույց տալ լեղուղիների անկանոնության բնորոշ պատկեր, նեղացումների և լայնացումների գոնաներով [232]: Առաջնային սկզբնական հոլանդական կարող է պրոգրեսիվել լյարդի ցիրոզի, որը հիմնականում պահանջում է լյարդի տրանսպլանտացիա: Առաջնային սկզբնական հոլանդական ԽԿ ունեցող հիվանդներն ունեն չարորակ նորագոյացություններ առաջացնելու բարձր ռիսկ, ինչպիսին է կոլոնոկոլոսոպիայից և խոլանոկոլոսոպիայից (8%–30% հիվանդներ ԽԿ-ով, որոնք ունեն

էրկարածամկէտ առաջնային սկլէրոզացնող խլանգիտ) [233,234]: Մանկուծան շրջանում առաջնային սկլէրոզացնող խլանգիտ ունեցող հիվանդները կարող են ունենալ հիվանդուծան առավել ծանր ընթացք [234]: Առաջնային սկլէրոզացնող խլանգիտ ունեցող մեծահասակների մոտ ուրսոդէօքսիխլաթթուն կարող է բարելավել անոքումալ լյարդային թեստերը [235] և կարող է բարելավել ելքը: Վերջին հանձնարարականները աջակցում են մեծահասակների մոտ ուրսոդէօքսիխլաթթվի կրաումը 10-15մգ կգ⁻¹ օր⁻¹ և նախագումալացում են բարձր դեղաշարժում մասին, ինչը կարող է լինել վնասակար [236-238]: Երեխաների մոտ առաջնային սկլէրոզացնող խլանգիտի բուժումն վերաբերյալ հետազոտուծան ունեք չկան:

ԱՃ, ոսկրեր և սնուցում

33. ԽԿ երեխաների սնուցողական ստատուք և աճը պէտք է մոնիտորինգի ենթարկվի կանոնավոր կերպով, անհրաժեշտուծան դեպքում պէտք է իրականացվի սնուցողական աջակցում [EL 5, RG D]:

34. Էնտերալ կամ պարէնտերալ սնուցումը չի համարվում առաջնային բուժում ԽԿ համար [Pediatric EL4, RG C; Adult EL 2b, RG B]:

35. Սպէցիֆիկ սննդակարգը կամ սննդային հավելումները արդյունավետ չեն երեխաների ԽԿ դեպքում ռեմիսիայի ինդուկցումն կամ պահպանումն համար և երբեմն կառիսկ սնուցողական դէֆիցիտների գարգացումն համար [Pediatric EL 5, RG D; Adult EL 3b, RG C]:

36. Ոսկրերի հանքայումն մակարդակը պէտք է ստուգվի կրկնակի էներգիայով ռենտգեն սքանարգի ուտերիայի (dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) կիրաումալ, մասնավորապէս բարձրակտիվուծան ԽԿ ունեցող երեխաների շրջանում, ովքեր ստանում են էրկարաձգված կամ բուժումն կրկնակի կուրս կորտիկոստերոնիդներով [EL 2a, RG B].

Գործնական կետեր

1. ԽԿ երեխաները, որոնք չեն ստացել անտեղի ստերոիդներ, աճի ցուցանիշը սովորաբար նորմալ է:

2. Կանոնավոր սննդակարգի պահպանումը խորհուրդ է տրվում թեթևից չափավոր ակտիվության հիվանդության դեպքում:

3. Եթե ակտիվ հիվանդության անոռեքսիայի դեպքում բերանացի ընդունումն իրենից դժվարություն է ներկայացնում, ապա կարող են նշանակվել էնտերալ սնուցում կամ ֆարձր-էնտերգետիկ սննդային հավելումներ:

4. ԽԿ երեխաներն ավելի քիչ են հակված ոսկրերի հանքայնացման խանգարումներ առաջացնելուն, համեմատած Կրոնի հիվանդության ամբերեխաների հետ:

5. Աղեկվատ սնուցումը, քաշի հանդեպ դիմացկունությունն ավելացնող վարժությունները, հիվանդության աղեկվատ կոնսոլիդը, ծխելուց խուսափումը, ստերոիդ-խնայող ռազմավարությունները պետք է կիրառվեն ոսկրերի առողջության պահպանման նպատակով:

Թերսնուցումը և աճի մասնակի հապաղումն ավելի քիչ են բնորոշ ԽԿ հիվանդներին, ի տարբերություն Կրանի հիվանդության ամբերեխաների, քայց սնուցողական դեֆիցիտները կարող են շատ արագ զարգանալ հիվանդության ակտիվ շրջաններում [239]: Նոր ախտորոշված աղիների բորբոքային հիվանդություններին դեպքում ցածր ՄՁՑ դիտվել է ԽԿ երեխաների 8%-ի մոտ, իսկ ցածր հասակ միայն Կրոնի հիվանդության ամբերեխաների մոտ [240]: Սովորաբար ԽԿ երեխաներն ի վերջո հասնում են իրենց ակնկալվող հասակին [241,242]:

Ապացուցված է, որ աղիներին հանգիստը կամ բացառապես պարենտերալ սնուցումը չունեն որևէ թերապևտիկ էֆեկտ ուր ԽԿ-ի դեպքում [243-245] քայց աղիներին հանգիստը կարող է մեղմացնել որոշակի աստիճանով, եթե այն արտահայտված է: Մանկաբուժական երեխաների համար արվել է մի փոքր քանակ ռեբրոսպեկտիվ հետազոտություն, որը ցույց է տալիս, որ տոտալ պարենտերալ սնուցումը և աղիքային հանգիստը չեն ֆարել ավում հիվանդության ելքը [246]: Մի մանկաբուժական պրոսպեկտիվ

հետազոտությունում 128 երեխաներից 74-ը /58%/ չէին կերակրվում կոծտ սննդով սուր ծանր կոլիտով հիվանդանոց ընդունման 3-րդ օրը, բայց սաասոցացված չէ ավելի քարեն պաստելի հետ՝ հիվանդությունն ակտիվության վերահսկումից հետո (չհրապարակված տվյալներ): Չկան որևէ ապացուցված սննդակարգային մոտեցում, որը կնվազեցնի ԽԿ-ի ռեցիդիվի զարգացման ռիսկը կամ կկանխի այն:

Ոսկրային խտությունն պիկային արժեքը, որին հասնում է հիվանդը ուշ մանկության, դեռահասության կամ վաղ պատանեկության շրջանում, հանդիսանում է ոսկրային խտության ամենակարևոր ցուցանիշն ամբողջ կյանքի համար: Աղիներին բորբոքային հիվանդություններով երեխաներն ավելի հակված են ունենալ ու ոսկրային առողջության խանգարումներ, որի պատճառներն են շրջանառոտ բորբոքային ցիտոկինները, թերսնուցումը, ուշացած պուբերտատը, ցածր ֆիզիկական ակտիվությունը, կորտիկոստերոիդներով բուժումը, ինչպես նաև աղջիկների մոտ առաջնային ու երկրորդային ամենոռեաները [247,248]: Ծանր օստեոպորոսի առկա է ԽԿ հիվանդների 3-6%-ի մոտ, ի տարբերություն Կրոնի հիվ. հիվանդների 12-18%-ի [249-251]:

Համաձայն վերջերս հրապարակված կլինիկական ուղեցույցների՝ կրկնակի էներգիայով ռենտգենաֆոսֆորոստերիան ոսկրերի խտության որոշման նախընտրելի սկրինինգային թեստն էրեխաների և դեռահասների մոտ, այն պայմանով, որ պետք է հաշվի առնվեն տարիքային և սեռային շրջանի շերտը [252]: Քանի որ այս մեթոդը չափում է ոսկրային զանգվածի խտությունը երկու ցուցանիշներով, ուստի երկայնական աճի հասպտմամբ (հասակի շրջանի ծր <2.0) երեխաների մոտ արդյունքները պետք է համապատասխանեցվեն հասակին [252]: Առաջարկվել է այդ ցուցանիշը որոշել նոր ախտորոշված աղիների բորբոքային հիվանդությունն ունեցող բոլոր երեխաներ մոտ և կրկնվի հիվանդության ծանր ընթացքի դեպքերում, այդ թվում սուբօպտիմալ աճի արագության, երկարաձգված թերսնուցման, ամենոռեայի, ուշացած պուբերտատի, օստեոպորոսի կամ կրկնվող բուժումների դեպքում

[252], այնուամենայնիվ այս հանձնարարականները ապացույցներով հիմնավորված չեն:

Աղիներին բորբոքային հիվանդություններով երեխաների մոտ վիտամին Դ-ի դեֆիցիտի ռիսկը բարձր է, ինչը չի ասուցացվում օստեոպենիայի հետ: Այսպիսով, ԽԿ-ով երիտասարդ հիվանդներին մոտ հիպովիտամինոզ Դ-ի դերը կարիք ունի հետագա հետազոտման: Այնուամենայնիվ, լայնորեն տարածված է այն մոտեցումը, որ վիտամին Դ-ի մակարդակը պետք է ունի նորոշվել և բուժվի միայն համապատասխան դեպքերում, հատկապես ոսկրերի ցածր հանքային խտություն ունեցող երեխաների մոտ: Ոսկրային հյուսվածքի ձևավորումը բարելավելու նպատակով առաջարկվել է կիրառել նաև տարիքին համապատասխան սնուցողական աջակցում, քառադիմացկունությունն ավելացնող վարժություններ, հիվանդության ադեկվատ կոնտրոլ և ստերոիդ-խնայող ռազմավարություն [248, 250, 252]:

Հոգեւոցիալ ական աջակցություն և հավաստամություններ ապահային

37. Հոգեբանական աջակցությունը պետք է առաջարկվի դրա կարիքն ունեցող հիվանդներին, քանի որ այն բարելավում է կյանքի որակը, բուժման տանելիությունը և դեպրեսսիան (Pediatric EL2b, RG B; Adults EL3b, RG C):

38. Դեղորայքների ընդունմանը չհետևելու փաստը պետք է քննարկվի երեխաների և դեռահասների շրջանում, հատկապես հիվանդության անկայուն ընթացքի դեպքում (Pediatric EL3a, RG B; Adults EL2a, RG B):

Գործնական կետեր

1. Աղիներին բորբոքային հիվանդություններով (ԱԲՀ) երեխաների յուրաքանչյուր այցը կլինիկապետք է ներառի նաև ուշադրություն հոգեբանական խնդիրներին՝ որպես խորհրդատվության մի մաս:

2. Երեխաների ԱԲՀ ծրագրերը պետք է պատրաստվեն առաջարկել հոգեբանական ծառայություններ, որը պետք է համապատասխանի անհատական պահանջներին և լնկալ ռեսուրսներին՝ ներգրավելով որակավորված մասնագետներ:

3. Հսկողությունը պետք է իրականացվի ինչպես դեռահասներին, այնպես էլ նրանց ծնողներին հետադարձ յոյացների, դեղորայքի մոնիտորինգի (օր. թիոպոլիներին մետաբոլիտի մակարդակ) և դեղատոմսով հագեցման ցուցանիշները:

4. Հսկողությունը կարող է բարելավել հանրամատչելի տեղեկատվության տրամադրման միջոցով, որը վերաբերում է նշանակված դեղորայքին՝ պահպանելով հնարավորին չափ միևնույն քանակով դեղորայք նշանակելու սկզբունքը, հնարավորության դեպքում օգտագործելով միանգամյա դեղաչափավորում և տրամադրելով դեղատուփեր:

Որոշվեցին համակարգային վերանայումներ, որոնց թվում է նաև Կոհրեյնյան վերանայումը, եկան այն եզրակացության, որ աղիներին բորբոքային հիվանդություններով դեռահասներին մոտ՝ հատկապես տղաներին մոտ, դիտվել է առողջության հետ կապված կյանքի որակի իջեցում, մասնավորապես հոգնածություն, դեպրեսսիա, սոցիալական խնդիրներ և ցածր ինքնագնահատական [254-257]: Հավանաբար այս խնդիրներն ասոցացված են հիվանդության ավելի ծանր ընթացքի հետ, քանի որ միջին ծանրության աղիներին բորբոքային հիվանդություններով երեխաներն ունեն հոգեւոցիալական ունիտի տվյալներ, որոնք համեմատելի են առողջ անհատներին հետ [258,259]: Չկան ապացույցներ այն մասին, որ հոգեւոցիալական խնդիրները կարող են հանդիսանալ ԽԿԷ թիոլոգիա, այնուամենայնիվ մեծահասակներին գրականության մեջ գտնված հետևողական տվյալները թույլ են տալիս աջակցել այն կարծիքը, որ հոգեբանական սթրեսը ռիսկի գործոն է ռեցիդիվի առաջացման համար [217]: ԽԿ բուժմանն պատակով կիրառվող որոշ դեղորայքներ, ինչպես օրինակ կորտիկոստերոիդները, կարող են նպաստել տրամադրության փոփոխություններին և հոգեբանական անհանգստություններին, որոնց նկատմամբ երեխաները հատկապես զգայուն են: Կոհրեյնյան

վերանայումը հայտնաբերեց, որ հոգեբանական միջամտությունները հանգեցրել են դեպրեսսիայի և հաղթահարման բարելավմանը դեռահասներին շրջանում (256): Բուժմանը չհետևելը կարևոր և հաճախ հանդիպող խնդիր է, որն արձանագրվել է 50-66% երեխաներ շրջանում [254,260], հատկապես դեռահասներին դեպրեսսիա: Վերջինիս առկայությունը կապված է դեռահասներին մոտ հիվանդություն քարձրակտիվություն հետ [260]: Աղիների բորբոքային հիվանդություններով դեռահասներին շրջանում իրականացված անհատական հետազոտությունները հայտնաբերել են արգելքներ, որոնք համանման են նաև մեծահասակներին մոտ, ինչպես նաև մանկաբուժական պրակտիկային առավել բնորոշ արգելքներ, ինչպիսիք են վախը դեղորայքի կողմնակի էֆեկտներին հանդեպ, համոզմունքը, որ հիվանդությունն ակտիվ չէ, դեղորայքը չի աշխատում, ավելի քան մեկ դեղի օրական ընդունումը [254], մոռացկոտությունը, համատեղումն այլ գործունեություն հետ, դեղահաբերը կլման դժվարությունը, մոտիվացիայի բացակայությունը, ծնող-երեխա կոնֆլիկտը:

Անցումային խնամք

39. Յուրաքանչյուր դեռահաս պետք է ներառվի անցումային ծրագրերում, որոնք պետք է ադապտացվեն համապատասխան երեխաների և մեծահասակներին հարմարություններին տեղային կազմակերպմանը [EL5, RG D]:

40. Դեռահասը պետք է խրախուսվի բուժման հանդեպ պատասխանատվության բարձրացման համար և առնվազն մեկ անգամ պետք է այցելի կլինիկա առանց ծնողներին ռեկցություն [EL5, RG D]:

Գործնական կետեր

Հնարավորություն դեպրեսսիա առնվազն մեկ անգամ դեռահասը պետք է նայվի համատեղ կլինիկայում ինչպես նաև կազմակերպված էլ մեծահասակներին գաստրոնտերոլոգի կողմից:

1. Անցման ժամանակը պետք է ադապտացվի անհատապես և համապատասխանի հոգեուցիակական պատրաստվածությունը:

Դեռահասներին մեծ մասի համար առավել յուշում է 16-18 տարիքային խմբերում իրականացվող անցումային ծրագրերը:

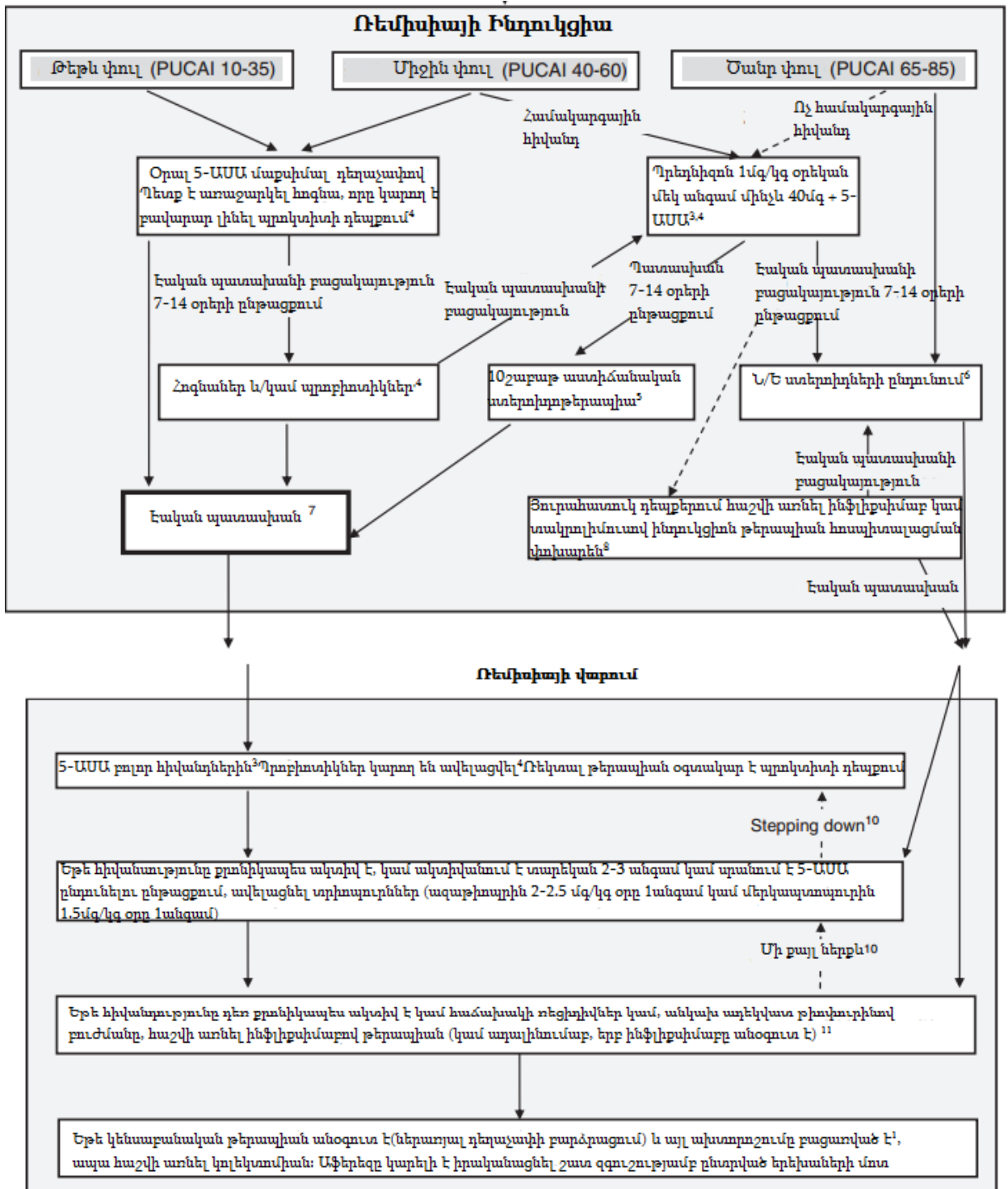
Աղիներին բոբոբային հիվանդություններին ժամանակ ծառայությունները տարբերվում են վերջիններինց մեծահասակներին շրջանում: Էնդոսկոպիկ հետազոտությունը երեխաներին մոտ իրականացվում է ընդհանուր անզգայացմամբ և համաձայնեցվում է ծնողներին կամ խնամակալներին հետ, ինչպես նաև պետք է համաձայնեցվեն թերապիայում իրականացվող որոշումները: Մանկական գաստրոէնտերոլոգները

մասնագիտացված են աճի, սեռական զարգացման, պուբերտատի հոգեբանական ասպեկտներին, ինչպես նաև բուժմանը չենթարկվող հնարավոր խնդիրներին հարցում: Ընդհանուր ամամբ նրանք նախընտրում են երեխաներին վարման առավել ընկերական և հանգիստ տակտիկան: Հրապարակված են անցումային ծրագրերի մի շարք առաջարկներ, բայց նրանցից որևէ մեկը չունի պաշտոնական գնահատական: Ծրագրերի մեծ մասն ընդգրկում են մեկ ընդհանուր կլինիկա, որն ընդգրկում է ինչպես մանկական, այնպես էլ մեծահասակներին գաստրոէնտերոլոգ, առնվազն 16-18 տարիքային խմբում: Հատուկ ընտրված բուժքույրը կարող է ֆարեկավել այս անցումային գործընթացը:

Մի համակարգային վերանայում գնահատել է 10 անցումային ծրագրեր (ԱԲՀ-ին չվերաբերվող), որոնք կենտրոնացած էին հիվանդի (ուսուցողական ծրագիր, հմտություններն ուսուցում), անձնակազմի (համատեղ կլինիկաներ), ծառայություններին մատուցման (հեռախոսային աջակցություն, հետազոտ հսկողություն) վրա: Չնայած խորհուրդ է տրվում դրանց կիրառումը, բայց այս անցումային ծրագրերը կարիք ունեն պաշտոնական ապացուցման: Մինչ այդ յուրաքանչյուր ծրագիր կարող է որոշել տվյալ շրջանում անցման ամենահարմար տարբերակը:

Հիվանդությունն սկիզբ կամ սրացում Հիվանդություն գնահատում Սովորեցնել հաղթահարելու հմտությունները աջակից ծրագրերի օգնությամբ





Աղյուսակ 1. ESPGHAN և ECCO համատեղ թերապիական մոտեցումները մանկաբուժական ԽԿ վարման համար: Բուժական մոտեցումները ԽԿ-ի ժամանակ կարող են բաժանվել երկու խմբի՝ դեղորայք, որոնք ինդուկցում են ռեմիսիա (5-ԱՄԱ, կորտիկոստերոիդներ, հակա-TNF թերապիա, կալցիներիլի ինհիբիտորներ և հավանաբար պրոֆիտիտիկներ), դեղորայք, որոնք պահպանում են ռեմիսիան (5-ԱՄԹ,

թիւ 1 պրոբիոնէր, հակա-TNF թերապիա և ընտրված պրոբիոտիկներ):
¹Ակտիվ հիվանդություն ցանկացած դեպքում պետք է բացառվեն
ինֆեկցիոն կոնիտները, այդ թվում CMV և Cl. Difficile, 5-ԱՍԹ
ասոցացված կոնիտները, լակտոզային անտանելիությունը,
գրգռված աղու համախտանիշը, ցելիակիան: ²Ի տարբերություն
մեծահասաների, ուղիղ աղու լորձաթաղանթի էնդոսկոպիկ
գնահատումը համարվում է առավել ինվազիվ հիվանդություն
ակտիվություն ունեցող ցանկատման և բուժման հանդեպ պատասխանի
մոնիտորինգի նպատակով: Պետք է հիմնվել հիվանդության
ակտիվության ոչ ինվազիվ անուղղակի մարկերների վրա: PUCAI
սահմանային արժեքները ռեմիսիայի, հիվանդության թեթև,
չափավոր և ծանր ակտիվության համար հաստատվել են 3 անկախ
կոհորտներով: ³5-ԱՍԱ դեղաչափը 60-80 մգ կգ⁻¹օր⁻¹ է, մինչև օրական
4.8 գ: Կլինիկական պրակտիկայում օգտագործվող ավելի բարձր
դոզաները՝ մինչև 100 մգ/կգ առավել էֆեկտիվ են, բայց չունեն
հստակ ապացույցներ: Մեծահասակների շրջանում վերջին
հետազոտությունները ցույց են տվել, որ 3գ 5-ԱՍԱ միանգամյա
կիրառումը նույնքան էֆեկտիվ է, որքան երկու անգամյա
դոզավորումը: 5-ԱՍԹ հոգնաները ավելի էֆեկտիվ են (25մգ/կգ
մինչև 1գ) ավելի էֆեկտիվ են, քան ստերոիդային հոգնաները:
Հոգնաները պետք է իրականացվեն ձախ կողմի վրա պառկած
վիճակում: Հեղուկ հոգնաներն ավելի դժվար են իրականացվում,
քան փրփուրներն ու մոմիկները, բայց ավելի օգտակար են
տարածուն կոնիտների դեպքում: ⁵ Եթե կա բարելավման
բացակայություն (PUCAI նվազում <20 միավոր) 7-10 օրվա
ընթացքում կամ PUCAI բարձրացում >20 միավոր ցանկացած
ժամանակահատվածում, ապա պետք է քննարկվի ն/ե ստերոիդների
կամ հակա-TNF-ով ամբուլատոր բուժման հարցը, ավելի հազվադեպ
տակրոնիմուսի կիրառումը: Ստերոիդ-կախյալություն պետք է
գրանցվի այն երեխաների շրջանում, ովքեր ունենում են ռեմիսիա
ստերոիդներով բուժման ժամանակ, բայց սիմպտոմների վերադարձ
դեղաչափի իջեցման կամ դրանց լիարժեք հանումից հետո 3 ամսվա
ընթացքում կամ եթե դրանք չեն կարող դադարեցվել 14-16
շաբաթների ընթացքում: Պետք է ավելացվի պահպանողական

թերապիա: Պատասխան է համարվում PUCAI տեղաշարժը առնվազն 20միավորով, այնուամենայնիվ ինդուկցիոն թերապիայի վերջնական նպատակը լիարժեք կլինիկական ռեմիսիան է (PUCAI<10): Որպես օրինակ կարող է ծառայել նախորդող անտանելի թյունը կամ ռեզիստենտ թյունը ստերոիդների նկատմամբ, թիոպուրիններով անահաջող թերապիայից հետո ինֆլիքսիմաբի կիրառումը որպես պահպանողական բուժում: Թիոպուրիններով տրանսֆերազի նախնական մակարդակի չափումը (գենոտիպը կամ ֆերմենտային ակտիվությունը), ինչպես նաև 6-TG, 6-MMP մակարդակների որոշումը 2-3 ամիս անց կարող են օգնել բուժման օպտիմալացման հարցում: Եթե ինֆլիքսիմաբը կիրառվել է թիոպուրին չստացած հիվանդների մոտ, ապա ռեմիսիայի հասնելուց հետո 4-8 ամիս անց այն կարող է դադարեցվել և ավելացվել թիոպուրիններ: Աստիճանական իջեցումը մինչև 5-ԱՍԹ կարող է քննարկվել առանձին դեպքերում, եթե այն նախկինում չի եղել ոչ էֆեկտիվ և կայուն լրիվ ռեմիսիայի շրջանից հետո: Չկան ապացույցներ, որոնք կաջակցեն թիոպուրինների ավելացմանը ինֆլիքսիմաբի թիոպուրիններով բուժման անհաջողություն ունեցած երեխաների շրջանում, այնուամենայնիվ որոշները դադարեցնում են թիոպուրինները կամ բինացված թերապիայից 4-8 ամիս անց:

Մինթեզ և ամփոփում

Կոնսենսուսի այս գործընթացը տվել է 40 հանձնարարական և 68 պրակտիկ կետեր, ինչպես նաև պրակտիկ աղյուսակներ, որոնք հիմնված են գրականության համակարգային վերանայման վրա: Մանկաբուժական ԽԿ վարման ուղեցույցն ամփոփված է ալգորիթմով: Ակտիվ հիվանդության բուժման նպատակը լիարժեք ռեմիսիան է, բայց սովորաբար սակարող է գնահատվել կլինիկորեն, առանց էնդոսկոպիկ վերահստատման: Մեծահասակների բուժման տարբերակի ընտրությունը հանդիսանում է ինչպես հիվանդության ծանրության, այնպես էլ հիվանդության մակարդակի արդյունք, բայց քանի որ սահմանափակ դիստալ հիվանդությունը բնորոշ չէ երեխաներին, ուստի

մանկաբուժական բուժման ազմավարությունը կախված է հիվանդության ծանրությունից: 5-ԱՍԹ համարվում են առաջին գծի բուժումը՝ նեմիտիկայի ինդուկցիան և պահպանման համար միջինից մինչև ծանր ակտիվության հիվանդության դեպքում: Ստերոիդները պետք է կիրառվեն միայն որպես ինդուկցիոն ազնուներ: Եթե հիվանդը հստակ չի պատասխանում օռալ ստերոիդներին 1-2 շաբաթվա ընթացքում, ապա պետք է քննարկվին ներերակային ստերոիդներ կիրառման հարցը: Ռեֆրակտեր ոչ ծանր դեպքերում պետք է քննարկվի ինֆլիքսիմաբով ամբուլատոր բուժման հարցը (հատկապես թիոպուրիններին և 5-ԱՍԹ անհաջողության դեպքում), եզակի դեպքերում կարող է քննարկվել օռալ տակրոլիմուսի հարցը: Ռեֆրակտերության պատճառներն են բուժումը վատ հետևելը, ոչ ադեկվատ դեղաչափը, սխալ դեղորայքի ընտրությունը՝ սովորաբար կլինիկական պարագայում, չճանաչված բարդությունները (ստենոզ, սուպերինֆեկցիա), ոչ ճիշտ ախտորոշումը (ԿՀ, գելիակիա, լակտոզային անբավարարություն): Ներերակային կորտիկոստերոիդներ ստացած հիվանդների մեծ մասը զգայուն չեն թիոպուրիններին հանդեպ և մասնակիորեն 5-ԱՍԹ նկատմամբ կայուն ռեմիտիկայի երկարատև շրջանից հետո: ԽԿ-ով բուժող երեխաները պետք է ստանան պահպանողական թերապիա անհայտ ժամկետով: Պետք է նշել, որ մեծահասակների 2 հետազոտություններ ցույց են տվել, որ ազդեցիկորեն դադարեցրած հիվանդների մոտ բարձր է ուցիդիվի և կոլեկտմիայի ուսկը: Հակա-TNF ցուցված է պատասխանի բացակայության, կորստի կամ 5-ԱՍԹ և թիոպուրինային բուժման անտանելիության դեպքերում: Հակա-TNF ինդուկցիայի կարիք ունեցող հիվանդները պետք է շարունակեն թերապիան ստիճանաբար իջնելով դեպի թիոպուրիններ (եթե թիոպուրին-նախկին) կայուն ռեմիտիկայից 4-8 ամիս անց: 5-ԱՍԹ կարող է տրվել որպես ադյուվանտ թերապիա թիոպուրիններին, երբեմն էլ հակա-TNF հետ, սակայն կանայս մոտեցմանն աջակցող շատ քիչ ապացույցներ: Ինֆլիքսիմաբը պետք է դադարեցվի պատասխանի առաջնային բացակայության դեպքում 2-3 ներարկումից հետո, պատասխանի կորստի դեպքում՝

անկախ դեղաչափի ինտենսիվ ֆինանսավարձումն ապահովելու նպատակով ինֆորմացիոն տեղեկատվական համակարգի ներդրումը: Դեղորայքի դատարարական խորհուրդ է տրվում նաև կայուն ռեմիսիայով երեխաների մոտ, որն ապացուցված է կլինիկական և էնդոսկոպիկ գնահատմամբ, չնայած հստակ ժամկետներն անհայտ են: Կոմբինացված բուժման առավել ություններն ու թերոթյունները քննարկել են համապատասխան բաժիններում: Ի վերջո, կոլեկտիվի միջև կենսունակ տարբերակ է, որը պետք դիտարկվի բուժման էսկալացիայի քննարկման յուրաքանչյուր դեպքում: Այս հանձնարարականները մշակվել են առողջապահության նախարարի բոլոր աշխատակիցներին աջակցելու նպատակով, միևնույն ժամանակ գիտակցելով, որ ամեն հիվանդագրի է: Դրանք պետք է հարմարեցվեն տեղային փորձին, բայց համարվում են հիմք ԽԿ-ով երեխաների բուժման համար: Այս հանձնարարականների զարգացումը պետք է ուղեկցվի կլինիկական պրակտիկայում ինֆորմացիայի տարածմամբ:

**Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններն աուդիտի
ցուցանիշներ**

Երեխաների Խոցային կոլիտի վարման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Հայաստանի բուժօգնություններում ներդնելով հետևյալ գործառնությունները՝

- Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումներ ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System)
- Շարունակական ինտերակտիվ կրթական միջոցառումներ
- Աուդիտ տեղայնացված ցուցանիշների կիրառմամբ
- Ֆինանսական մեխանիզմներ

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժօգնությունների պայմաններում ԽԿ պացիենտների համալիր փնտրումներն և վարման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց

հերթակալանությունը կրում են պարտադիր բնույթ ենթակաշեն կամ այլակամակնությունները: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք:

Առողջիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն սովյալ ախտաբանություն կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացը առանձին ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող փուլերի: Փուլերի վերահսկումը կրում է ինչպես նորակալան, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջները են ցուցանիշների չափելի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը:

Աշխատանքային խմբի կողմից առաջարկվել են հետևյալ գնահատման ցուցանիշները բազմապրոֆիլ մանկաբուժական կենտրոններում Խոցային կոլիտի վարման առողջիտի համար

- Պացիենտներին քանակ, որոնց ԽԿ ախտորոշման համար ստորին էնդոսկոպիայի /կոլոնոսկոպիայի/ հետմեկտեղ իրականացվել է վերին էնդոսկոպիա /գաստրոսկոպիա/ (Կրոնի հիվանդությունը բացառելու նպատակով) բազմաստիճան նպատակային բինոպսիայով և հետագա հյուսվածքաբանական հետազոտումով:
- Պացիենտներին քանակ, որոնց ԽԿ ախտորոշման համար կզբնական լաբորատոր հետազոտությունները ներառել են արյան ընդհանուր քննություն, լյարդային ֆերմենտներ, ալբումին, էրիթրոցիտներին և ստեղման արագություն [էՆԱ], երկաթի մակարդակ, C-ռեակտիվ սպիտակուց:
- Պացիենտներին քանակ, որոնց ԽԿ ախտորոշման համար կդանքում որոշվել է Calprotectin-ի քանակը:
- Պացիենտներին քանակ, որոնց ԽԿ ախտորոշման ընթացքում իրականացվել է կղանքի մանրաբանական քննություն առնվազն 3

տարբեր կոնսերվացիայի նմուշներին, ինչպես նաև կոնսերվացիայի թեստավորվել է Clostridium difficile-ի տարածումը և համար:

- Պացիենտներին ԽԿ ախտորոշված թեթևից մինչև միջին ակտիվությամբ քանակ, որոնց մոտ կիրառվել են օռալ 5-ամինոսալիցիլաթթվով /5-ԱՍԹ/ բուժման սխեմաները որպես առաջին գծի ինդուկցիոն թերապիա
- Պացիենտներին ԽԿ թեթևից մինչև միջին ակտիվությամբ քանակ, որոնց բուժման համար օռալ 5-ԱՍԹ նշանակվել են կոմբինացված ձևով տեղային 5-ԱՍԹ հետ:
- Պացիենտներին ԽԿ միջին-ծանր ակտիվությամբ քանակ, որոնց բուժման համար նշանակվել է Պրեդնիզոնի/պրեդնիզոնի 1մգ/կգ - մինչև 40մգ/օր, ռեմիսիայի ինդուկցիայի նպատակով:
- Պացիենտներին ԽԿ միջին-ծանր ակտիվությամբ քանակ, որոնց բուժման համար նշանակվել է Ազաթիոպրին 2մգ/կգ (ստիճանաբար 0.5-1.0-1.5-2.0մգ/կգ) ռեմիսիայի պահպանման նպատակով:

Սույն ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտները կարելի է բաժանել ներքին (սուբյեկտիվ) և արտաքին (օբյեկտիվ) պատճառների խմբերի: Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն կայուն դիալիզիսով, որի հիմքում ընկած են այնպիսի ներքին խոչընդոտներ ինչպիսիք են՝ անհատ բժշկներին գիտելիքները և հմտությունները թերությունները համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ: Ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման արտաքին խոչընդոտներից կարելի է նշել.

- բուհական և հետբուհական բժշկական կրթության և շարունակական մասնագիտական զարգացման ծրագրերում «կլինիկական համաճարակաբանություն» և «սպացուցողական բժշկություն» ուսումնական առարկաների բացակայությունը

- գործող Ժիշկային և առողջապահական ոլորտի տարբեր մակարդակներին ղեկավարներին տեղեկատվական գրագիտություն ցածր մակարդակը ,

- Ուղեցույցում նշված ախտորոշման ստանդարտացված մեթոդներին անբավարար անկայությունը Հայաստանում

- բոլոր ներգրավված շահառուներին ոչ արդյունավետ կոմունիկացիան և համագործակցությունը

- որակավորված կադրային ներուժի պակասը

- ֆինանսական բեռը

Այնուամենայնիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ բոլոր վերոնշյալ խոչընդոտները հախթահարելի են համակարգված քաղաքականություն, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումների և ԱԲՀ պացիենտների շահերի գերակայություն որդեգրման պայմաններում:

Գրականություն ցանկ

1. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:423–39.
2. Henderson P, Hansen R, Cameron FL, et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:999–1005.
3. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, et al. Children with early onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 2005;146:35–40.
4. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135:1114–22.
5. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2080–8.
6. Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, et al. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:139–47.

7. Jakobsen C, Bartek J Jr, Wewer V, et al. Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease—a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1217–24.
8. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI, et al. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut* 2008;57:331–8.
9. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis* 2010;4:431–7.
10. Travis SPL, Stange EF, Le´mann M, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn Colit* 2008;2:24–62.
11. Turner D, Travis SP, Griffiths AM, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011;106:574–88.
12. Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, et al. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:S14–34.
13. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis—the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:1–7.
14. 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.
15. Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn’s and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2007;44:653–74.
16. Rajwal SR, Puntis JW, McClean P, et al. Endoscopic rectal sparing in children with untreated ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:66–9.
17. Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. *Am J Surg Pathol* 2004;28:190–7.
18. Markowitz J, Kahn E, Grancher K, et al. Atypical rectosigmoid histology in children with newly diagnosed ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2034–7.

19. Levine A, de Bie CL, Turner D, et al. Atypical disease phenotypes in paediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 May 8. [Epub ahead of print]
20. Robert ME, Tang L, Hao LM, et al. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *Am J Surg Pathol* 2004;28:183–9.
21. Kim B, Barnett JL, Kleer CG, et al. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3258–62.
22. Haskell H, Andrews CW Jr, Reddy SI, et al. Pathologic features and clinical significance of “backwash” ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1472–81.
23. Tobin JM, Sinha B, Ramani P, et al. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:443–8.
24. de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:374–80.
25. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow’s milk protein allergy in infants and children: a practical guideline of the GI-committee of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:221–229.
26. Glocker EO, Frede N, Perro M, et al. Infant colitis—it’s in the genes. *Lancet* 2010;376:1272.
27. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009;361:2033–45.
28. Begue B, Verdier J, Rieux-Laucat F, et al. Defective IL10 signaling defining a subgroup of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1544–55.
29. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008;2:1–23.
30. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012;61:535–42.

31. Beattie RM, Nicholls SW, Domizio P, et al. Endoscopic assessment of the colonic response to corticosteroids in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22:373–9.
32. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194–201.
33. Gustavsson A, Jaärnerot G, Hertervig E, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis—3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:984–9.
34. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412–22.
35. Gustavsson A, Jaärnerot G, Hertervig E, et al. A 2-year follow-up of the Swedish-Danish Infliximab/placebo trial in steroid resistant acute ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:A983.
36. Turner D, Mack D, Leleiko N, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology* 2010;138:2282–91.
37. Turner D, Seow CH, Greenberg GR, et al. A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indices in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1081–8.
38. Thakkar K, Lucia CJ, Ferry GD, et al. Repeat endoscopy affects patient management in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:722–7.
39. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423–32.
40. Turner D, Hyams J, Markowitz J, et al. Appraisal of the Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1218–23.
41. Mack DR, Langton C, Markowitz J, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2007;119:1113–9.
42. Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, et al. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:609–13.

43. Turner D, Mack DR, 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.
44. Schoepfer AM, Trummler M, Straumann A, et al. Ulcerative colitis: Correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1851–8.
45. D’Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:429–37.
46. Hanai H, Takeuchi K, Iida T, et al. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2004;49:1438–43.
47. Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, et al. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digest* 1997;58:176–80.
48. Ashorn S, Honkanen T, Kolho KL, et al. Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial antigens among children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:199–205.
49. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, et al. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:14–22.
50. 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;107:941–49.
51. Turner D, Leach ST, Mack D, et al. Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response. *Gut* 2010;59:1207–12.
52. Sylvester FA, Turner D, Draghi A 2nd, et al. Fecal osteoprotegerin may guide the introduction of second-line therapy in hospitalized children with ulcerative colitis. *Infl. Bowel Dis* 2011;17:1726–30.
53. Harris MS, Lichtenstein GR. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharm Ther* 2011;33:996–1009.
54. Lichtenstein GR, Kamm MA. Review article: 5-aminosalicylate formulations for the treatment of ulcerative colitis—methods of comparing release rates and delivery of 5-aminosalicylate to the colonic mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:663–73.

55. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000543.
56. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000544.
57. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:601–16.
58. Romkens TE, Kampschreur MT, Drenth JP, et al. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012 Mar 14.[Epub ahead of print]
59. Romano C, Famiani A, Comito D, et al. Oral beclomethasone dipropionate in pediatric active ulcerative colitis: a comparison trial with mesalazine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:385–9.
60. Quiros JA, Heyman MB, Pohl JF, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of balsalazide in pediatric patients with mild-to-moderate active ulcerative colitis: results of a randomized, double-blind study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:571–9.
61. Ferry GD, Kirschner BS, Grand RJ, et al. Olsalazine versus sulfasalazine in mild to moderate childhood ulcerative colitis: results of the Pediatric Gastroenterology Collaborative Research Group Clinical Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:32–8.
62. Heyman MB, Kierkus J, Spenard J, et al. Efficacy and safety of mesalamine suppositories for treatment of ulcerative proctitis in children and adolescents. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1931–9.
63. Christensen LA, Fallingborg J, Jacobsen BA, et al. Bioavailability of 5-aminosalicylic acid from slow release 5-aminosalicylic acid drug and sulfasalazine in normal children. *Dig Dis Sci* 1993;38:1831–6.
64. Barden L, Lipson A, Pert P, et al. Mesalazine in childhood inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1989;3:597–603.
65. Tolia V, Massoud N, Klotz U. Oral 5-aminosalicylic acid in children with colonic chronic inflammatory bowel disease: clinical and pharmacokinetic experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:333–8.
66. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, et al. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2009;54:1157–70.
67. Wiersma H, Escher JC, Dilger K, et al. Pharmacokinetics of mesalazine pellets in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:626–31.

68. Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, et al. Comparison of two different daily dosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenance of remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1111–9.
69. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, et al. Delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2009;137:1934–43.
70. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed-release oral mesalazine at 4.8 g/day (800mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2478–85.
71. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, et al. Delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day (800mg tablets) compared to 2.4 g/day (400mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: the ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol* 2007;21:827–34.
72. Kruis W, Kiudelis G, Racz I, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009;58:233–40.
73. Williams C, Panaccione R, Ghosh S, et al. Optimizing clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid) in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4:237–48.
74. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008;57:893–902.
75. Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, et al. Once-daily dosing vs. conventional dosing schedule of mesalazine and relapse of quiescent ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2070–7.
76. Loftus EV Jr, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:179–89.
77. Arend LJ, Springate JE. Interstitial nephritis from mesalazine: case report and literature review. *Pediatr Nephrol* 2004;19:550–3.
78. Kohli R, Melin-Aldana H, Sentongo TA. Mesalazine-induced pneumonitis during therapy for chronic inflammatory bowel disease: a pediatric case report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:479–82.

79. Sentongo TA, Piccoli DA. Recurrent pericarditis due to mesalamine hypersensitivity: a pediatric case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:344–7.
80. Selhub J, Dhar GJ, Rosenberg IH. Inhibition of folate enzymes by sulfasalazine. *J Clin Invest* 1978;61:221–4.
81. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:293–300.
82. Cortot A, Maetz D, Degoutte E, et al. Mesalamine foam enema versus mesalamine liquid enema in active left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3106–14.
83. Malchow H, Gertz B. A new mesalazine foam enema (Claversal foam) compared with a standard liquid enema in patients with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:415–23.
84. Gionchetti P, Ardizzone S, Benvenuti ME, et al. A new mesalazine gel enema in the treatment of left-sided ulcerative colitis: a randomized controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:381–8.
85. d'Albasio G, Paoluzi P, Campieri M, et al. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories: a double-blind placebo-controlled trial. The Italian IBD Study Group. *Am J Gastroenterol* 1998;93:799–803.
86. Hanauer S, Good LI, Goodman MW, et al. Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1749–54.
87. Marteau P, Crand J, Foucault M, et al. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998;42:195–9.
88. Odera G, Giuliani B, Santini B, et al. Topical treatment with 5-ASA and hydrocortisone. *Riv Ital Pediatr* 1986;12:674–8.
89. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004115.
90. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, et al. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1263–76.

91. Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, et al. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:979–94.
92. Lamet M, Ptak T, Dallaire C, et al. Efficacy and safety of mesalamine 1 g HS versus 500mg BID suppositories in mild to moderate ulcerative proctitis: a multicenter randomized study. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:625–30.
93. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Digest Dis Sci* 2011;56:513–22.
94. Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, et al. Efficacy of topical 5-aminosalicylates in preventing relapse of quiescent ulcerative colitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:513–9.
95. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005;54:960–5.
96. Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, et al. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1115–20.
97. Hyams J, Markowitz J, Lerer T, et al. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1118–23.
98. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962;2:441–3.
99. Kolho KL, Raivio T, Lindahl H, et al. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:720–5.
100. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol* 1978;13:833–7.
101. Uchida K, Araki T, Toiyama Y, et al. Preoperative steroid-related complications in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2006;49:74–9.
102. Rizzello F, Gionchetti P, D'Arienzo A, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1109–16.

103. Manguso F, Balzano A. Meta-analysis: the efficacy of rectal beclomethasonedipropionate vs. 5-aminosalicylic acid in mild to moderate distal ulcerative colitis. *Aliment Pharm Ther* 2007;26:21–9.
104. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, et al. Oral beclomethasonedipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1471–80.
105. D’Haens GR, Kovacs A, Vergauwe P, et al. Preliminary efficacy and safety study of a new budesonide-MMX(R) 9mg extended-release tablets in patients with active left-sided ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2010;4:153–60.
106. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroent* 2009;104:437–43.
107. Burke DA, Axon AT, Clayden SA, et al. The efficacy of tobramycin in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;4:123–9.
108. Lobo AJ, Burke DA, Sobala GM, et al. Oral tobramycin in ulcerative colitis: effect on maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:155–8.
109. Gionchetti P, Rizzello F, Ferrieri A, et al. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 1999;44:1220–1.
110. Ohkusa T, Kato K, Terao S, et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1820–9.
111. Mantzaris GJ, Archavlis E, Christoforidis P, et al. A prospective randomized controlled trial of oral ciprofloxacin in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:454–6.
112. Turunen UM, Farkkila MA, Hakala K, et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroent* 1998;115:1072–8.
113. Muniyappa P, Gulati R, Mohr F, et al. Use and safety of rifaximin in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:400–4.
114. 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.

115. Henker J, Muller S, LaassMW, et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. *Z Gastroenterol* 2008;46:874–5.
116. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007443
117. Huynh HQ, deBruyn J, Guan L, et al. Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:760–8.
118. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroent* 2005;100:1539–46.
119. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2218–27.
120. Sood A, Midha V, Makharia GK, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1202–9.
121. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:697–8.
122. Furrle E, Macfarlane S, Kennedy A, et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut* 2005;54:242–9.
123. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1133–41.
124. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1567–74.
125. Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, et al. A randomised double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2011;5:115–21.
126. Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:327–34.

127. Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000478
128. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, et al. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:126–37.
129. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, et al. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:630–42.
130. Hyams JS, Lerer T, Mack D, et al. Outcome following thiopurine use in children with ulcerative colitis: a prospective multicenter registry study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:981–7.
131. Barabino A, Torrente F, Ventura A, et al. Azathioprine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1125–30.
132. Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA, et al. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:54–8.
133. Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1990;117:809–14.
134. Pozler O, Chladek J, Maly J, et al. Steady-state of azathioprine during initiation treatment of pediatric inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:623–8.
135. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47–53.
136. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, et al. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1227–33.
137. Mantzaris GJ, Sfakianakis M, Archavlis E, et al. A prospective randomized observer-blind 2-year trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid-dependent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1122–8.
138. Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: possible mechanism for interaction with 6-mercaptopurine and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:456–9.

139. Andrews JM, Travis SPL, Gibson PR, et al. Systematic review: does concurrent therapy with 5-ASA and immunomodulators in inflammatory bowel disease improve outcomes? *Aliment Pharmacol Ther*;2009;29:459–69.
140. Fuentes D, Torrente F, Keady S, et al. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*;2003;17:913–21.
141. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*;1998; 115:813–21.
142. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996;91:423–33.
143. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621–30.
144. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3:47–91.
145. De Greef E, Vandenplas Y, Veereman-Wauters G. Opportunistic infections in paediatric inflammatory bowel disease patients. *Arch Dis Child* 2011;91:5–7.
146. Russell RK, Wilson ML, Loganathan S, et al. A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:946–53.
147. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 Feb 10. [Epub ahead of print]
148. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121–5.
149. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617–25.
150. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:36–41.

151. Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, et al. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;130:1047–53.
152. Gazouli M, Pachoula I, Panayotou I, et al. Thiopurine S-methyltransferase genotype and the use of thiopurines in paediatric inflammatory bowel disease Greek patients. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:93–7.
153. Ooi CY, Bohane TD, Lee D, et al. Thiopurine metabolite monitoring in paediatric inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:941–7.
154. Gerich ME, Quiros JA, Marcin JP, et al. A prospective evaluation of the impact of allopurinol in pediatric and adult IBD patients with preferential metabolism of 6-mercaptopurine to 6-methylmercaptopurine. *J Crohns Colitis* 2010;4:546–52.
155. Rahhal RM, Bishop WP. Initial clinical experience with allopurinol/thiopurine combination therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1678–82.
156. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996;110:1416–21.
157. Onuk MD, Kaymakoglu S, Demir K, et al. Low-dose weekly methotrexate therapy in remission maintenance in ulcerative colitis. *Gut* 1996;39:A75.
158. Aloï M, Di Nardo G, Conte F, et al. Methotrexate in paediatric ulcerative colitis: a retrospective survey at a single tertiary referral centre. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1017–22.
159. Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:440–9.
160. Ziring DA, Wu SS, Mow WS, et al. Oral tacrolimus for steroid dependent and steroid-resistant ulcerative colitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:306–11.
161. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, et al. Tacrolimus therapy as an alternative to thiopurines for maintaining remission in patients with refractory ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:526–30.
162. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD005112
163. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462–76.

164. Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:391–9.
165. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1430–6.
166. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780–7.
167. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257–65.
168. 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.
169. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Infliximab, azathioprine or infliximab plus azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis. The UC SUCCESS trial. *J Crohns Colitis* 2011;5:13.
170. 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.
171. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861–8.
172. Fanjiang G, Russell GH, Katz AJ. Short- and long-term response to and weaning from infliximab therapy in pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:312–7.
173. Chaparro M, Guerra I, Munoz-Linares P, et al. Systematic review: antibodies and anti-TNF-alpha levels in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:971–86.
174. Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1133–9.
175. Lees CW, Ali AI, Thompson AI, et al. The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:286–97.

176. Thanaraj S, Hamlin PJ, Ford AC. Granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1297–306.
177. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008;135:400–9.
178. Tomomasa T, Kobayashi A, Kaneko H, et al. Granulocyte adsorptive apheresis for pediatric patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2003;48:750–4.
179. Kumagai M, Yamato Y, Maeda K, et al. Extracorporeal leukocyte removal therapy for patients with ulcerative colitis. *Pediatr Int* 2007;49:431–6.
180. Ikeda H, Ishimaru Y, Takayasu H, et al. Efficacy of granulocyte apheresis in pediatric patients with ulcerative colitis: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:592–6.
181. Ruuska T, Wewer V, Lindgren F, et al. Granulocyte-monocyte adsorptive apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: results, practical issues, safety, and future perspectives. *Inflam Bowel Dis* 2009;15:1049–54.
182. Martin de Carpi J, Vilar P, Prieto G, et al. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in paediatric inflammatory bowel disease: a prospective pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:386–91.
183. Tomomasa T, Tajiri H, Kagimoto S, et al. Leukocyte apheresis in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:34–9.
184. Emmrich J, Petermann S, Nowak D, et al. Leukocyte apheresis (LCAP) in the management of chronic active ulcerative colitis—results of a randomized pilot trial. *Dig Dis Sci* 2007;52:2044–53.
185. Sakata Y, Iwakiri R, Amemori S, et al. Comparison of the efficacy of granulocyte and monocyte/macrophage adsorptive apheresis and leukocyte apheresis in active ulcerative colitis patients: a prospective randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:629–33.
186. Levine DS, Fischer SH, Christie DL, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for active, extensive, and medically refractory idiopathic ulcerative or Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:91–100.
187. Buning J, Homann N, von Smolinski D, et al. Helminths as governors of inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57:1182–3.

188. Summers RW, Elliott DE, Qadir K, et al. Trichuris suis seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2034–41.
189. Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr et al. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128:825–32.
190. Turner D, Steinhart AH, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD006443
191. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:112–24.
192. Tilney HS, Constantinides V, Ioannides AS, et al. Pouch-anal anastomosis vs straight ileoanal anastomosis in pediatric patients: a meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2006;41:1799–808.
193. Seetharamaiah R, West BT, Ignash SJ, et al. Outcomes in pediatric patients undergoing straight vs J pouch ileoanal anastomosis: a multicenter analysis. *J Pediatr Surg* 2009;44:1410–7.
194. Pakarinen MP, Natunen J, Ashorn M, et al. Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. *Pediatrics* 2009;123:1377–82.
195. Weston-Petrides GK, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. Comparison of outcomes after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Arch Surg* 2008;143:406–12.
196. Tjandra JJ, Fazio VW, Milsom JW, et al. Omission of temporary diversion in restorative proctocolectomy—is it safe? *Dis Colon Rectum* 1993;36:1007–14.
197. Ahmed Ali U, Keus F, Heikens JT, et al. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD006267
198. Wu XJ, He XS, Zhou XY, et al. The role of laparoscopic surgery for ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:949–57.
199. Fraser JD, Garey CL, Laituri CA, et al. Outcomes of laparoscopic and open total colectomy in the pediatric population. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010;20:659–60.
200. Mattioli G, Pini-Prato A, Barabino A, et al. Laparoscopic approach for children with inflammatory bowel diseases. *Pediatr Surg Int* 2011;27:839–46.
201. da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2010;97:65–9.

202. Cornish JA, Tan E, Teare J, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1128–38.
203. Waljee A, Waljee J, Morris AM, et al. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1575–80.
204. Mortier PE, Gambiez L, Karoui M, et al. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:594–7.
205. Markel TA, Lou DC, Pfefferkorn M, et al. Steroids and poor nutrition are associated with infectious wound complications in children undergoing first stage procedures for ulcerative colitis. *Surgery* 2008; 144:540–5.
206. Randall J, Singh B, Warren BF, et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg*. 2010;97:404–9.
207. Yang Z, Wu Q, Wu K, et al. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharm Ther* 2010;31:486–92.
208. Kappelman M, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. The association between IBD and venous thromboembolism in Danish children and adults: A population-based case-control study. *Gastroenterology* 2010;138:S-105–6
209. Rintala RJ, Lindahl HG. Proctocolectomy and J-pouch ileo-anal anastomosis in children. *J Pediatr Surg* 2002;37:66–70.
210. Alexander F, Sarigol S, DiFiore J, et al. Fate of the pouch in 151 pediatric patients after ileal pouch anal anastomosis. *J Pediatr Surg* 2003;38:78–82.
211. Stavlo PL, Libsch KD, Rodeberg DA, et al. Pediatric ileal pouch-anal anastomosis: functional outcomes and quality of life. *J Pediatr Surg* 2003;38:935–9.
212. Robb BW, Gang GI, Hershko DD, et al. Restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis in very young patients with refractory ulcerative colitis. *J Pediatr Surg* 2003;38:863–7.
213. Perrault J. Pouchitis in children: therapeutic options. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002;5:389–97.
214. Shen B, Lashner BA, Bennett AE, et al. Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1527–31.

215. Slatter C, Girgis S, Huynh H, et al. Pre-pouch ileitis after colectomy in paediatric ulcerative colitis. *Acta Paediatr* 2008;97:381–3.
216. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:972–7.
217. Biancone L, Michetti P, Travis SP, et al. European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohns Colitis* 2008;2:63–92.
218. Kaditis AG, Perrault J, Sandborn WJ, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody subtypes in children and adolescents after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:386–92.
219. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal-pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD001176.
220. Ferrante M, D' Haens G, Dewit O, et al. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: a Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:243–9.
221. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004;53:108–14.
222. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305–9.
223. Aloï M, Cucchiara S. Extraintestinal manifestations of IBD in pediatrics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13(suppl 1):23–32.
224. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:63–8.
225. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:140–5.
226. Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:7–21.
227. Hyams JS. Crohn's disease in children. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:255–77.
228. Winesett M. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Ped Ann* 1997;26:227–34.

229. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:967–95.
230. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:751–7.
231. Orchard TR, Jewell DP. Conditions of the eyes and joints associated with inflammatory bowel disease. In: Targan SR, Shanahan F, Karp LC, eds. *Inflammatory Bowel Disease: Translating Basic Science Into Clinical Practice*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2010:553–61.
232. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:75–82.
233. Broome U, Lofberg R, Veress B, et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995;22:1404–8.
234. Fevery J, Henckaerts L, Van Oirbeek R, et al. Malignancies and mortality in 200 patients with primary sclerosing cholangitis: a long-term single-centre study. *Liver Int* 2012;32:214–22.
235. Cullen SN, Chapman RW. The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006;26:52–61.
236. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889–93.
237. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808–14.
238. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1638–45.
239. Rocha R, Santana GO, Almeida N, et al. Analysis of fat and muscle mass in patients with inflammatory bowel disease during remission and active phase. *Br J Nutr* 2009;101:676–9.
240. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:995–1000.
241. Markowitz J, Grancher K, Rosa J, et al. Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:373–80.

242. Turunen P, Ashorn M, Auvinen A, et al. Long-term health outcomes in pediatric inflammatory bowel disease: a population-based study. *Inflam Bowel Dis* 2009;15:56–62.
243. Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:227–32.
244. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut* 1986;27:481–5.
245. Dickinson RJ, Ashton MG, Axon AT, et al. Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroent* 1980;79:1199–204.
246. Barabino A, Tegaldo L, Castellano E, et al. Severe attack of ulcerative colitis in children: retrospective clinical survey. *Dig Liver Dis* 2002;34:44–9.
247. Bechtold S, Alberer M, Arenz T, et al. Reduced muscle mass and bone size in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2010;16:216–25.
248. Werkstetter KJ, Pozza SB, Filipiak-Pittroff B, et al. Long-term development of bone geometry and muscle in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:988–98.
249. Gokhale R, Favus MJ, Karrison T, et al. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;114:902–11.
250. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, et al. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2007;13:42–50.
251. Walther F, Fusch C, Radke M, et al. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:42–51.
252. Pappa H, Thayu M, Sylvester F, et al. Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:11–25.
253. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, et al. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2006;118:1950–61.
254. Greenley RN, Stephens M, Doughty A, et al. Barriers to adherence among adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2010;16:36–41.
255. Greenley RN, Hommel KA, Nebel J, et al. A meta-analytic review of the psychosocial adjustment of youth with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2011;35:857–69.

256. Timmer A, Preiss JC, Motschall E, et al. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD006913-CD006913.
257. Ross SC, Strachan J, Russell RK, et al. Psychosocial functioning and health-related quality of life in paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:480–8.
258. Mackner LM, Crandall WV. Long-term psychosocial outcomes reported by children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1386–92.
259. Vaisto T, Aronen ET, Simola P, et al. Psychosocial symptoms and competence among adolescents with inflammatory bowel disease and their peers. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:27–35.
260. Hommel KA, Denson LA, Baldassano RN. Oral medication adherence and disease severity in pediatric inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:250–4.
261. Hommel KA, Baldassano RN. Barriers to treatment adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2010;35:1005–10.
262. Reed-Knight B, Lewis JD, Blount RL. Association of disease, adolescent, and family factors with medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2011;36:308–17.
263. Goodhand J, Hedin CR, Croft NM, et al. Adolescents with IBD: the importance of structured transition care. *J Crohns Colitis* 2011;5:509–19.
264. Crowley R, Wolfe I, Lock K, et al. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. *Arch Dis Child* 2011;96:548–53.
265. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2760–7.
266. Actis GC, Fadda M, Pellicano R, et al. The 17-year single-center experience with the use of azathioprine to maintain remission in ulcerative colitis. *Biomed Pharmacother* 2009;63:362–5.
267. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development and evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI): a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423–32.

Հավելված 1

Օբսֆորդի սպացուցողական բժշկության կենտրոնի
սպացուցույցները և խորհուրդները /2011/

Մակարդակ	Բուժում / կանխարգելում, էթիոլոգիա / վնաս	Կանխատեսում	Ախտորոշում	Տարբ.ախտ./ ախտ-ի տարած-ն հետագ-ն	Էկոնոմիկական նորոշման վերլուծություններ
1a	ՊԲՎՓ-ները չվ (համասեռությունը ամբ*)	Նախապես կազմված ընտրանքի կոհորտային հետազոտությունները չվ (համասեռությունը ամբ*); տարբեր պրոպոլագիաներում վավերացված ԿՈԿ”	1-ին մակարդակի հետազոտությունները չվ (համասեռությունը ամբ*); տարբեր կլինիկական կենտրոններում կատարված 1b հետազոտությունները հետ ԿՈԿ”	Առաջատար կոհորտային հետազոտությունները չվ (համասեռությունը ամբ*)	1-ին մակարդակի տեսակետի հետազոտությունները չվ (համասեռությունը ամբ*)
1b	Առանձին ՊԲՎՓ (վստահելիությունները միջակայքով)՝ i	Առանձին նախապես կազմված ընտրանքով կոհորտային հետազոտություններում ավելի քան 80% հետագա դինամիկ հսկողությունը ամբ; ԿՈԿ” վավերացված մեկ պրոպոլագիանում	Պատշաճ էտալոն ստանդարտներով վավերացման ** կոհորտային հետազոտություններ; կամ ԿՈԿ” հետազոտված մեկ կլինիկական կենտրոնում	Պատշաճ դինամիկ հսկողությունը ամբ **** պրոպոլագիաների վկոհորտային հետազոտություններ	Կլինիկ. խելամիտ ծախսերի / ալմիջոց-ի վրա հիմնված վերլուծություններ; սպաց-ի համակարգային վերանայում/ներ; և ներառյալ բազմաբայլ զգայունությունները վերլուծություններ
1c	All or none§	All or none դեպքերի 2 արք	Բացարձակ SpPin-եր և SnNout-եր ” ”	All or none դեպքերի 2 արք	Բացարձակ ավելի և ավարժեքի կամ ավելի վատարժեքի վերլուծություններ ” ” ” ”
2a	Կոհորտային հետազոտությունները չվ (համասեռությունը ամբ*)	Կամ հետադարձ կոհորտային հետազոտությունները կամ	>2 մակարդակի ախտորոշիչ հետազոտությունները չվ (համասեռությունը ամբ)	2b և ավելի և ավելի հետազոտություններ	>2 մակարդակի էկոնոմիկական հետազոտություններ

		ՊԲՎՓ-ն էր ի չ ք ու ժ վ ած ս տ ու զ ի չ ի ս մ ք է ր ի չ Վ (հ ա մ ս ս ե ռ ու թ յ ա մ ք *)	մ ք *)	ն է ր ի չ Վ (հ ա մ ս ս ե ռ ու թ յ ա մ ք *)	թ յ ու ն ն է ր ի չ Վ (հ ա մ ս ս ե ռ ու թ յ ա մ ք *)
2b	Առ ան ձ ի ն կ ո հ ո ր տ ա յ ի ն հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն (ն է ր ա յ ա լ ց ա ծ ր ն ր ա կ ի ՌԿՀ ; օ ր . < 80 % դ ի ն ա մ ի կ հ ս կ ո դ ու թ յ ու ն)	Հ ե տ ա հ ա յ ա ց կ ո հ ո ր տ ա յ ի ն հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն կ ա մ ՊԲՎՓ- ի չ ք ու ժ վ ած ս տ ու զ ի չ ի ս մ ք է ր ի չ դ ի ն ա մ ի կ հ ս կ ո դ ու թ յ ու ն ; ԿՈԿ"-ի դ ու ր ս ք է ր ու մ կ ա մ հ ա ս տ ա ս լ ա ծ մ ի ա յ ն ա ն ջ ա ս ո ը ն տ ր ա ն ք ու մ	Պ ա տ շ ա ճ է տ ա լ ո ն ս տ ա ն դ ա ր դ ն է ր ո վ ք ա ց ա հ ա յ տ ո դ ** կ ո հ ո ր տ ա յ ի ն հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն ; ԿՈԿ" դ ու ր ս ք է ր ու մ ի ց հ ե տ ո , կ ա մ վ ա լ է ր ա ց վ ա ծ մ ի ա յ ն ա ն ջ ա ս ո ը ն տ ր ա ն ք ու մ կ ա մ տ լ յ ա լ ն է ր ի ք ա զ ա յ ու մ	Հ ե տ ա հ ա յ ա ց կ ո հ ո ր տ ա յ ի ն հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն կ ա մ վ ա ս ո դ ի ն ա մ ի կ հ ս կ ո դ ու թ յ ու ն	Կ լ ի ն ի կ ա յ է ս ի ն է լ ա մ ի տ ծ ա ի ս ս ե ր ի կ ա մ ա յ լ մ ի ջ ո ց ն է ր ի վ ր ա հ ի մ ն վ ա ծ վ է ր լ ու ծ ու թ յ ու ն ; ս ա յ ա ց ու յ ց ի կ ա մ է զ ա կ ի հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն ն է ր ի ս ա հ մ ա ն ա ի ս կ վ է ր ա ն ա յ ու մ / ն է ր ; ն ն է ր ա յ ա լ ք ա զ մ ա ք ա յ լ զ զ ա յ ու ն ու թ յ ա ն վ է ր լ ու ծ ու թ յ ու ն ն է ր
2c	Ե լ ք է ր ի հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն ; Է կ ո լ ո գ ի ա կ ա ն հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն ն է ր	Ե լ ք է ր ի հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն	Է կ ո լ ո գ ի ա կ ա ն հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն ն է ր		Ա ու դ ի տ կ ա մ է լ ք է ր ի հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն
3a	Դ ե ա ք - կ ա ո ա լ ա ր վ ո դ հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն ն է ր ի չ Վ (հ ա մ ս ս ե ռ ու թ յ ա մ ք *)		3b ն ա լ է լ ի ո ր ա կ յ ա լ հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն ն է ր ի չ Վ (հ ա մ ս ս ե ռ ու թ յ ա մ ք *)	3b ն ա լ է լ ի ո ր ա կ յ ա լ հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն ն է ր ի չ Վ (հ ա մ ս ս ե ռ ու թ յ ա մ ք *)	3b ն ա լ է լ ի ո ր ա կ յ ա լ հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն ն է ր ի չ Վ (հ ա մ ս ս ե ռ ու թ յ ա մ ք *)
3b	Ա ն հ ա տ ա կ ա ն դ ե ա ք - կ ա ո ա լ ա ր վ ո դ հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն		Ո չ - հ ա ջ ո ր դ ա կ ա ն հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն ; կ ա մ ա ո ա ն ց հ ե տ ո ն ո դ ա կ ա ն ո ր է ն կ ի ր ա ո վ ա ծ է տ ա լ ո ն ս տ ա ն դ ա ր տ ն է ր ի	Ո չ - հ ա ջ ո ր դ ա կ ա ն կ ա ն կ ո հ ո ր տ ա յ ի ն հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն , կ ա մ շ ա ս ս ա հ մ ա ն ա վ ա կ	Ս ա հ մ ա ն ա ի ս կ ա յ լ մ ի ջ ո ց ն է ր ի կ ա մ ծ ա ի ս ս ե ր ի վ ր ա հ ի մ ն վ ա ծ վ է ր լ ու ծ ու թ յ ու ն , տ լ յ ա լ ն է ր ի

				պր պր ւ լ ա ց ի ա	գ ն ահ ատմ ան վ առ ո թ ալ , ս ալ ալ ն ն ե թ առ յ ալ զ գ ալ ու ն ու թ յ ան վ ե թ լ ու ծ ու թ յ ու ն ն ե թ ն ե թ առ ե լ ո վ կ լ ի ն ի կ ապե ս խե լ ա մ ի տ փո փո խալ ան ն ե թ
4	Դե պք ե թ ի շ աք ք (և ց ած թ ո թ ալ ի կ ո հ ո թ տայ ի ն ն դ ե պք - կ առ ալ աք վ ո դ հ ե տազ ո տո լ թ լ ու ն ն ե թ §§)	Դե պք ե թ ի շ աք ք ե թ (և ց ած թ ո թ ալ ի կ ան խառե ս ի չ կ ո հ ո թ տայ ի ն հ ե տազ ո տո լ թ ո ու ն ն ե թ ***)	Դե պք - կ առ ալ աք վ ո դ հ ե տազ ո տո լ թ յ ո ւ ն , վ առ կ ալ ո չ - ան կ ախ է տալ ո ն ս տան դ աք տն ե թ	Դե պք ե թ ի շ աք ք ե թ կ ալ փո փո խվ ա ծ է տալ ո ն ս տան դ աք տն ե թ	Առ ան ց ո թ ու է զ գ ալ ու ն ու թ յ ան վ ե թ լ ու ծ ու թ յ ան վ ե թ լ ու ծ ու թ յ ու ն
5	Փո թ ձ ազ ե տի կ աք ծ ի ք առ ան ց բ աց ահ ալ տ ք ն ն ադ առալ ա ն գ ն ահ ատմ ան , կ ալ հ ի մ ն վ ած Ֆ ի զ ի լ ո գ ի ալ ի , bench հ ե տազ ո տո լ թ յ ան կ ալ «հ ի մ ն ալ ան ս կ զ բ ու ն ք ն ե թ ի » վ թ ա	Փո թ ձ ազ ե տի կ աք ծ ի ք առ ան ց բ աց ահ ալ տ ք ն ն ադ առալ ան գ ն ահ ատմ ան , կ ալ հ ի մ ն վ ած Ֆ ի զ ի լ ո գ ի ալ ի , bench հ ե տազ ո տո լ թ յ ան կ ալ «հ ի մ ն ալ ան ս կ զ բ ու ն ք ն ե թ ի » վ թ ա	Փո թ ձ ազ ե տի կ աք ծ ի ք առ ան ց բ աց ահ ալ տ ք ն ն ադ առալ ան գ ն ահ ատմ ան , կ ալ հ ի մ ն վ ած Ֆ ի զ ի լ ո գ ի ալ ի , bench հ ե տազ ո տո լ թ յ ա ն կ ալ «հ ի մ ն ալ ան ս կ զ բ ու ն ք ն ե թ ի » վ թ ա	Փո թ ձ ազ ե տի կ աք ծ ի ք առ ան ց բ աց ահ ալ տ ք ն ն ադ առ ալ ան գ ն ահ ատմ ան , կ ալ հ ի մ ն վ ած Ֆ ի զ ի լ ո գ ի ալ ի , bench հ ե տազ ո տ ո լ թ յ ան կ ալ «հ ի մ ն ալ ան ս կ զ բ ու ն ք ն ե թ ի » վ թ ա	Փո թ ձ ազ ե տի կ աք ծ ի ք առ ան ց բ աց ահ ալ տ ք ն ն ադ առալ ան գ ն ահ ատմ ան , կ ալ հ ի մ ն վ ած է կ ո ն ո մ ի կ ա լ ան թ ե ո թ ի ալ ի կ ալ «հ ի մ ն ալ ան ս կ զ բ ու ն ք ն ե թ ի » վ թ ա

Խո թ հ ու թ դ ն ե թ ի մ ալ աք դ ալ ք

A	հ ալ ապատաս խան ու մ հ ե տազ ո տո լ թ յ ո ու ն ն ե թ ի ն	է	1-ի ն	մ ալ աք դ ալ ի
B	հ ալ ապատաս խան ու մ հ ե տազ ո տո լ թ ն ո ու ն ն ե թ ի ն հ ե տազ ո տո լ թ յ ո ու ն ն ե թ ի ց է ք ս տր ապր լ աց մ ան ք	է	2-ր դ կ ալ <i>կ ալ</i>	3-ր դ 1-ի ն մ ալ աք դ ալ ի մ ալ աք դ ալ ի

C	4-րդ մակարդակի հետագոտություններ <i>կամ</i> 2-րդ կամ 3-րդ մակարդակի հետագոտությունները քստրասպուլացում
D	5-րդ մակարդակի ապացույցներ <i>կամ</i> ցանկացած մակարդակի մտահոգիչ կերպով անհամապատասխան կամ ոչ համոզիչ հետագոտություններ

«*Էքստրասպուլացիաների*» դեպքում տվյալները կիրառվում են մի իրավիճակում, որը պոտենցիալ կլինի կապես կարևոր կերպով տարբերվում է օրիգինալ հետագոտության իրավիճակից:

Հասկանումներ

ՊԲՎՓ՝ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներ

Մանրամասնությունները համար, տես http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#refs.

Գրականություն աղբյուր

Jeremy Howick, Iain Chalmers, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, and Hazel Thornton. “The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence (Introductory Document)”. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

Կազմված է՝ Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes-ի կողմից 1998թ. Նոյեմբերին: Թարմացված է՝ Jeremy Howick-ի կողմից 2009թ. :

Նշումներ

Օգտագործողները կարող են ավելացնել բացասական նշանը «-» ցույց տալու մակարդակը, որը չի ստացվել ապահովել վերջնական պատասխան, որովհետև՝

- **ԿՄՄ** առկա է վստահելիություն և ևս միջակայքով արդյունք
- **ԿՄՄ** անհանգստացնող տարասեռությունամբ համակարգային վերանայում

Այդպիսի տվյալները եզրակացուցիչ չեն, ուստի կարող են բերել միայն **D մակարդակի խորհրդի**:

*	Համասեռությունն ասելով մենք նկատի ունենք համակարգային վերանայում, որը չի պարունակում անհանգստացնող փոփոխականներ (տարասեռությունն) առանձին հետագոտությունները արդյունքներին ուղղություններին մակարդակների միջև: Ոչ բոլոր վիճակագրորեն նշանակալի տարասեռությամբ համակարգային վերանայումներն են անհանգստացնող, և ոչ բոլոր անհանգստացնող տարասեռություններն են վիճակագրորեն նշանակալի: Ինչպես նշվեց վերևում,
---	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	ան հանգստացնող տարաստեղծությունն սպարունակող հետազոտությունները պետք է նշվեն «-» նշանով իրենց նշանակված մակարդակի վերջում:
“	Կլինիկական Որոշման Կանոն (սրանք ազդերի թմնեք կամ սանդղակավորման համակարգեր են, որոնք կիրառվում են կանխատեսելի զննահատման կամ ախտորոշիչ դասակարգման համար)
“i	Տես վերևում տրված նշումը, թե ինչպես պետք հասկանալ, վարկանիշավորել և օգտագործել լայն վստահելիության միջակայքով հետազոտությունները
§	Վերաբերում է, երբ բոլոր պացիենտները մահացել են մինչև բուժակն միջոցը դարձել է հասանելի, սակայն որոշները այժմ վերապրում են դրանով; կամ երբ որոշ պացիենտներ մահացել են մինչև բուժակն միջոցը հասանելի է դարձել, սակայն ոչ ոք այժմ չի մահացել դակրատելով
§§	Վատ որակի կոհորտային հետազոտությունն ասելով մենք նկատի ունենք, որ չի ստացվել հստակ ասիմանելի համեմատվող խմբերը և/կամ չի ստացվել չափելի ազդակին ենթարկվելը և ելքերը նույն ժամանակում (նախընտրելիորեն կույր), օբյեկտիվ ճանաչարհը ազդակին և ենթարկված և չենթարկված անհատներին շրջանում և կամ չի ստացվել բացահայտել կամ համապատասխան կառավարել հայտնի շեղող գործոնները և/կամ չի ստացվել իրականացնել պացիենտներին բավարար տևողությունամբ և ամբողջականությունամբ դինամիկ հսկողություն: Վատ որակի դեպք-կառավարվող հետազոտությունն ասելով, մենք նկատի ունենք, որ չի ստացվել հստակ ասիմանելի համեմատվող խմբերը և/կամ չափելի ազդակին ենթարկվելը և ելքերը նույն ժամանակում (նախընտրելիորեն կույր), օբյեկտիվ ճանաչարհը ազդակին և ենթարկված և չենթարկված անհատներին շրջանում և կամ չի ստացվել բացահայտել կամ համապատասխան կառավարել հայտնի շեղող գործոնները:
§§§	Անջատ-խմբի վավերացումը կատարվում է հավաքելով ամբողջ տեղեկատվությունը մեկ տրանշում, ապա այն արհեստականորեն բաժանվում է «Ճյուղ» (դուրսբերում) և «վավերացում» րնտրանքներին:
“ ”	«Բացարձակ SpPin»-ը ախտորոշիչ ստացված արդյունք է, որի սպեցիֆիկությունը այնքան բարձր է, որի դեպքում դրական արդյունքը հաստատում է ախտորոշումը: «Բացարձակ SnNout»-ը ախտորոշիչ ստացված արդյունք է, որի զգայունությունն այնքան բարձր է, որ բացասական արդյունքը բացառում է ախտորոշումը:
“i”i	Լավ, ավելի լավ, վատ և ավելի վատ վերաբերում է բուժումների միջև համեմատություններին իրենց կլինիկական ռիսկերի և օգտակարության շրջանակներում:
“ ”	Պատշաճ է տալ ն ստանդարտները անկախ են հետազոտությունից և կիրառված են կույր կամ օբյեկտիվորեն կիրառված են բոլոր պացիենտներին: Վատ է տալ ն ստանդարտները պատահական սկզբում և վերջում կիրառված, սակայն անկախ են հետազոտությունից: Ոչ-անկախ է տալ ն ստանդարտներին (որտեղ «հետազոտությունը» ներառված է «էտալոն»-ի մեջ, կամ որտեղ «հետազոտությունն» ազդեցություն ունի «էտալոնի» վրա) կիրառումը ենթադրում է 4-րդ մակարդակի հետազոտություն:
“ ”	Ավելի լավ արժեքի բուժումները հստակ նմանապես լավ են բացավելի է ժան են, կամ ավելի լավ են մինչև նույն ժամանակ կամ նվազեցնում են ծախսերը: Ավելի վատ արժեքի բուժումները նմանապես լավ են և ավելի թանկ են, կամ ավելի վատ են և համանման գնի են կամ ավելի թանկ են:
**	Վավերացման հետազոտություններն ուսումնասիրում են սպեցիֆիկ

	<p>ախտորոշիչ հետազոտություններ, հիմնվելով նախորդ առկա ապացույցների վրա: Բացահայտիչ հետազոտությունը հավաքում է տեղեկատվությունը և որսում «նշանակալի» գործոնները (օր. օգտագործելով ռեգրեսիոն վերլուծություն):</p>
***	<p>Վատ որակի կանխատեսիչ կոհորտային հետազոտությունն ասլեով մենք նկատի ունենք, որ ընտանքի կազմման դեպքում եղել է կողմնակալություն, հակված լինելով ընտրել այն պացիենտներին, ովքեր արդեն ունեին թիրախային ելքը, կամ ելքերի չափումը կատարվել է <80% հետազոտված պացիենտների շրջանում, կամ ելքերը որոշվել են ոչ կույր, ոչ օբյեկտիվ ճանապարհով կամ չի կատարվել շեղեղ գործոնների շտկում:</p>
****	<p>Պատշաճ դինամիկ հսկողությունը տարբերակիչ ախտորոշման հետազոտությունում բարձր է 80%-ից, այ տերնատիվ ախտորոշումների հայտգալու համար ադեկվատ ժամանակի առկայություն (օրինակ 1-6 ամիսում, 1-5 տարիքում):</p>