

**ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ԿՐՈՆԻ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ՎԱՐՄԱՆ  
ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑ ՈՒՅՑ**

**Ամփոփում**

**Նպատակ .**

Կրոնի հիվանդությունները (ԿՀ) երեխաների և դեռահասների մոտ ունի ավելի բարդացած ընթացք, ի համեմատ մեծահասակների: ԿՀ պոտենցիալ ազդեցությունը հիվանդների աճի, սեռական և էմոցիոնալ զարգացման վրա, ընդգծում է մանկական հասկանում ի հայտ եկած ԿՀ հատուկ ստրատեգիայի անհրաժեշտությունը: Այս ուղեցույցը միտված է տալ ու գործնական (հնարավորություն ունեւնեցող) պատասխաններ գաստրոէնտերոլոգներին, որոնք վարում են ԿՀ ունեցող երեխաների և դեռահասների: Ուղեցույցի նպատակն է տրամադրել արդի ապացուցողական տեղեկատվություն երեխաների շրջանում ԿՀ ախտորոշման համար:

**Մեթոդներ .**

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Մանկական բժշկների հայկական ասոցիացիայի մանկական գաստրոէնտերոլոգներին աշխատանքային խմբի կողմից: Փաստաթղթի հիմք է հանդիսացել Եվրոպական մանկական գաստրոէնտերոլոգներին, հեպատոլոգներին և նուտրիցիոլոգներին ասոցիացիայի վերանայված ԿՀ ունեցող երեխաների և դեռահասների դեղորայքային բուժման և երկարատև կառավարման վերաբերյալ ուղեցույցները, ներառյալ անհատականացված բուժման և զորիթմները, տարբեր կլինիկական սցենարների դեպքում՝ օգուտ-նիսկ վերլուծությունների համաձայն (*Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease, Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 1179-1207*): Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումներին ուժը որոշելիս սկզբնադրյալ 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** մեթոդաբանությունների հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի

անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի փախման քաղաքացիության վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանություն են արժանացել մանկական գաստրոնտերոլոգներին աշխատանքային խմբի կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է մանկական գաստրոնտերոլոգներին, ընդհանուր մանկաբույժներին և ընտանեկան բժշկներին, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչներին համար: Փաստաթուղթը 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 է ԿՀ տառապնդ մանկահասակ պացիենտների շրջանում 23 խորհուրդ: Մանավորապես ներկայացվել են ախտորոշիչ մեթոդներին հավաստիություն գնահատականը ապացուցողական բժշկություն վերջին տվյալներին հիման վրա:

**Եզրակացություն.**

Բազմաբնագավառ մոտեցումը և ապացուցողական խորհուրդներին հետևելը համակցված կիրառվող միջամտություններին օգուտ/վնաս հարաբերություններին վերլուծություն հետ, դա մանկական տարիքում ԿՀ ճշգրիտ ախտորոշման բարելավման քանակի ներդրում է:

**Բանալիքներ**

*Ապացուցողական բժշկություն, ուղեցույցներ, գնահատականներ, ուսումնասիրման, տեղեկատվական գնահատման դասակարգման համակարգ, աղիներին բորբոքային հիվանդություններ, Կրոնի հիվանդություններ, երեխաներ, դեռահասներ*

**Պատասխանատու համակարգող**

- Ամարյան Գ.Գ.՝ բ.գ.դ, Մ. Հեքացու անվան Երևանի Պետական բժշկական համալսարանի Մանկաբույժություն թիվ 2 ամբիոնի պրոֆեսոր,

«Արաբկիր» ԲՀ-ԵԴԱԻ մանկական  
 գաստրոնտերոլոգիական և լյարդաբանական  
 ծանայնությունները, ՀՀ Առողջապահություն  
 Նախարարություն գլխավոր մանկական  
 գաստրոնտերոլոգ, Եվրոպայի մանկական  
 գաստրոնտերոլոգներին, հեպատոլոգներին և  
 նուտրիցիոլոգներին միությունն անդամ:

**Ա2 խատանքային խմբի անդամներ**

- Շահինյան Տ.Մ.՝ Մ.Հ երացուցական Երևանի  
 Պետական բժշկական համալսարանի  
 Մանկաբուժություն թիվ 2 ամբիոնի ասիստենտ,  
 «Արաբկիր» ԲՀ-ԵԴԱԻ մանկական  
 գաստրոնտերոլոգիական և լյարդաբանական  
 ծանայնություն գաստրոնտերոլոգ:
- Բդոնյան Հ.Կ.՝ «Սուրբ Աստվածամոր» ԲԿ  
 գաստրոնտերոլոգիական բաժանմունքի վարիչ:
- Դավթյան Ռ.Յ.՝ «Արաբկիր» ԲՀ - ԵԴԱԻ ընդհանուր  
 մանկաբուժական բաժանմունքի բժիշկ-  
 մանկաբույժ:
- Ղազարյան Հ.Լ.՝ Բ.գ.թ., «Նորք» ինֆեկցիոն  
 հիվանդանոցի հեպատոլոգիական բաժանմունքի  
 վարիչ, ՀՀ ԱՆ գլխավոր հեպատոլոգ:

**Շահերի քախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման  
 աղբյուրներ**

Չկան արձանագրված:

**Շնորհակալական խոսք՝** մանկական  
 գաստրոնտերոլոգիական ա2 խատանքային խումբը  
 իր շնորհակալություններն է հայտնում սույն  
 ներդրող թարգմանչական ա2 խատանքներին  
 մասնակցելու համար ԵՊԲՀ Մանկաբուժություն թ2

ամբիոնի կլիներկական օրդինատոր  
Ա.Ադարեկյանին :

**Բովանդակություն**

Ամփոփում

Նախաբան

Տեղեկատվություն նրանման և գնահատման  
մեթոդաբանություն

Բնօժմաննպատակները

Ռեմիսիայիինդունկցիան

Սննդայինթերապիա

Բացառապես էնտերալ սնունդման

արդյունավետությունը

Բնօժմանեղանակները

Արդյունավետությունը քստ հիվանդություն  
տեղակայմանևընթացքի

Բացառապես էնտերալ սնունդում և լ/թի  
ապաքինումը

Կորտիկոստերոիդներ

Կորտիկոստերոիդներիարդյունավետությունը

Կորտիկոստերոիդներըևլ/թ-իապաքինումը

Բնօժման տարբերակները և

արդյունավետությունը կախված հիվանդության  
տեղակայումիցևընթացքից

Ստերոիդներիանվտանգությունը և կողմնակի  
երևույթները

Հակաբիոտիկներ

Հակաբիոտիկներիարդյունավետությունը

Պահպանողականբնօժում

Թիոպուրիններ

Թիոպուրիններիարդյունավետությունը

Թիոպուրինիանվտանգությունը և կողմնակի  
երևույթները

Մետոտրեքուատ



Հավելված 1. Օքսֆորդի Ապացուցողական  
բժշկությունն Լեյտրոնի ապացույցներ  
դասակարգման 2011թ. համակարգ

**Հապավումներ**

ԱԲՀ՝ Աղիների Բորբոքային Հիվանդություն

ԱԼՏ՝ Ալանինամինոտրանսֆերազ

ԲԷՍ՝ Բացառապես էնտերալ սնուցում

ԴԿԱ՝ Դեղիկոդինակի ազդեցություններ

ԿՀ՝ Կրոնի հիվանդություն

ՊԲՎՓ՝ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող  
փոքր ձարկում

**ECCO (European Crohn's and Colitis Organization)**՝ Կրոնի հիվանդություն  
կնշխարհի վերնապակայան կազմակերպություն

**ESPGHAN (European Society for pediatric gastroenterology hepatology and nutrition)**՝ ԵՄԳՀՆԱ  
Եվրոպայի մանկական գաստրոէնտերոլոգիայի,  
հեպատոլոգիայի և սնուցողականության  
ասոցիացիայի

**IBD (Inflammatory Bowel Disease)**՝ ԱԲՀ - աղիներ  
բորբոքային հիվանդություն

**PCDAI (Pediatric Crohn's Disease,Activity Index)**՝ Մանկական Կրոնի  
հիվանդություն ակտիվություն ցուցանիշ

**MAP (Mycobacterium avium paratuberculosis)**՝ Պարատուբերկուլոզ  
միկոբակտերիա

**TPMT (Thiopurine methyl-transferase)**՝ Թիոպրինիլ տրանսֆերազ  
**6MP (6-mercaptopurine)**՝ 6-մերկապրին

**NASPGHAN (North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)**՝  
Մանկական գաստրոէնտերոլոգիայի,  
հեպատոլոգիայի և սնուցողականության  
ամերիկյան ասոցիացիա

**HSTCL (Hepatosplenic T-cell lymphoma)**՝ հեպատոսպլենիկ T-բջջային  
լիմֆոմա

**MTX (Methotrexate)**՝ Մետոտրեքսատ

PPD (Purified protein derivative)՝ սպիտակ նուրբ մաքրեցված արտադրանք

ADA (Adalimumab)՝ Ադալիմաբ մաքր

BSPGHAN (British Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)՝ Մանկական գաստրոէնտերոլոգիայի, հեպատոլոգիայի և նևրոլոգիայի Բրիտանական սոցիալ

ՄԻՌ՝ Մուրիսոնի ներդրումն աշխարհում

ANA (Anti-nuclear antibodies)՝ հակաանուկլեար հակամարմիններ

5-ASA (5-aminosalicylic acid)՝ 5-ամինասալիցիլաթթու

MRE (Magnited resonance enterography)՝ մագնիսառեզոնանսային էնտերոգրաֆիա

EL (evidence level)՝ ապացուցողական մակարդակ

**1. Նախաբան**

Երեխաների մոտ Կրոնի հիվանդությունն առավել արածվածությունն աճում է ամբողջ աշխարհում, 2.5-ից մինչև 11.4 100000 բնակչության հաշվով [1], գնահատված առավել արածվածությունը 58/100,000 է [2]: Մանկական սկզբում ԿՀ-ի դեպքում գենետիկ բաղադրիչը շատ ավելի զերի խոն է և, հետևաբար, ընտանիքում կրկնելիությունը ավելի հաճախ է հանդիպում, քան մեծահասակների մոտ [3,4]: Մանկությունը դիմամիկ ֆիզիկական փոփոխություններին, նույնիսկ նույն աճի, ինչպես նաև էմոցիոնալ հասունություն համասեմիան է: Մանկական Ադիսերի Բորբոքային Հիվանդությունները (IBD) նաև ավելի ընդգրկուն (էքստենսիվ) են և սոցացվում են հիվանդություն ավելի ազդեցիվ ընթացքի հետ, ներառյալ հիվանդությունն առավել անկատար ավելի բարձր հակվածությունը և վաղի մոնոնոնոնոլոգիայի անհրաժեշտությունը [5-7]: Բարդացած ԿՀ (օր. խոնդակներ, ստրիկտուրաներ)

Գարգացման գումարային ուղիքն ունենն է ինչ  
 մեծահասակներին մոտ, բայց հաշվի առնելով վաղ  
 սկզբով հիվանդության առանձնահատկությունը,  
 երեխաներն ավելի հաճախ են ենթարկվում  
 վիրաբույժական միջամտության վաղ  
 դեռահասության ընթացքում: 30 տարեկան  
 հասակում վիրաբույժական ռեզեկցիայի ուղիք  
 մանկական և մեծահասակ տարիքում սկսած ԿՀ  
 դեպքում համապատասխանաբար  $48 \pm 5\%$  և  $14 \pm 2\%$  է:  
 Կլինիկական հետազոտությունները ընթացքում  
 նոր դեղորայքները գարգացումը կարող է բնական  
 ընթացքը փոխելու ներուժ ունեննալ, բայց այն  
 կապված է մեծ ծախսերի և լրացուցիչ  
 սոքսիկություն հետ [7]: Ապացուցողական հիմքով  
 կոնսենսուսի Խորհուրդները կարող են ծանայել  
 նոր պեունդեցույցային բժշկությունների համար, որոնք  
 գործունենն այս խոցելի և բարդ պոպուլյացիայի  
 հետ: Այս ուղեցույցի նպատակը կայանում է առկա  
 ապացույցները համակողմանի վերանայման, ԿՀ  
 ունեցող երեխաների և դեռահասաների  
 դեղորայքային բուժման և երկարատև կառավարման  
 վերաբերյալ ուղեցույցները, ներառյալ՝  
 տարբեր կլինիկական սցենարները դեպքում  
 օգուտ-նիսի վերլուծության համաձայն  
 անհատականացված բուժման ալգորիթմներին  
 ստեղծման մեջ: Ուղեցույցները նախատեսված են  
 օգնելու և օժանդակելու նման երեխաների և  
 դեռահասաների վարման փորձ ունեցող մանկական  
 գաստրէնտերոլոգներին:

**2. Տեղեկատվությունը որոնման և գնահատման  
 մեթոդաբանություն**

Մույն Ուղեցույցը մշակվել է Մանկական  
 բժշկություն հայկական ասոցիացիայի մանկական



գաստրոնէնտէրոլոգներին աշխատանքային խումբի կողմից: Փաստաթղթի հիմք է հանդիսացել Եվրոպական մանկական գաստրոնէնտէրոլոգներին, հեպատոլոգներին և նևտրիցիոլոգներին ասոցիացիայի վերանայված ԿՀ նւեցող երեխաների և դեռահասների դեղորայքային բուժման և երկարատև կանավարման վերաբերյալ նւեցույցները, ներառյալ անհատականացված բուժման ալգորիթմները, տարբեր կլինիկական սցենարներին դեպքում՝ օգուտ-նիւ վերլուծության համաձայն (**Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease, Journal of Crohn's and Colitis (2014), 1179-1207**):

Տեղեկատվության հավաքագրման մարտավարությունը ընդգրկել է բանալի բառերի օգուտ-նիւ հրակայանացվող բազմաբնագավառ նրոնում **MEDLINE, PubMed, Cochrane library, National Guideline Clearinghouse** և **UpToDate**

շտեմարաններում: Որոնման ժամանակային շրջանակն է՝ **2010 - 2017թթ.**: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ապացուցողական բնւյթ (համակարգված մեթոդ տեսություն, պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում (ՊԲՎՓ), ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումներին առկայություն, ապացույցերի ուժի նրակի գնահատականներ և այլ), ազգային կամ Տեղեկատվության նրակը գնահատելիս և ցուցումներին ուժը նրոնշելիս սկզբնադրյունը հանդիսացող փաստաթղթում հիմք է ընդունվել **Օքսֆորդի Ապացուցողական բժշկության կենտրոնի ապացույցներին դասակարգման 2011թ. համակարգը (Oxford (UK) CEBM Levels of Evidence)** (մանրամասները տես՝ **Հավելված 1.**):

Տեղայնացման /ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են **ADAPTE** մեթոդաբանության հիման վրա:

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

**3.Բ ու ժ մ ան ն պատակ ն երը**

Մանկական ԿՀ -ի բուժման նպատակները ավանդաբար ուղղված են եղել ախտանիշների թեթևացմանը, աճի օպտիմալացմանը և կյանքի որակի բարելավմանը, միաժամանակ նվազեցնելով դեղորայքի տոքսիկությունը: Կան պատկերացումներ այն մասին, որ լորձաթաղանթի ապաքինման վերաբերյալ ձեռքբերումները պոտենցիալ ունեն փոխելու հիվանդության քննական ընթացքը և իջեցնելու վիրահատական միջամտությունների հրաժեշտությունը, և ֆերել «խորը նեմիսային» (այն է լորձաթաղանթի վերականգնման), որը համդիսանում է հետաքրքրության կենտրոնը, որպես բուժման թիրախ: Բիոլոգիական և իմունոմոդուլյատոր ազենտերով վաղ բուժումը բարելավում է լ/թ-ի ապաքինման տեմպերը և

կլիինիկական նեմիտիան մեծահասակներին , և  
 կան անաշին վկայությունները ,նաև` մանկական  
 սկզբնավ ԿՀ հիվանդներին մոտ [8-10]: Ըստ ֆրանսիական  
**GETAID** համեմատական հետազոտության [11], մեծահասակ  
 տարիքում սկսած ԿՀ -ով **51** հիվանդներին մոտ 1/թ-ի  
 ապքին մանր հասել են **2/18 (11%)** Մետոտրեքուատով ,  
**9/18(50%)**-ի դեպքում` Ազաթինոպրինով ,և **9/15(60%)** դեպքում  
 Ինֆլիքսիմաբով բուժման դեպքում [12]:

ԿՀ վաղ փուլում Ինֆլիքսիմաբով 1/թ-ի  
 ամբողջական ապքին մանրին դուրս գրան  
 կան խատեւում է բավարար կլիինիկական նեմիտիան  
 անանց ստերոիդի նեմիտիան մեծահասակներին մոտ  
 [13]: Այնուամենայնիվ , թիրախային  
 նազմավարություն վերաբերյալ նիսկերը և  
 անավելությունները ,էրբ հիվանդները  
 նեմիտիայի մեջ են , դեռևս հակասական են , և  
 ապացույցները ,որոնց վրա հիմնված են  
 դեդոնրայքային բուժման էսկալացիան  
 (նոժեղացումը) ցածր նիսկով հիվանդներին մոտ  
 թիրախին հասնելու համար , ինչպես նաև , վաղ  
 ազրեսիվ իմունոթերապիայի համար հիվանդներին  
 ընտրությունը իրենից դժվարություն է  
 ներկայացնում : Ավելին , Լորձաթաղանթի  
 ապքին մանան հրաժեշտ մակարդակը և  
 տրանսմուրալ ապքին մանան հրաժեշտ  
 խորությունը դեռևս պարզ չեն : Մանակական  
 մագնիսա-նեոնանային տոմոգրաֆիայի վրա  
 հիմնված բորբոքման և վնասման գնահատման  
 միավորները , որոնք համանման են մեծահասակ  
 տարիքում սկսած ԿՀ **MaRIA** և **Lemann** միավորներին ,  
 գտնվում են մշակման փուլում , և  
 հնարավորություն են տալիս գնահատել ավելին ,  
 քան պարզապես Լորձաթաղանթի ապքինումը [14-15]:  
 Լորձաթաղանթի ապքին մանան չ ինվազիվ

Բի ն մ ա ր կ ե ր ն ե ր ը ,      ի ն չ պի ս ի ք      ե ն      Ֆ ե կ ա լ  
 կ ա լ պ ր ո տ ե կ տի ն ը      ,      հ ա տ կ ա պ ե ս      օ գ տ ա կ ա ր      ե ն  
 ե ր ե խ ա ն ե ր ի      հ ա մ ա ր      , ն ր պ ե ս      ի ն տ ե ս տի ն ա լ  
 Բ ո ր Բ ո ք մ ա ն      լ ու ծ մ ա ն      կ ա մ      կ ր կ ն ու թ յ ա ն  
 մ ո ն ի տ ո ր ի ն գ ի մ ի ջ ո ց [16], Բ ա յ ց վ ե ր ջ ն ա կ ա ն ա ր ժ ե ք ը ,  
 ո ր ը յ ու ր ա ք ա ն չ յ ու ր    դ ե պ ք ու մ    պ ե տ ք    է    հ ր ա հ ր ի  
 վ ա ր մ ա ն    փ ա փ ո խ ու թ յ ու ն ը , դ ե ո ն ս    ս ա հ մ ա ն վ ա ծ    չ է :  
 Կ յ ա ն ք ի ո ր ա կ ի Բ ա ր ե լ ա վ ու մ ը Կ Չ վ ա ր մ ա ն ժ ա մ ա ն ա կ  
 ն ս մ ե կ կ ա ր ն ո ր ա ր դ յ ու ն ք է , հ ա տ կ ա պ ե ս ե ր ե խ ա ն ե ր ի  
 հ ա մ ա ր ,    Բ ա յ ց    ս ո վ ո ր ա Բ ա ր    կ յ ա ն ք ի    ո ր ա կ ը  
 Բ ա ր ձ ր ա ն ու մ    է    , ք ա ն ի    դ ե ո    Բ ո ր Բ ո ք ա յ ի ն  
 հ ի վ ա ն դ ու թ յ ու ն ը    գ տ ն վ ու մ    է    կ ո ն տ ր ո լ ի    տ ա կ    [17]:  
 Մ ա ն կ ա կ ա ն տ ա ր ի ք ի ց    ս կ ս ա ծ Կ Չ -ն վ    պ ր ե պ ու ր ե ր տ ա տ  
 տ ա ր ի ք ի հ ի վ ա ն դ ն ե ր ի մ ո տ գ ծ ա յ ի ն ա ճ ի դ ա ն դ ա դ ու մ ը  
 յ ու ր ա հ ա տ ու կ    ա ո ա ն ձ ն ա հ ա տ կ ու թ յ ու ն    է    , ն  
 հ ի մ ն ա կ ա ն ու մ `    ք ր ո ն ի կ    Բ ո ր Բ ո ք մ ա ն    հ ե տ ն ա ն ք    է :  
 Ո ս կ ր ա յ ի ն    գ ա ն գ վ ա ծ ի    գ ա գ ա թ ն ա կ ե տ ը ,    ո ր ի ն  
 հ ա ս ն ու մ    ե ն    ու շ    դ ե ո ա հ ա ս ու թ յ ա ն    շ ր ջ ա ն ու մ    ,  
 գ ո ր ծ ու մ    է    ո ր պ ե ս    « ո ս կ ր ի Բ ա ն կ »    ա մ Բ ո դ ջ    կ յ ա ն ք ի  
 հ ա մ ա ր , ն    Կ Չ -ն վ    ե ր ե խ ա ն ե ր ի    մ ո տ ա վ ո ր ա պ ե ս    կ ե ս ի  
 մ ո տ , հ ա տ կ ա պ ե ս    թ ե ր ս ն ու ց վ ա ծ    հ ի վ ա ն դ ե ն ր ի մ ո տ    ,  
 ա յ ն    ն վ ա գ ա ծ    է    [18]: Ա ճ ը    ն    ո ս կ ր ա յ ի ն    խ տ ու թ յ ա ն  
 վ ե ր ա կ ա ն գ ն ու մ ը    կ ա ր ո դ    ե ն    դ ի տ ա ր կ վ ե լ    ո ր պ ե ս  
 հ ի վ ա ն դ ու թ յ ա ն    կ ո ն տ ր ո լ ի    ն    հ ա ջ ո դ վ ա ծ  
 ա մ Բ ո դ ջ ա կ ա ն Բ ու ժ մ ա ն ն շ ա ն , Բ ա յ ց դ ր ա ն մ ի շ տ չ է , ո ր  
 հ ա ս ն ու մ    ե ն    , չ ն ա յ ա ծ ի մ ու ն ո մ ո դ ու լ յ ա տ ո ր ն ե ր ի ն  
 Բ ի ո լ ո գ ի ա կ ա ն    ա գ ե ն տ ն ե ր ի    վ ա դ    ն ե ր մ ու ծ մ ա ն ը :  
 Բ ո ր Բ ո ք մ ա ն    ,    գ ծ ա յ ի ն    ա ճ ի    ն    ո ս կ ր ա յ ի ն  
 ա ո ո դ ջ ու թ յ ա ն    վ ե ր ա հ ս կ մ ա ն    ձ ա խ ո դ ու մ ը    կ ա ր ո դ    է  
 հ ա ն գ ե ց ն ե լ    ն ր ա ն    , ո ր    ե ր ե խ ա ն ե ր ը    չ է ն    հ ա ս ն ու մ  
 ի ր ե ն ց    ա ճ ի    գ ե ն ե տ ի կ ա կ ա ն    պ ո տ ե ն ց ի ա լ ի ն , ն    ու ն ե ն  
 կ ո տ ր վ ա ց ք ն ե ր ի    ա վ ե լ ի    Բ ա ր ձ ր    ո ի ս կ :  
 Չ ն ա յ ա ծ կ ա ն շ ա տ փ ա ս տ ա ր կ ն ե ր լ /թ -ի վ ե ր ա կ ա ն գ ն մ ա ն  
 ն պ ա տ ա կ ո վ    ի մ ու ն ո մ ո դ ու լ յ ա տ ո ր ա յ ի ն    ն

բիռլնգիականբնւթմանվաղնէրմնւծմանօգտին [19],  
 իդէալականթէկնածունէրիընտրութեանը, նրոնք  
 նւնէնհիվանդութեանվատելիբարձրնիսկ, պէտք  
 էկախվածլինիկանխատեսողգործունէրից [20-21]:  
 Մեծահասակներիմոտայդկանխատեսող  
 փոփոխականներընէրառնւմէն՝ 40 տարեկանից  
 ցածրտարիքը, տարածուն(էքստենսիվ)  
 հիվանդութեանը, պէրիանալախտահարումը,  
 ծխելըևկորտիկոստերոիդներիօգտագործումը [22]:  
 Ախտորոշմանկամռէցիդիվիթամանակխորըխոցերի  
 առկայութեանըկարողէլինելնիսկիգործուն  
 բայցսաշիակնարկվելայլ  
 հետազոտութեաններում: Մեծկոհորտային **GETAID**  
 հետազոտութեանը՝ կրտսերտարիքը,  
 գաստրոնիտեստինալտրակտիվերինևնեկտալ  
 հատվածներգրավումը(բայցնչհաստադիքիկամ  
 գատադիքի), կամպէնէտրացնողհիվանդութեանը  
 առանձնացնումէորպէսվատկանխատեսող  
 գործունէրհիվանդութեան 15 տարիներ  
 ընթացքում, մինչդեռբարձրկրթվածութեանը  
 պաշտպանողգործունէ [24]: Վերըթվարկված  
 գործունէրիմեծամասնութեանըտեղինչէ  
 երէխաներիհամար, նրոնցդէպքումմիայնտարիքը  
 ընդգրկումէնրանցբարձրնիսկիխմբում: Ավելին,  
 ծխելըչիվերաբերվումշատփոքրերէխաներինև  
 նրանցիցշատերընւնէնտարածունևվերին  
 գաստրոնիտեստինալտրակտիընդգրկումով  
 հիվանդութեան, նրըպէտքէբնւթելբացառապէս  
 էնտերալսնւցումով(ԲԷՍ):

**ESPGHAN** -ի **PortoIBD** աշխատանքայինխմբիընթացիկ  
 հետազոտութեանները, ևԿրոնիևԿոլիտի  
 ԱմերիկյանՀիմնադրամի (**Crohn's and Colitis Foundation of American**)  
 հովանավորած **RISK** հետազոտութեանընւղղվածէն  
 հաստատելուկանխատեսմանավելիճշգրիտ

միջոցներ էր եխաների համար: Մինչ դրանք հասանելի կլինեն, վատ ելքի պոտենցիալ կանխատեսող կարող են հանդիսանալ հետևյալ գործոնները՝

- Էնդոսկոպիկ խոռը հաստադրիքային խոցավորումը
- ծանր կայուն հիվանդությունը, չնայած համապատասխան ինդուկցիոն բուժման
- տարածուն (պանէտերիկ) հիվանդությունը
- արտայատված աճի հապադումը  $>N-2.5$  ( $-2.5 Z$  միավորի բարձրություն),
- ծանր օստեոպորոզ
- հիվանդության սկզբից թափածակնդ (պենետրացնող) կամ ստրիկտուրացնող հիվանդություն (B2 և/կամ B3 հիվանդության վարքագիծ) [25,26]
- ծանր պերիանալ հիվանդություն

Այս գործոնները, որոնք վկայում են վատ ելքի մասին, պետք է հանգեցնեն բուժման օպտիմալացման այնպիսի ազենտներով, որոնք կարող են փոխել հիվանդության բնական ընթացքը, ներառյալ իմունոմոդուլյատորները և բինոլնոգիական ազենտները, կամ համապատասխան դեպքերում վիրաբուժական մասնահատումը (ռեզեկցիա): Հավանական է, որ որքան 2 ատ են կանխատեսող գործոնները և որքան բարձր է դրանց ծանրությունը, այնքան մեծ է վատ ելքի հավանականությունը: Տարբեր

հետազոտությունները ընթացքում հայտնաբերված կանխատեսող գործոններին բազմազանությունը մինչ օրս անհնարին է դարձնում հստակ չափորոշիչներին սահմանումը, որը կարող էր լիազորել բուժման ուժեղացումը (էսկալացիան): Այդուհանդերձ, վերոհիշյալ

կան խատե սոն փոփոխակ աննեքը ԲԺԶ կիկոնդմից պետք է համարվեն նոքա և ամբողջունը ,անհատակ անհիմունքներով ,հաշվի առնելով տարբեր կլիսիակակ անդեպքերի առկայությունը :

**2. Ռեմիտիայի ինդունկցիան**

**2.1. Մննդային թերապիա**

**Խոքահունք 1**

Բացառապես էնտերալ սնունդունմը խոքահունք է տրվում նոքա և առաջին գծի թերապիա ակտիվ լյունմիսակ (բարակ ադիքային) ԿՀ ունեցող երեխաների մոտոեմիտանդրդելու համար [EL1]:

**Խոքահունք 2**

Մասնակի էնտերալ սնունդունմը չպետք է օգտագործվի եմիտանդրդելու նպատակով [EL2]:

**Գործնական կետեր**

1. Լ/թ-ի ապաքինման ,սուկրային հյունավածքի միներալային խտությունը վերականգնման , աճի լավացման նպատակով ,բացառապես էնտերալ սնունդունմը պետք է գերադասվի կոքտիկոստերոիդներին , այն բոլոր երեխաների համար , որոնք ունեն բորբոքային լունմիսակ հիվանդություն ,նեքառյակ հաստ ադիքային ընդգրկունմը :Մակայն չկան հստակ տվյալներ ծանր իզոլացված պանկրեատի անվորսնորված Կրոնի հիվանդության դեպքում բացառապես էնտերալ սնունդունմն արդյունավետություն մասին : Նաև չկան տվյալներ իզոլացված օրակ կամ պերիանակ հիվանդության դեպքում բացառապես էնտերալ սնունդունմն օգտագործման վերաբերյալ :

2. Որպես ի ն դ ու կ ց ի ո ն թ ե ր ա պ ի ա , ք ա ց ա ն ա պ ե ս է ն տ ե ր ա լ ա ն ու ց մ ա ն տ ն ո դ ու թ յ ու ն ը ս ո վ ո ր ա ք ա ր 6-8 շ ա ք ա թ է :

3. Ս ն ու ց ու մ ը պ ե տ ք է ի ր ա կ ա ն ա ց վ ի ք ե ր ա ն ա ց ի , օ գ տ ա գ ո ր ծ ե լ ո վ լ ի ա ր ժ ե ք ս պ ի տ ա կ ու ց ա յ ի ն ֆ ո ր մ ու լ ա : Է լ ե մ ե ն տ ա լ ս ն ու ց ու մ ը պ ե տ ք է օ գ տ ա գ ո ր ծ վ ի մ ի ա յ ն հ ա տ ու կ ք շ կ ա կ ա ն ց ու ց ու մ ն ե ր ի դ ե պ ք ու մ (օ ր . կ ո վ ի կ ա թ ի ս պ ի տ ա կ ու ց ի ն կ ա տ մ ա մ ք ա լ ե ր գ ի ա ) ; Ա դ ե կ վ ա տ ք ե ր ա ն ա ց ի ը ն դ ու ն մ ա ն ձ ա խ ո դ մ ա ն դ ե պ ք ու մ կ ա ր ո դ է օ գ տ ա գ ո ր ծ վ ե լ ն ա գ ո գ ա ս տ ր ա լ խ ո դ ո վ ա կ , ք ա յ ց յ ու ր ա ք ա ն չ յ ու ր դ ե պ ք ու մ պ ե տ ք է հ ա շ վ ի ա ո ն ե լ կ յ ա ն ք ի ո ր ա կ ը և ա ն հ ա տ ա պ ե ս հ ա շ վ ե կ շ ո ե լ ա լ տ ե ր ն ա տ ի վ ք ու ժ մ ա ն ը ն տ ր ու թ յ ու ն ը :

4. Ե թ ե ք ա ց ա ն ա պ ե ս է ն տ ե ր ա լ ս ն ու ց ու մ ը չ ի դ ր դ ե լ կ լ ի ն ի կ ա կ ա ն պ ա տ ա ս խ ա ն 2 շ ա ք ա թ վ ա ը ն թ ա ց ք ու մ , ա պ ա պ ե տ ք է մ տ ա ծ ե լ ա յ լ ը ն տ ր ա ն ք ա յ ի ն ք ու ժ մ ա ն մ ա ս ի ն :

5. Չ կ ա ն ա պ ա ց ու յ ց ն ե ր ք ա ց ա ն ա պ ե ս է ն տ ե ր ա լ ս ն ու ց մ ա ն վ ե ր ջ ու մ ն ո ր մ ա լ ս ն ն դ ի վ ե ր ա ն ե ր մ ու ծ ու մ ը ու դ դ ո ր դ ե լ ու վ ե ր ա ք ե ր յ ա լ : Կ ո ն ս ե ն ս ու ս ը ա ո ա ջ ա ր կ ու մ է ս ն ն դ ի ա ս տ ի ճ ա ն ա կ ա ն վ ե ր ա ն ե ր մ ու ծ ու մ ֆ ո ր մ ու լ ա յ ի ծ ա վ ա լ ի մ ի ա ժ ա մ ա ն ա կ յ ա ի ջ ե ց ու մ ո վ յ ու ր ա ք ա ն չ յ ու ր 2-3 օ ր ը , 2-3 շ ա ք ա թ վ ա ը ն թ ա ց ք ու մ :

**2.1.1. Բ ա ց ա ն ա պ ե ս է ն տ ե ր ա լ ս ն ու ց մ ա ն ա ր դ յ ու ն ա վ ե տ ու թ յ ու ն ը**

Մ ի ն չ օ ր ս , Կ Շ -ն վ ե ր ե խ ա ն ե ր ի մ ո տ չ ի ի ր ա կ ա ն ա ց վ ե լ հ ե դ ու կ ֆ ո ր մ ու լ ա յ ո վ ք ա ց ա ն ա պ ե ս է ն տ ե ր ա լ ս ն ու ց մ ա ն վ ե ր ա ք ե ր յ ա լ ո չ մ ի պ լ ա ց ե ք ո վ ե ր ա հ ս կ վ ո դ ո ա ն դ ո մ ի գ ա ց վ ա ծ հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն , ք ա յ ց ա ո կ ա ե ն մ ի շ ա ք ք ո ա ն դ ո մ ի գ ա ց վ ա ծ վ ե ր ա հ ս կ վ ո դ հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր , ո ր տ ե դ ք ա ց ա ն ա պ ե ս է ն տ ե ր ա լ



անուցումը համեմատվում է ստանդարտ բնութան հետ : Դրանք ամփոփված են 3 մետասանալիզաներում [27-29]: Ընդհանուր համակցված ռեմիսիայի հաճախությունը պեդիատրիկ ԿՀ դեպքում 73% է (հարաբերական ռիսկը (RR) 0.95, 95% վստահելիություն ինտերվալ (CI)0.67-1.34 [28] և RR 0.97,95% CI 0.7-1.4 [29]): Ամենավերջին մետասանալիզանում ,7 ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ (2 ռեզոլյուսիվող հետազոտություններ), ռեմիսիաները ավելի են ընդհանուր առմամբ 204 մասնակից , (100-ը կոնտրոլի կուտեքոնի դային խմբում , 104-ը էստերալ անուցման խմբում , տարիքը 4-18.6 տարեկան ), համեմատել են էլեմենտալ [30-32], մասնակի էլեմենտալ [33-34] կամ պոլիմերային հեղուկով աննդակարգը կոնտրոլի կուտեքոնի դային թերապիայի հետ [35-36]: Կարգավի հետերոգենություն կապված բնութան տևողություն (տատանվում էր 3ից 10 շաբաթ), հիվանդություն տեղակայման և տևողություն ( նորակիզակամ ռեցիդիվող հիվանդություն ) հետ, կամ պայմանավորված բնութամբ : Սակայն , ընդհանուր առմամբ , եզրակացությունն այն էր , ռեպեդիատրիկ ԿՀ դեպքում բացառապես էստերալ անուցումը ի համեմատ կոնտրոլի կուտեքոնի ներքին , ունի ռեմիսիայի դրոման հավասարազորադեցություն : Այդ ժամանակվանից ի վեր , հրատարակվել են հետազոտապեդիատրիկ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ [37], ինչպես նաև հետերոգեն բաց հետազոտություններ [38, 39]: Հրատարակված հետազոտությունները ճնշող մեծամասնությունը օժանդակում են բացառապես էստերալ անուցումը , ռեպեդիատրիկ ԿՀ ռեմիսիան դրոմա բնութում , ռեպրատահայտվում է կլինիկական և բիոքիմիական պատասխանով , և նկատվում է ԲԷՍ սկսելուց հետո ընդամենը մի քանի օրվա

ընթացքում [40, 41]: 2 մեծ միակենտրոն կոհերտային հետազոտություններ, որոնք պարունակում են ավելի քան 100 մասնակից, հաստատում են մոտավորապես 80% բուժման արդյունավետություն [42, 43]: Մեկ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություն ցույց է տվել բացառապես էնտերալ սնուցման առավելությունը մասնակի էնտերալ սնուցման դեպքում դրդած ռեմիսիայի հաճախականությունը և կատմամբ, օգտագործելով մանկական Կրոնի հիվանդություն ակտիվություն ինդեքսը (PCDAI), որպես էլիքի գնահատման միջոց 6 շաբաթում (10/24[42%]vs.4/26[15%], $p = 0.035$ ) [44].

### **2.1.2. Բուժման եղանակները**

Ըստ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտությունների [37, 45-47], երեխաների մոտ իրականացված label հետազոտությունների [48] և մեծահասակների մոտ իրականացված մետա-անալիզի տվյալներ [27], սպիտակուցի սննդային աղբյուրը (պոլիմերային ֆորմուլաները ի համեմատելի մենտալ) ազդեցություն չունի արդյունավետությունը վրա: Ավելին, պոլիմերային սնուցումը ավելի լավ է հանդուրժվում, ավելի շահունքաբեր է, և ավելի քիչ դեպքերում է պահանջում նազոգաստրալ սնուցում [43, 48]: Բերանացի բացառապես էնտերալ սնուցումը թվում է նույնքան արդյունավետ, որքան շարունակական նազոգաստրալ խոդովակով սնուցումը [43]: Բացի այդ, չնայած բացառապես էնտերալ սնուցումը ԿՀ երեխաների մոտ ցույց է տվել կյանքի որակի բարձրացում [49-50], նազոգաստրալ խոդովակի օգտագործումը կարող է նվազեցնել այդ բարելավումը որոշ հիվանդների մոտ: Այդ պատճառով, հիվանդներն իսկաբանեպես տանան

օր ալ անուցում պնդիմեր այն ֆորմուլայով, հայե տք է քննարկել նաև ազդեցությունը, միայն էթերի վիճակի չեն հասնել համար ժեք կալոնրիաների ընդունման՝ օրվա կալոնրիական պահանջի մոտավորապես **120%** [51]: Չկան հակասական հետազոտություններ, որոնք գնահատում են քաղցրահամ պեպտիդները անուցումով քննարկման նախընտրելի կամ օպտիմալ տեղումնությունը, կլինիկական հետազոտություններում այդ միջակայքը տատանվում է 2-ից 12 շաբաթ, առավել օգտագործելով 6-8 շաբաթ միջակայքը [52]:

**2.1.3. Արդյունավետությունը և ստեղծած հիվանդությունների տեղակայման նշանակությունը**

Պատմականորեն, քաղցրահամ պեպտիդները անուցումը համարվել է ավելի արդյունավետ քաղցրահամի քայքայի նախատահարումով հիվանդներին մոտ քանի որ հետազոտությունները ցույց էին տվել զատադուրև հաստ ադուրև լորձաթաղանթներին միջև պայքի մասնատարբեր տեմպեր [53, 54]: Այնուամենայնիվ, շատ այլ հետազոտություններ և **Cochrane** մետա-անալիզը աջակցում են քաղցրահամ պեպտիդները անուցումը լյունիան հիվանդություններում նեոգոքոլոր հիվանդներին մոտ նեմիտիան դրդելու համար, անկախ քոքոքոք մասնատեղակայումից [27, 42, 43, 55, 56]: Հետազոտությունները տվյալները, որոնք հստակորեն գնահատել են իզոլացված հաստ ադիքային նախատահարումով հիվանդներին, չեն նշում նեմիտիային հաճախություն տարբերություններ՝ կապված հիվանդությունների տեղակայման հետ: Այդուհանդերձ, այս հետազոտություններում է հաստ ադիքային ներգրավմամբ բազմազան հիվանդներին հնարավոր չէր լինի նվազեցնել, արդյունք քաղցրահամ պեպտիդները

է ն տ ե ր ա լ    ս ն ն ի ց ու մ ը    այ ն ք ա ն    ա ր դ յ ու ն ա վ ե տ    է  
, ո ր ք ա ն    կ ո ր տ հ կ ո ս տ ե ր ո ի դ ն ե ր ը ,    ն ա ն    ի գ ո լ ա ց վ ա ծ  
ծ ա ն ր    Կ ր ո ն ի    կ ո լ ի տ ի    դ ե պ ք ու մ : Մ ի ն չ    օ ր ս    չ կ ա ն  
տ վ յ ա լ ն ե ր    օ ժ ա ն դ ա կ ե լ ու    բ ա ց առ ա պ ե ս    է ն տ ե ր ա լ  
ս ն ն ի ց մ ա ն    օ գ տ ա գ ո ր ծ ու մ ը    ա կ տ ի վ    ա ր թ ր ի տ ի ,    այ լ  
ա ր տ ա ա դ ի ք ա յ ի ն    դ ր ս ն ո ր ու մ ն ե ր ի    և    պ ե ն ե տ ր ա ց ն ո դ  
(թ ա փ ա ծ ա կ ո դ ) հ ի վ ա ն դ ու թ յ ա ն ժ ա մ ա ն ա կ :

**2.1.4.    Բ ա ց առ ա պ ե ս    է ն տ ե ր ա լ    ս ն ն ի ց ու մ    և    լ /թ ի  
ա պ ա ք ի ն ու մ ը**

Ը ս տ       6       հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր ի       տ վ յ ա լ ն ե ր ի ,  
բ ա ց առ ա պ ե ս       է ն տ ե ր ա լ       ս ն ն ի ց մ ա մ ք       բ ու ժ վ ա ծ  
ե ր ե խ ա ն ե ր ի մ ո տ լ /թ -ի ա պ ա ք ի ն ու մ ը կ ա գ մ ու մ է **19%-ի ց  
75% [36,43,49,53,57,58]:** Լ /թ -ի ա պ ա ք ի ն մ ա ն    ս ա հ մ ա ն ու մ ն ե ր ի  
տ ա ր ք ե ր ու թ յ ու ն ն ե ր ը       ս ա հ մ ա ն ա փ ա կ ու մ       է ն  
ա ր դ յ ու ն ք ն ե ր ի    ա մ փ ո փ մ ա ն    հ ն ա ր ա վ ո ր ու թ յ ու ն ը :  
Մ ի ա կ       ն ա ն դ ո մ ի գ ա ց վ ա ծ       վ ե ր ա հ ս կ վ ո դ  
հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ը ,    ո ր ը    ն ե ր առ ու մ    է    լ /թ -ի  
ա պ ա ք ի ն մ ա ն    բ ա ր ե լ ա վ ու մ ը    ո ր պ ե ս    Բ Է Ս ,    հ ա մ ե մ ա տ ա ծ  
կ ո ր տ հ կ ո ս տ ե ր ո ի դ ն ե ր ի    բ ու ժ մ ա ն    ա ր դ յ ու ն ք ի    հ ե տ  
, ց ու յ ց է տ վ ե լ **10** շ ա ր ա թ տ ն ո դ ու թ յ ա մ ք    Բ Է Ս -ի    հ ս տ ա կ  
գ ե ր ա գ ա ն ց ու թ յ ու ն ը `    հ ա մ ա պ ա տ ա ս խ ա ն ա ք ա ր **74%**  
ը ն դ դ ե մ **33% [36]:**

Բ Է Ս -ի ց       հ ե տ ո       ն ե մ ի ս ի ա յ ի       տ ն ո դ ու թ յ ա ն  
վ ե ր ա ք ե ր յ ա լ    տ վ յ ա լ ն ե ր ը    գ ր ա կ ա ն ու թ յ ա ն    մ ե ջ  
հ ա կ ա ս ա կ ա ն    է ն ,    ը ս տ    ո ր ո շ    հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր ի  
այ ն    կ ա ր ճ ա տ ն    է    **[30,32]**,    ի ս կ    ը ս տ    ո ր ո շ ն ե ր ի `      
ն ե ց ի դ ի վ ն ե ր ի    մ ի ջ ն    ի ն տ ե ր վ ա լ ը    ա վ ե լ ի    մ ե ծ    է ,  
հ ա մ ե մ ա տ ա ծ    կ ո ր տ հ կ ո ս տ ե ր ո ի դ ն ե ր ի    հ ե տ **[57]:** Բ Է Ս -ի ց  
**10** ա մ ի ս    ա ն ց ,    հ ի վ ա ն դ ն ե ր ի **39%** -ի    մ ո տ    դ ի տ վ ու մ է  
ն ե ց ի դ ի վ **[53]:** Ը ս տ    վ ե ր ջ ի ն    հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր ի  
շ ա ր ք ե ր ի ,    Բ Է Ս -ի ց    6    շ ա ր ա թ    ա ն ց ,    պ ո լ ի մ ե ր ա յ ի ն  
ս ն ն դ ա կ ա ր գ ո վ    հ ի վ ա ն դ ն ե ր ի    **1/3** -ի    մ ո տ    ն ե մ ի ս ի ա ն

պահ պան վնաս է 2 տարի [59] և նեցիդի վի առաջացման  
միջին օրը 162 օրն է (սահմանները 53-301 օր ) [37]:

**2.2. Կրտսիկ նստերնիդներ**

***Խորհունիք 3***

Օրալ կրտսիկ նստերնիդները խորհունիք են տրվում  
միջինից ծանր, ակտիվ լյուսմիսալ ԿՀ նստերնի  
երեխաների մոտ նեմիսիանիդնիկ ցելու համար,  
եթե ԲԷՍ-ը տարբերակ չէ [EL2 (Pediatrics), EL1 (Adults)]

***Խորհունիք 4***

Միջինից ծանր նետրոիլիեցեկալ ԿՀ-ով  
երեխաների մոտ Բնիդեսունիդը կարող է  
օգտագործվել նեմիսիայի ինդիկացման համար,  
որպես համակարգային կրտսիկ նստերնիդներ  
այլընտրանք [EL2 (Pediatrics) EL2 (Adults)]:

***Խորհունիք 5***

Կրտսիկ նստերնիդները չպետք է օգտագործվեն  
որպես պահպանողական թերապիա (EL4):

***Գործնական կետեր***

1. Օրալ պրեդնիզոն /պրեդնիզոն (կամ համարժեք)  
խորհունիք տրվող դեղաչափը մանկական ակտիվ ԿՀ  
ժամանակ երեխաների մեծամասնության մոտ  
կազմում է 1մգ /կգ օրը մեկ անգամ (առավելագույնը  
40մգ /օր) : Դեղաչափի կարող է բարձրացվել 1.5 մգ /կգ  
մինչև առավելագույն 60մգ /օրը ,եթե պատասխանը  
անբավարար է :
2. Երբ օրալ կրտսիկ նստերնիդները ընդունումը  
ձախողվում է ,ն/ե կրտսիկ նստերնիդները կարող են  
լավացնել արդյունավետորեն ընդունելով  
հիվանդներին մոտ :

3. Բնւ դէսննի դի սկզբնական դեղաչափը 9մգ է, դեղաչափի քարձրացումը 12 մգ է քեխանէրի մոտ կարող է օգտագործվել առաջին 4 շաբաթում նեմիսիայի դրդման նպատակով: Բնւ դէսննի դեղաչափը կարելի է իջեցնել 10-12 շաբաթում:

4. Ստերոիդի իջեցման սխեման ներկայացված է մանկական ԽԿ ուղեցույցներում, և պետք է օգտագործվի նաև ԿՀ դեպքում (աղյուսակ 1); աղյուսակը հիմնված է ընդհանուր փորձի և կոնսենսուսի վրա [60]:

**Աղյուսակ 1 Ստերոիդի դեղաչափի աստիճանական իջեցումը ինդուկցիայի ժամանակ**

շաբաթ	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
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

**2.2.1.**

**Կոքսիկոստերոիդները արդյունավետությունը**  
 Դեռևս կան մի քանի հետազոտություններ, որոնք հայտնում են մանկական Աղիների քրոքոքային հիվանդությունների (ԱԲՀ) դեպքում կոքսիկոստերոիդների օգտագործման մասին, բնութագրող ստրատեգիաները քեխանէրի մոտ հիմնականում էքստրապոլյացվում են (տարածվում են) ելնելով մեծահասակների փորձից [39, 61]: 2 պեդիատրիկ նախնի գացված վերահսկվող հետազոտություններ [62, 63] համեմատել են









ավելի հազվադեպ են, բայց դեռ կարող է դիտվել բնիկ և նորից ստացող երեխաների մոտ, ի համեմատ պրենիլոնի [63,62]: Ցավոք, դեռևս չկան հասանելի բիոմարկեր, կողմնակի երևույթների գարգացման ռիսկը կանխատեսելու համար [84, 85, 66, 86]:

ԿՀ երեխաների բնածման համար կորտիկոստերոիդները օգտագործման հիմնական խնդիրը աճի դանդաղեցումն է: Հետևաբար, հասանելի չլինող դեպքում, ստերոիդ-խնուսափողական կամ խնայող բնածման ստրատեգիան նախընտրելի է:

**2.3. Հակաբիոտիկներ**

*Խորհուրդ 6*

Հակաբիոտիկները, ինչպիսին են Սետրոնիդազոլը կամ Ցիպրոֆլոքսացինը, խորհուրդ են տրվում պերիանալ խնդակային հիվանդությունների բնածման համար (EL3(պերիատրիկ), EL1(մեծահասակներ)):

*Խորհուրդ 7*

Ավելի ծանր պերիանալ խնդակային հիվանդությունների դեպքում, հակաբիոտիկները պետք է կիրառվեն որպես ադյունավետ (EL3):

*Գործնական կետեր*

1. Պերիանալ հիվանդությունների դեպքում, մետրոնիդազոլ /ցիպրոֆլոքսացին-ի հիմքով բնածնումը ունի լավ կարճատև պատասխան կարող է կամ ուրջ հանդիսանալ իմունոսուպրեսիվ բնածման համար :
2. Սովորական ամենօրյա դեղաչափը մետրոնիդազոլի համար 10-20մգ /կգ է, և ցիպրոֆլոքսացինի համար 20մգ /կգ :





հակա *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) կոկտեյլով (կլարիտրոմիցին, ռիֆաբոլտին կլոֆազիմին և քլոֆեմ պլացեբոյի, աստիճանակալի և ստերոիդային պրոտոկոլի հետ միասին)  $\chi^2$  123 մեծահասակ հիվանդների մոտ ցույց տվեց զգալի տարբերություն հակաբակտերիալ խմբում ի համեմատ պլացեբո խմբի (50%;  $P = .02$ ): Մակայն, պահպանողական թերապիայի և թացքում, նեցիդիլի հաճախությունը հակաբակտերիալ և պլացեբո խմբերում համապատասխանաբար կազմում էր 39 և 26% -ի առաջին տարվա և 26 և 43% -ի երկրորդ տարվա թացքում, և 59 և 50% 3-րդ տարվա թացքում: Հակամիկոբակտերիալ բուժման վերաբերյալ 6 հետազոտությունների մեծահասակ իգները ցույց են տվել, որ 2 փորձերի և թացքում նեմիտայի դրաման նպատակով կորտիկոստերոիդների ներառումը ազդել է հիվանդության և թացքի վրա: Չնայած մեծահասակ իգները ցույց են տվել, որ նիտրոիմիդազոլներով կամ կլոֆազիմինով երկարատև բուժումը ունի նրան շակի օգուտ  $\chi^2$ -ի ժամանակ նեմիտայի պահպանման համար, *Clostridium difficile* ինֆեկցիայի ռիսկը, բակտերիալ ռեզիստենտակալի ներառման զարգացումը և կոնդիտակի երևույթները սահմանափակում են դրանց երկարատևության օգտագործումը: Ակտիվ  $\chi^2$  վերաբերյալ վերջին համակարգված դիտարկումները և մեծահասակ իգներում են 10 նանդոմիդացված վերահսկվող հետազոտությունների (1160 հիվանդների)[88]: Կար հակաբիոտիկների վիճակագրորեն նշանակալի ազդեցությունը, որը գերազանցում է պլացեբոն (RR նեմիտայի մեջ չգտնվողակտիվ  $\chi^2 = 0.85$ ; 95% CI 0.73-0.99,  $P = 0.03$ ): Օգտագործվել են տարբեր հակաբիոտիկներ

(հակա-տնւթերկուլյոզային թերապիա, մակրոլիդներ, ֆլյուրոկվինոլոններ, 5-նիտրոնիմիդազոլներ և նիֆալուիմին) կամ մոնո-կամ ելզոնազոլաթրոմանտեպոնով: Ռիֆամպինի անցյալները, միայնակ կամ այլ հակաբիոտիկներին հետևյալնացված, ցույց են տալիս զգալի արդյունավետություն ակտիվ ԿՀՆՆՄԻՍ-ի դրոման առումով [88]: Երեխաներին մոտ Levine and Turner -ը [94] անցկացրել են ԿՀ-ով 32 երեխաներին հետադարձվելու ծնություն, որոնք բուժվել են կոմբինացված ազիթրոմիցինի և մետրոնիմիդազոլի համանման 8 շաբաթ կուրսով: Ազիթրոմիցինի վրա հիմնված բուժումը կիրառվել է իրապոպոզիտի դրոմելու (Bcl-xL ջեգման կարգավորում down regulation) և բիոթադանթի և ներքոջային բակտերային դեմարդյունավետություն պատճառով: Ազիթրոմիցինը տրվում է 7.5-10 մգ/կգ դեղաչափով, օրական 1 անգամ (առավելագույն դեղաչափը՝ 500 mg), 5 հաջարական օր / 4 շաբաթվա ընթացքում 1 շաբաթ և հաջորդող 4 շաբաթվա ընթացքում 2 շաբաթական 3 անգամ, մետրոնիմիդազոլի հետ համատեղ: Բուժումից 8 շաբաթ անց, 32-ից 21 (66%) հիվանդներին մոտ դիտվել է լրիվ կլինիկական նեմիտիս, և նրանցից 54% ունեին նորմալացված C-նեկտիվ ապիտակուց: Արդյունավետությունը ավելի բարձր է միջին աստիճանի հիվանդության դեպքում: Ադիների բորբոքային հիվանդություններով 23 երեխաներին (12-ը ԿՀ-ով) վերաբերյալ հետադարձվելու ցույց են տվել, որ նիֆալուիմինը 10-ից 30 մգ/կգ դեղաչափով 4 շաբաթվա ընթացքում բարելավում է ախտանիշները մոտավորապես 12 հիվանդներին (60%) [95]:

**3. Պահպանողական քննություն**

**3.1. Թիոպրոնի քննություն**

**Խոսքի քննություն 8**

Թիոպրոնի քննությունը (ազատ թիոպրոնի կամ 6 - մեքլապրոնի քննություն) խոսքի քննությունն արվում է նրա պեսսիվ ստերոիդի ցազատ նեմիտի արտաբերակ, հիվանդության վատ ելքի ռիսկով երեխաների մոտ: [EL2(մանկաբուժական), EL1(մեծահասակներ)]

**Խոսքի քննություն 9**

Թիոպրոնի քննությունը մոնոթերապիան խոսքի քննությունն արվում է նրա պեսսիվ ստերոիդի ցազատ թերապիա (EL3)

**Գործնական կետեր**

1. Թիոպրոնի քննությունը առավելագույն արդյունավետությունը դրսևն արվում է 8-14 շաբաթում:
2. Նորմալ նյութափոխանակության հիվանդների մոտ խոսքի քննությունը դեղաչափը ազատ թիոպրոնի համար 2.0-2.5 մգ/կգ է և նրան ախադեդի՝ 6 մեքլապրոնի համար 1.0-1.5 մգ/կգ, օրական 1 անգամ,
3. Բուկաբանեկարելի է նշանակել թիոպրոնի ամբողջական դեղաչափը, առանց դեղաչափի աստիճանական բարձրացման անհրաժեշտության: Դեղաչափի շեղումը սովորաբար անհրաժեշտ է այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն թիոպրոնի մեթիլտրանսֆերազ Գ Կենի (TPMT) հետերոզոտ ձևով միջանկյալ մեջքնդմիջվող ֆերմենտային ակտիվություն: Թիոպրոնի քննությունը հակացուցված է նաև հազվադեպ հոմոզոտ հիվանդների մոտ կամ ծայրահեղ ցածր ֆերմենտային ակտիվության դեպքում:
4. TPMT ակտիվությունը (գենոտիպ կամ ֆենոտիպ) օգնում է հայտնաբերել վաղ խոսք





8. Տրանսամինազնեքի նոբմայի վեքի նսահմանից 2 անգամ քարձրացումը կարող է լինել անցողիկ կամ անցնել դեղաչափի ջեցումից կամ դադարեցումից հետո :

9. Թիոպոլի նեքի մետաքոլիտնեքի (6TGN և 6MMP) նոբնշումը պետք է իրականացնել այն հիվանդնեքի մոտ, նոբնք նսնեն քարձրացած Ալանի նտրանսամինազ (ԱԼՏ), ցիտոպենիա , կամ սոբոպոսիմալ պատասխան և գանգատնեքի վեքահսկման նպատակով : Աղյուսակ 2

10. Ալլոպոլի նոլ ավելացնելնս դեպքում , թիոպոլի նեքի դեղաչափը պետք է ջեցվի մինչև սկզբնական դեղաչափի 25-33% -ը և վեքագնահատվեն մետաքոլիտնեքը : Մեծահասակնեքի համար ալլոպոլի նոլի ստանդարտ դեղաչափը կգմում է 100մգ/օր , երեխանեքի դեպքում դեղաչափը պետք է ջեցվի (50-75մգ կախմած մարմնի քաշից )

11. Ողջ կյանքի ընթացքում արևից պաշտպանվելը և մշկաբանի կանոնավոր այցելումնս թյուննեքը խոբոնսրդ են սրվում նեքկայումս կամ նախկինում թիոպոլի նեք ստացող քոլոբ հիվանդնեքի ն :

**3.1.1. Թիոպոլի նեքի արդյունավետնս թյուննք**

Կան երեխանեքի մոտ իրականացված 1 պլացեբո-վեքահսկվող հետազոտնս թյունն և մի քանի դիտարկողական հետազոտնս թյուննեք , նոբնք գնահատում են թիոպոլի նեքի օգտագործումը ԿՀ-նվ երեխանեքի մոտ նեմիսիայի պահպանման նպատակով : Markowitz [64] նսնդոմի գացված վեքահսկվող հետազոտնս թյուննում նեցիդիվի հաճախնս թյուննը կգմում է 4 և 9% 6-մեքկապոնոպոլի նեքի խմքում (n = 27 հիվանդ ) և 26 և 47% պլացեբո խմքում (n = 28 հիվանդ ) նոբ ախտոբոնշված միջի նից ծանր սստիճանի ԿՀ

դեպքում պրեդիկտիվ զորոված նեմիսիայից համապատասխանաբար 6 և 12 ամիս անց : Դեպքերի հետախոյզները ներդրում են անհատական տնտեսական կարգավորումներում, ազաթիւն պրիւնը ասոցացվում է նեմիսիայի երկարատև պահպանման, հնարավորացման, կորտիկոստերոիդներով օգտագործման, վիրահատական ցածր հաճախություն հետ [6, 96-99]: Մակայն մոտ 18 ամսվա ընթացքում 90% նեմիսիայի հաճախությունը, որը նկատվել է **Markowitz** հետազոտությունում, չի կրկնվել ոչ հետախոյզ պրիստրիկ հետազոտությունում, որոնք հայտնում են մոտ ~60% նեմիսիայի հաճախություն [96-98] և ոչ էլ մեծահասակներին նանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտությունում (տես ստորև): Վերջերս նկատվել է մեծահասակներին շրջանում իրականացված **Cochrane** վերանայումը [100], որը ներառում է 8 հետազոտություն [101-108] և ընդհանուր 550 հիվանդ (208 - ազաթիւն պրիւն , 47 6-մեքկապտոպուրիւն ստացող 295 պլացոբոն)։ Եզրակացրել է, որ թիւն պուրիւնները դրական ազդեցություն ունեն նեմիսիայի պահպանման հարցում: Ընդհանուր առմամբ, 1 տարի նեմիսիայի հաճախությունը կազմում է 71% (95%CI 64-77%) ազաթիւն պրիւն վրում և 51% (36-66%) 6-մեքկապտոպուրիւն վրում դեպքում (ցածր դեղաչափերով 50 մգ/օր), ի համեմատ 55%(95%CI 49-61%) պլացոբոնի:

Ազաթիւն պրիւնի ավելի բարձր դեղաչափերը՝ 2.5 մգ/կգ/օր ավելի արդյունավետ են, քան ցածր դեղաչափերը՝ 1.0 կամ 2.0 մգ/կգ/օրը: Մեծահասակներին մոտ դիտարկողական հետազոտությունները ցույց են տվել վիրաբուժական միջամտության նվազեցում, պրիստրիկ հիվանդությունների խարգելում, հատկապես եթե բուժումը սկսվել

Է վաղ [109-111], բայց վերջերս իրականացված մյուս հետազոտությունները վիճարկում են թիոպոնի արդյունավետությունը նեմիտիայի պահպանման հարցում [112-113]: Տվյալները թիոպոնի և գծային աճի մասին աղքատիկ են: Ազատ թիոպոնի մեծ դեղաչափով 3մգ/կգ հանգեցնում է z-միավորների ֆարմաքոգոգիկ ազդեցության վրեժիտի օգուտը ԿՀ-ով երեխաների 36%-ի մոտ [114]: Markowitz et al.-ը [64] բնութագրեց 18 ամիսանոց չի գտել աճի մեջ նոր տարբերություն 6-ամիսական պոնիների բնութագրի խմբի և պլացեբո խմբի միջև: Այդուհանդերձ, աճը սովորաբար հետևում է 1/թ-ի ապաքինմանը: D'Haens et al -ը [115] հայտնում են ազատ թիոպոնի բնութագրի 24.4 ± 13.7 ամիսանոց 70% լիարժեք կլինիկ 1/թ ապաքինում, մինչդեռ Mantzariset al. [72] հայտնում է 58% լ/թ ապաքինում ազատ թիոպոնի բնութագրի դեպքում, ի համեմատ բնդեունիդի 15%, բնութագրի 1 տարի անց: SONIC հետազոտությունը իրականացրել է մեծ թվով ԿՀ-ով մեծահասակ հիվանդների մոտ 1/թ ապաքինում վերաբերյալ հետազոտում: Հիվանդների մոտ, որոնք ընդունում են ազատ թիոպոնի, 1/թ ապաքինումը (խոցերի լավացում) նկատվում է 16.5% դեպքերում [116]:

**3.1.2. Թիոպոնի անվտանգությունը և կողմնակի էրևոնի թնկերք**

Դեղի կողմնակի ազդեցությունները (ԴԿԱ) թիոպոնի դեպքում հաղորդվել է բնութագրի ստացող հիվանդների 15-46%-ի մոտ [117-119]: ԴԿԱ-ի 8%-28%-ը հանգեցնում է դեղաչափի իջեցման և 18%-43% դեպքերում բնութագրի դադարեցվում է: Առիների բորբոքային հիվանդությունները երեխաների սրվորդ ազատ թիոպոնի ֆարմաքոգոգիկ ազդեցությամբ

30% հաճախությունը ամբողջական է հանդիսանում դեղորայքի դադարեցման [114]:

Դեղաչափակալ տոքսիկոլոգիայում կարող է դրսևորվել բուժումը սկսելուց շաբաթներ ցտարիներ անց և ներառում է հեպատոտոքսիկոլոգիայում և միելոնուրեպրեսիան: Ընդունված դեղաչափի դեպքում տոքսիկոլոգիան առաջանում է 1.8%-13.7% հիվանդներին մոտ [117-119]: Ինֆեկցիաների ռիսկը մոտ 8% է [119], բայց ըստ վերջին լայնածավալ մանկաբուժական DEVELOP և մեծահասակներին TREAT ռեգիստրների, իմունոմոդուլյատորները չեն սսոցացվում ինֆեկցիաների բարձր ռիսկի հետ, այն դեպքում, երբ բուժումը կատարվում է ազենոտրիդեպքում այդ ռիսկը կրկնակի է [120, 121]:

Դեղաչափ-անկախ տոքսիկոլոգիայում սովորաբար առաջանում է բուժման առաջին շաբաթվա ընթացքում: Պանկրեատիտը ավելի հաճախ հանդիսանում է գերզայնությունը նեակցիա, որը դիտվում է հիվանդներին 3-4%ի մոտ:

Դեղաչափանկախ կոդմնակի այլ երևույթները ներառում են՝ գաստրոնիտե ստինալ անտանելիությունը (5-8%), տենդ, գրիպանման երևույթները, մկանացավը, հոդացավը և ցանր (դիտվում է մոտ 9%-ի մոտ): Անցումը 6-մերկապտոպնրիսի կարող է հաջողված լինել՝ ազաթրիոպրիսի անտանելիությունն և նեցոդ հիվանդներին մոտ 50%-ի մոտ, հատկապես մկանացավի և հոդացավի դեպքում, բայց կարող է արդյունավետ լինել նաև հեպատոտոքսիկոլոգիայում գաստրոնիտե ստինալ ախտանիշներին, գրիպանման հիվանդությունը և ցանրի դեպքում [118]: Վերջին փոքր դեպքերի շարքը ենթադրում է, որ ազաթրիոպրիսի նյունը կարող է պանկրեատիտով որոշ երեխաներին



Ենթադրում է ,որ թիոպուրի նի դեղաչափի  
 քաժանումը օրվա մեջ նույնպես կանոն է  
 վերականգնել քալանսը որոշ հիվանդներին  
 մոտ,բայց դակարիքում իհետագահաստատման [133]:  
 Ինչ վերաբերվում է կոդմնակի երևույթներին ,  
 լիմֆոմաների գարգացման հարաբերական  
 ռիսկը ,ըստ հաշվարկներին ,թիոպուրինները ստացող  
 ԱԲՀ -ով հիվանդներին մոտ,հատկապես տղաներին ,  
 մոտավորապես 4 անգամ ավելի քարձր է ,բայց  
 քաղարձակ ռիսկը երեխաներին և  
 մեծահասակներին մոտ ավելի փոքր է [136, 137]:  
 Երեխաներին մոտ ռիսկը հաշվարկվում է տարեկան 4.5  
 դեպք /10,000 հիվանդներից [138]և ռիսկը գրանցվել է նաև  
 պեդիատրիկ DEVELOP ռեգիստրում [139]: Ի  
 րացում ,ֆատալ , հեպատոսպլենիկ T-բջջային  
 լիմֆոման (HSTCL) դիտվել է մոտավորապես 40 դեռահաս  
 ներիտասարդ ԱԲՀ -ով հիվանդներին մոտ: Բոլորը  
 տղաներ էին , և 50%-ը նեոպլազիայի գարգացման  
 ժամանակ 20 տարեկանից փոքր էին : Հիվանդներին  
 մոտավորապես կեսը բուժում էր ստացել միայն  
 երկարատև թիոպուրիններով , և մյուս կեսը  
 երկարատև թիոպուրիններով և հակա նոնոցք-  
 նեկրոզող -գործուն -ով [140], տարբեր  
 տևողությամբ :Թիոպուրինները ասոցացվում են  
 նաև մաշկի ոչ մեղմային քաղցկեղի գարգացման  
 4-5 անգամ քարձր ռիսկի հետ, նույնիսկ մինչև 50 տ.  
 հասակը [141, 142]: Հետաքրքրական է ,վերջերս ույց է  
 սրվել ,որ թիոպուրինները իջեցնում են  
 կոլոնոէկտալ նեոպլազիայի ռիսկը և ԿՀ և ԽԿ -ի  
 դեպքում և քիմիոպրոֆիլակտիկ էֆեկտը թվում է  
 ավելի լավ ,քան 5-ASA բուժման դեպքում [143]: Պետք է  
 ջանգեր գործադրվեն EBV ինֆեկցիայի ժամանակ  
 թիոպուրիններին խուսափելու համար ,

պայմանավորված EBV համակցված լիմֆոցիտների սկզբնական քանակը :

**3.2. Մետոտրեքսատ**

**Խոնրհոնիդ 10**

Մետոտրեքսատը խոնրհոնիդ է տրվում նրպես ստերոիդ-ազատ նեմիտիայի պահպանման տարբերակ հիվանդության թյան վատ ելքի ռիսկով երեխաների մոտ: (EL4 (Մանկական), EL1 (մեծահասակ))

**Խոնրհոնիդ 11**

Մետոտրեքսատը կարող է օգտագործվել նրպես առաջնային պահպանողական թերապիա կամ թինոպրիմի ձախողման դեպքում, (EL 4 (Pediatrics), EL1(Adults))

Գործնական կետեր :

1. Մետոտրեքսատը (MTX) պետք է նշանակվի 15 մգ/մ<sup>2</sup> (մարմնի մակերես) դեղաչափով, 2 արաթը մեկ անգամ, առավելագույն դեղաչափը 25 մգ
2. Մի քանի ամիս կայուն, նորմալ բորբոքային ցուցանիշներով նեմիտայից հետո, կարելի է փորձել նվազեցնել դեղաչափը մինչև 10մգ/մ<sup>2</sup> 2 արաթը 1 անգամ, առավելագույն դեղաչափը 15մգ :
3. Մետոտրեքսատը MTX սովորաբար նշանակվում է ենթամաշկային ներարկումներով, որն էլ, ամենայն հավանականությամբ, նույնքան արդյունավետ է, որքան միջմկանային ներմուծումը; Օրալ մետոտրեքսատի կենսամատչելիությունը խիստ փոփոխական է և չկան համեմատական հետազոտություններ պարենտերալ ներմուծման վերաբերյալ :
4. Նպատակահարմար է ֆոլատի օրալ ներմուծումը (5 մգ մետոտրեքսատի ներմուծումից 24-72 ժամանակ, 2 արաթը 1 անգամ, կամ 1մգ/օր 2 արաթով ամեն 5 օր):

5. Կայուն նեմիսիայով հիվանդներին մոտ պետք է պարբերաբար վերահսկել արյան ընդհանուր քննությունը, ԱԼՏ : Մետոտրեքուատի օգտագործումը չի պահանջում լյարդի ֆինպիա, եթե ԱԼՏ և ԱՍՏ ցուցանիշները հաստատուն ներմայի սահմաններում են :

6. Մետոտրեքուատը խստորեն հակացուցված է հղինությունը թացքում, ինչպես նաև գունգընկերոջ համար և անհրաժեշտություն դեպքում պետք է կիրառվի ծնելիություն վերահսկման արդյունավետ մեթոդը :

7. Իսկզբանե օնդանստերոնի նշանակումը ներարկումից մեկ ժամ առաջ կարող է իջեցնել սրտխառնոցը և բարելավել տանելիությունը :

**3.2.1. Մետոտրեքուատի արդյունավետությունը**

Յոթմանկաբուժական նեոնոպեկտիվ կոհորտային հետազոտությունները վկայում են , որ մետոտրեքուատը արդյունավետ է հիվանդներին խանութի 50-80% դեպքում, որոնց մոտ թինպումի ներմայի փոփոխումը փոփոխում է պատասխանը ձախնդվել է [144-150], կամ դիտվել է անտանելիություն, նեմիսիայի հաճախությունը կազմում է 37-62% և 25-33% համապատասխանաբար 6 և 12 ամիսանոց , 16-35%` 1 տարի անց : Մեծահասակներին մոտ նանդոմիդացված վերահսկվող հետազոտություններին Cochrane մետա-անալիզը հայտնում է , որ նեմիսիայի հաճախություն 16 շաբաթանոց կազմում է 19% - 67% [151, 152]: Ըստ 3 հետազոտությունների անբառնող (n = 98 հիվանդ) գեկոնյոցի և ընդհանրացված վերանայման եզրակացություն , միջմկանային մետոտրեքուատի ինդունկոսի համար օգտագործվող դեղաչափից ավելի ցածր դեղաչափը (15 մգ /2 շաբաթը) առավել արդյունավետ է ,քան պլացեբոն (OR 3.11; 95%CI 1.31-7.41; NNT = 4). 2



փոքր ուսումնասիրություններին (n = 50) ընդհանրացված վերանայումը ցույց է տվել, որ նեմիտայի պահպանման համար չկան տարբերություններ մետոտրեքուատի և 6-մեթիլապտոպրինի միջև (OR 2.63; 95%CI 0.74-9.37; P = 0.14). *Ինֆլիքսիմաբ* նվազեցնում է պրոմոտորները (P= 0.008 vs.MTX). չկան հասանելի մանկաբուժական հետազոտություններ [12]: Ըստ մեկ պեդիատրիկ կոհորտային հետազոտության [144], Մետոտրեքուատի նկատմամբ կլինիկական պատասխանը համակցվում է գծային աճի զգալի բարելավման հետ, այն կարող է հանդիսանալ լորձաթաղանթային բորբոքման հսկողություն անուղղակի ցուցանիշ :

**3.2.2. Բուժման մեթոդները**

Մետոտրեքուատի արդյունավետ դեղաչափը 15մգ/մ<sup>2</sup> է (մինչև 25 մգ), որը նշանակվում է միջակայքին [151, 152] կամ ենթամաշկային ներարկումների տեսքով շաբաթը 1 անգամ: Ենթամաշկային ուղիին համարվում է նույնքան արդյունավետ [153]: Կան մի քանի գեկոյցներ մանկական ԿՀ հիվանդներին մոտ օրալ ներմուծման վերաբերյալ, որոնք ավելի հաճախ ներառում են հիվանդության համեմատաբար ցածր ակտիվություն հիվանդներին (ավելի ցածր բազիսայինից PCDAI [144]), կամ հիվանդներին, որոնք ենթամաշկային ներարկումներից անցել են օրալ ընդունման, երբ նրանք կայուն են և գտնվում են նեմիտայի շրջանում [149]: Ֆոլաթթվի համատեղ ներմուծումը կարող է իջեցնել կոդմակի երևույթները և խորհուրդ է տրվում բուժող հիվանդներին: Չկան տվյալներ, որոնք աջակցում են ֆոլաթթվի շաբաթական կամ օրական ընդունման: Մետոտրեքուատի նշանակումը հղիություններում, կամ հղիությունը պլանավորելուց 3 ամիս առաջ հակացուցված է

ի ն չ պե ս                    կ ան ան ց ,այ ն պե ս                    է լ                    ն ր ան ց  
 գ ու գ ը ն կ ե ր ն ե ր ի    հ ամ ար ,    և    պե տ ք    է    կ ի ր ան վ ե ն  
 հ ակ աբ ե դ մ ն ավ ո ր ի չ                    մ ի ջ ո ց ան ու մ ն ե ր :                    Ի  
 տ ար ք ե ր ու թ յ ու ն թ ի ո պ ու ր ի ն ն ե ր ի ,մ ե տ ո տ ր ե ք ս ա տ ր  
 հ ս տ ա կ ո ր ե ն    չ ի ա ս ո ց ա ց վ ու մ    չ ա ր ո ր ա կ ա ց մ ան    հ ե տ ,  
 ք ա յ ց    գ ե կ ու ց վ ե լ    ե ն    Մ ե տ ո տ ր ե ք ս ա տ ի    ք ու ժ մ ան  
 ը ն թ ա ց ք ու մ                    **EBV**-հ ամ ա կ ց վ ա ծ                    լ ի մ Ֆ ո մ ան ե ր ի  
 հ ա գ վ ա դ ե պ դ ե պ ք ե ր ի մ ա ս ի ն [154]:

**3.2.3.            Մ ե տ ո տ ր ե ք ս ա տ ի            ան վ տ ան գ ու թ յ ու ն ը            և  
 կ ո ղ մ ն ա կ ի ե ր ն ու յ թ ն ե ր ը**

Կ ո ղ մ ն ա կ ի                    ե ր ն ու յ թ ն ե ր ը ,                    ն ե ր կ ա յ ու մ ն  
 հ ան դ ի ս ան ու մ                    ե ն                    ա յ ն                    գ ո ր ծ ո ն ն ե ր ը ,ո ր ո ն ք  
 խ ո չ ը ն դ ո տ ու մ                    ե ն                    մ ե տ ո տ ր ե ք ս ա տ ի                    հ ամ ա տ ար ա ծ  
 ո գ տ ա գ ո ր ծ ու մ ը :                    Դ ր ան ք                    ն ե ր ա ո ու մ                    ե ն  
 ս ր տ խ ա ո ն ո ց /փ ս խ ու մ ,                    գ ր ի պ ան մ ան                    ե ր ն ու յ թ ն ե ր ը ,  
 լ յ ա ր դ ա ք ջ ջ ա յ ի ն                    հ ի վ ան դ ու թ յ ու ն ը ,                    և                    ավ ե լ ի  
 հ ա գ վ ա դ ե պ մ ի ե լ ո ս ու պ ր ե ս ի ան [154]: Ս ր տ խ ա ո ն ո ց ի և  
 փ ս խ ու մ ն ե ր ի հ ար ց ը կ ա ր ո ղ է շ ա տ մ տ ա հ ո գ ի չ լ ի ն ե լ  
 և                    ս ո վ ո ր ա ք ա ր                    հ ան գ ե ց ն ու մ                    է                    մ ե տ ո տ ր ե ք ս ա տ ի  
 դ ա դ ա ր ե ց մ ան :                    Ը ս տ    **Uhlen et al.**-ի [145]                    ան ց կ ա ց ր ա ծ  
 հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ան                    ս ր տ խ ա ո ն ո ց /փ ս խ ու մ ը                    դ ի տ վ ու մ է  
**7/61 (11%)**                    դ ե պ ք ե ր ու մ                    և                    **Turner et al.** -ը [144]                    ա յ ս                    կ ո ղ մ ն ա կ ի  
 ե ր ն ու յ թ ը ն կ ա տ ու մ է **4/17 (24%)**                    ա յ ն                    խ մ ք ի ե ր ե խ ան ե ր ի  
 մ ո տ ,                    ո ր ո ն ք                    դ ե դ ո ր ա յ ք ը                    ս տ ան ու մ                    ե ն                    ո ր ա լ  
 ճ ան ա պ ա ր հ ո վ , **6/39 (15%)**                    ե ն թ ա մ ա շ կ ա յ ի ն                    ն ե ր մ ու ծ մ ան  
 խ մ ք ու մ : Ս ր տ խ ա ո ն ո ց ը և փ ս խ ու մ ը կ ա ր ո ղ է կ ան խ վ ե լ  
 Մ ե ր ո տ ո ն ի ն    **5-**                    հ ի դ ր ո ք ս ի տ ր ի պ տ ա մ ի ն                    ը ն կ ա լ ի չ ի  
 ան տ ա գ ո ն ի ս տ                    դ ե դ ո ր ա յ ք ի                    (**ondansetron**)                    կ ան խ ա ր գ ե լ ի չ  
 ը ն դ ու ն մ ան                    մ ի ջ ո ց ո վ                    [155]:                    Պ ու լ մ ո ն ն ա ր  
 տ ո ք ս ի կ ու թ յ ու ն ը                    շ ա տ                    լ ու ր ջ                    ,ք ա յ ց  
 մ ե տ ո տ ր ե ք ս ա տ ո վ                    ք ու ժ մ ան                    չ ա փ ա գ ան ց                    հ ա գ վ ա դ ե պ  
 ք ա ր դ ու թ յ ու ն                    է ,ո ր ը                    ե ր ք ե                    չ ի                    գ ե կ ու ց վ ե լ  
 մ ան կ ա կ ան                    Կ չ դ ե պ ք ու մ :                    Լ յ ա ր դ ի                    Ֆ ե ր մ ե ն տ ն ե ր ի  
 ք ա ր ձ ր ա ց ու մ ը                    կ ա ր ո ղ                    է                    դ ի տ վ ե լ                    ավ ե լ ի                    ք ան                    **30%**

հիվանդներին մոտևս սովորաբար պատասխանում է  
 մետոտրեքսատի ժամանակավոր դադարեցմանը  
 /կամ դեղաչափի իջեցմանը: Երեխաներին մոտ  
 նշանակալի ֆիբրոզիկամ ցիրոզի զարգացումը  
 չափազանց հազվադեպ է, հետևաբար, ուստի նշանակալի  
 բինոպիտանան հիմն է, եթե լյարդային  
 ֆեբրմենտները կայուն պահպանվում են նոսրմալ  
 ցուցանիշներով րա [154]: Համակարգված  
 վերանայումը հայտնաբերել է 12 քարձր  
 նրակավորված հետազոտություններ, որոնք  
 ուսումնասիրել են պեդիատրիկ ԱԲՀ-ի բուժման  
 նպատակով մետոտրեքսատի նշանակումից հետո  
 առաջացած հեպատոտոքսիկությունը [156]:  
 Հեպատոտոքսիկությունը, որը ախտորոշվում է  
 լյարդային բինոպիտանանում ալցուանիշներին  
 միջոցով, դիտվել է 10 հիվանդներից մեկին մոտ, 15-ից  
 մեկին մոտ պահանջվել է դեղաչափի իջեցում, և 22-ից  
 մեկին մոտ մետոտրեքսատի դադարեցում:  
 Դիտարկման միջին 0.6 տարվա ընթացքում (սահմանը  
 ,0-4.1 տարի), հիվանդների 49%-ի մոտ դիտվել է  
 կոդմնակի երևույթներ, և նրանցից 13 (14%) -ի մոտ  
 դեղորայքը դադարեցվել է: Սակայն ոչ մի լուրջ  
 կոդմնակի երևույթ չի դիտվել և բոլոր  
 երևույթները լուծվել են դեղորայքի  
 դադարեցումից կամ դեղաչափի փոփոխումից հետո:  
 Ֆոլաթթվի սուպլիմենտացիան չի կանխում  
 սրտխառնոցը կամ փոխումը (ֆոլաթթվով :24% vs.21%) [150]:

**3.3. Բինոզիկամ (Հակա-նոսնոցքնեկրոզոնդ  
 գործուն (TNF)) բուժում**  
**Խորհուրդ 12**

Հակա-TNF բուժումը խորհուրդ է տրվում  
 նեմիսիսային ինդուկցիային և պահպանման համար  
 այն երեխաներին մոտ, որոնք ունեն քրոնիկակտիվ

լ յ ն ի մ ի ն ալ Կ Հ , չ ն ա յ ա ծ ա տ ա գ ա ծ օ պ տ ի մ ալ  
ի մ ն ի ն ն մ ն դ ն ի լ յ ա տ ո թ թ ե ր ա պ ի ա յ ի [EL2]

*Խոսքի ն ի թ ղ 13*

Հ ա կ ա -TNF ք ո լ ժ ո լ մ ը խ ո թ հ ո լ թ ղ է տ ր վ ո լ մ  
ն ե մ ի ս ի ա յ ի ի ն դ ո լ կ գ մ ա ն հ ա մ ա ր ա յ ն ե ր ե խ ա ն ե ր ի  
հ ա մ ա ր ,ո թ ո ն ք ո լ ն ե ն ա կ տ ի վ ա տ ե ր ո ի դ ո ե Ֆ ր ա կ տ ե ր  
հ ի վ ա ն դ ո լ թ յ ո լ ն (EL2):

*Խոսքի ն ի թ ղ 14*

Հ ա կ ա - TNF ք ո լ ժ ո լ մ ը խ ո թ հ ո լ թ ղ է տ ր վ ո լ մ ո թ ա կ ս  
ա ո ա ջ ն ա յ ի ն ի ն դ ո լ կ գ ի ո ն և պ ա հ պ ա ն ո ղ ա կ ա ն  
թ ե ր ա պ ի ա ա կ տ ի վ պ ե ր ի ա ն ալ խ ո լ ղ ա կ ա յ ի ն  
հ ի վ ա ն դ ո լ թ յ ո լ ն ն վ ե ր ե խ ա ն ե ր ի մ ո տ,  
հ ա մ ա պ ա տ ա ս խ ա ն վ ի ր ա ք ո լ ժ ա կ ա ն մ ի ջ ա մ տ ո լ թ յ ա ն  
հ ե տ հ ա մ ա տ ե ղ [EL2]

*Խոսքի ն ի թ ղ 15*

Կ ա ն ո ն ա վ ո թ հ ե ր թ ա կ ա ն և ո չ է պ ի գ ո ղ ի կ ք ո լ ժ ո լ մ ը  
պ ե տ ք է օ գ տ ա գ ո թ ժ վ ի ո ե մ ի ս ի ա յ ի պ ա հ պ ա ն մ ա ն հ ա մ ա ր  
,ա յ ն հ ի վ ա ն դ ն ե ր ի մ ո տ , ո թ ո ն ք պ ա տ ա ս խ ա ն ո լ մ ե ն  
հ ա կ ա -TNF ա գ ե ն տ ն ե ր ո վ ի ն դ ո լ կ գ ի ո ն թ ե ր ա պ ի ա յ ի ն [EL2]

*Գ ո թ ն ա կ ա ն կ ե տ ե ր :*

1. Հ ա կ ա -TNF ք ո լ ժ ո լ մ ը ն ա խ ը ն տ ր ե լ ի ա տ ր ա տ ե գ ի ա է  
ա կ տ ի վ պ ե ր ի ա ն ալ Ֆ ի ս տ ո լ լ ա գ ն ո ղ հ ի վ ա ն դ ո լ թ յ ա ն  
ք ո լ ժ մ ա ն հ ա մ ա ր , պ ե ր ի ա ն ալ ա խ տ ա հ ա ր ո լ մ ն ե ր ի  
հ ա մ ա պ ա տ ա ս խ ա ն դ ե ղ ո թ ա յ ք ա յ ի ն (հ ա կ ա ք ի ո տ ի կ ն ե ր )  
և վ ի ր ա ք ո լ ժ ա կ ա ն (օ թ .խ ո լ ղ ա կ /ա ք ս գ ե ս ի դ ր ե ն ա ժ ,seton-  
ի տ ե ղ ա դ ր ո լ մ )մ ի ջ ո գ ա ո ո լ մ ն ե ր ի գ հ ե տ ո
2. Հ ա կ ա -TNF ք ո լ ժ ո լ մ ը կ ա ր ո ղ է հ ա մ ա ր վ ե լ ո թ ա կ ս  
ա ո ա ջ ն ա յ ի ն ի ն դ ո լ կ գ ի ո ն թ ե ր ա պ ի ա հ ա տ ո լ կ  
ը ն տ ր վ ա ծ ե ր ե խ ա ն ե ր ի հ ա մ ա ր , ո թ ո ն ք ո լ ն ե ն վ ա տ

էլքի քարձր ուղի (տես կանխատեսող ցանկը վերևում)

3. Հակա-TNF-ազնտները պետք է վաղ ներմուծվեն ծանր էքտրաիմունոստիմուլյար սինթեզային պատասխանի մեջ (օր. ծանր արթրիտ, pyoderma gangrenosum).

4. Հակա-TNF բուժման առաջնային արդյունավետությունը պետք է գնահատել երկրորդ կամ երրորդ դեղաչափի ներմուծումից հետո, և պետք է դադարեցնել, եթե նշանակալի պատասխան չի դիտվում (օր. առաջնային բուժման ձախողում)

5. Ըստ հասանելի տվյալների, նրոնք նախկինում չեն ստացել հակա-TNF բուժում, և՛ ինֆլիկսիմաբ և ադալիմումաբ ստացած հիվանդները, ցույց են տվել համեմատելի արդյունավետություն և կադմոնակի երևույթների պրոֆիլ և կարող են առաջարկվել հիվանդին, կախված հասանելիությունից, արժեքից, հիվանդին նախընտրելիությունից, և տեղական կանոնակարգերի:

6. Փաստերը անբավարար են սահմանելու համար ուղի/օգուտ հարաբերակցությունը մոնոկլոնալ անտիբիոցոված բուժման դեպքում ԿՀ-ով բուժող երեխաների մոտ, մինչդեռ թվում է, որ առաջին 6 ամիսներին ընթացքում կոմբինացոված բուժումը կարող է առցացված լինել հակամարմիններին ձևավորման և պատասխանի կորստից առաջին 6 ամիսում, այս առավելությունը պետք է կշռահատել ընդդեմ լիմֆոմայի զարգացման ուղիի: Ցածր դեղաչափով Մետոտրեքսատի զուգահեռ օգտագործումը, կարող է ավելի անվտանգ լինել, բայց այն ավելի քիչ է հիմնված փաստերի վրա: 7.

Ացետամինոֆենոլ, կորտիկոստերոիդներով, կամ հակահիստամիններով նուստի կերպով

պրեմեդիկացիան անվորաբար ցուցված չէ նախքան հակա-TNF բուժումը

8. Տնօրենի կողմից համար թեստավորումը (կրծքավանդակի նեյտրոֆիլա, գտված սպիտակուցի ածանցյալ **purified protein derivative (PPD)** մաշկային թեստ և/կամ ինտերֆերոն- $\gamma$  ամմայի արտադրանքի գնահատում) նախքան հակա-TNF բուժումը պարտադիր է

9. Ինֆլիքսիմաբը պետք է նշանակվի 5 մգ/կգ ինդուկցիոն դեղաչափով, 6 շաբաթ ժամկետով, հաջորդող պահպանողական թերապիան յուրաքանչյուր 8 շաբաթը մեկ 5 մգ/կգ դեղաչափով :Բարձր դեղաչափերը՝ մինչև 10 մգ/կգ և/կամ յուրաքանչյուր 4 շաբաթ ներքին իջև կարճ ինտերվալները պետք է ներմուծվեն դեղորայքի նկատմամբ ձախողված պատասխանի կամ դեղորայքի ցածր նվազագույն շիճուկային մակարդակի դեպքում :Բժշկը պետք է իջեցնի Ինֆլիքսիմաբի դեղաչափը, եթե դեղորայքի մակարդակը երբ 8-10  $\mu\text{g/ml}$ -ից բարձր է և առկա է նեմոֆիլիա :

10. Անալիմոնաբ ADA պետք է ներմուծվի որպես ինդուկցիոն թերապիա 2.4 մգ/կգ (առավելագույնը 160 մգ) բազային դեղաչափով, 1.2 մգ/կգ (առավելագույնը 80 մգ) 2-րդ շաբաթվա ընթացքում, որին հաջորդում է 0.6 մգ/կգ (առավելագույնը 40 մգ) յուրաքանչյուր հաջորդող շաբաթ :Այլ տարբերակում, առաջարկվում է հետևյալ դեղաչափավորման ժամը՝ 40 կգ-ից ցածր քաշ ունեցող հիվանդներին 80-40-20 մգ, և 40 կգ-ից բարձր քաշ ունեցող հիվանդներին դեպքում՝ 160-80-40 մգ : Ամեն շաբաթյա ներարկումները պետք է օգտագործվի դեղորայքի նկատմամբ վատ պատասխանի կամ ցածր մակարդակի դեպքում :

11. Մասնակի կամ վատ պատասխանի դեպքում, շիճուկում դեղորայքի մակարդակի և Ինֆլիքսիմաբի և ADA-ի նկատմամբ հ/մ-ի որոշումը

կարող է նպաստել նորոշման կայացմանը՝ արդյունք  
օպտիմալացնել ,թե րադարեցնել րուժումը :

12. Մեկ TNF ազեոտից մյուսին անցումը կարող է  
օգտագործվել այն հիվանդներին մոտ, որոնք ունեն  
անտանելի թյուն , կամ ունեն վատ պատասխան  
տվյալ ազեոտի նկատմամբ , սակայն , պատասխանի  
տեմպը ավելի ցածր է քան TNF չստացած հիվանդի մոտ :

13. Հիվանդները ,որոնք հասել են կայուն  
ռեմիսիայի ,կամ պետք է շարունակեն հակա-TNF  
բուժումը , կամ աստիճանաբար նվազեցնեն մինչև  
դեպի թիոպրին ներկայումս մետոտրեքսատ,  
հատկապես դեղորայքը երբեք չստացածներին մոտև  
նրանց մոտ,նվազեցնել կարատև կայուն խորը  
ռեմիսիա , (հաստատված են դոսոկոպիայով , ֆեկալ  
կալպրոտեկտինի ցուցանիշով և/կամ  
վիզուալ իզոցիտնմեթոդով )

14. **Biosimilars** համարվում են նորարար  
բիոֆարմակոլոգիական արտադրանքի հետագա  
տարբերակ , որը ստեղծվել է այլ հովանավորի  
կողմից , նորարար արտադրանքի պատենտի ժամկետը  
լրանալուց հետո : Եվ ինֆլիքսիմաբի և  
ադալիմումաբի կենսաանմանները համարվում են  
արագ արգացող և հաստատվել են ԱԲՀ համար **EMA**  
(երեխաների և մեծահասակներին) և **Health Canada** (միայն  
մեծահասակներին համար) կողմից : Վերջերս , սակայն ,  
կան տվյալներ միայն ուստոնլոգիայում ,  
դատելու համար կենսաանմաններին  
արդյունավետությունը և հետևաբար ,  
ուղեցույցները չեն ներառում սպեցիֆիկ  
համձնարարականներ : Այս խնդիրը , հավանաբար ,  
կենթարկվի հետագա պարզաբանման մոտապագայում

**3.3.1. Հակա-TNF բուժման արդյունավետությունը**  
**3.3.1.1. Լյուսիտինալ հիվանդություններ :**

Որոշ քաղաքներում և ներքին հետազոտություններում հաստատում են ինֆլիքսիվաբի արդյունավետությունը որպես ինդուկցիոն և պահպանողական բուժում ԿՀ երեխաների մոտ [157]: Ռանդոմիզացված REACH հետազոտությունում, 6-ից 17 տարեկան ակտիվ ԿՀ ներքին 157 երեխաներ, չնայած նախկինում ստացած կորտիկոստերոիդային իմունոսմոնոկոլյատոբային բուժմանը ստացել են ինֆլիքսիվաբ 0,2 և 6-րդ շաբաթում : 112 հիվանդներ 99 (88%) պատասխանել են բուժմանը, և 10-րդ շաբաթում 59% գտնվել են կլինիկական ռեմիսիայի շրջանում : 10-րդ շաբաթում պատասխանողները ռանդոմիզացվել են յուրաքանչյուր 8 կամ 12 շաբաթը մեկ 5մգ/կգ ինֆլիքսիվաբ ստանալու և գույքակցված իմունոսմոնոկոլյատոբ բուժման (սովորաբար թինպրին) շարունակման նպատակով : 82 շաբաթյա ինտերվալներով դոզավորումը ավելի արդյունավետ է, քան 12 շաբաթյա ինտերվալները, 56% և 24% պատասխանողներ իմոտ ռեմիսիան սկսվել է 54-րդ շաբաթում, առանց դեղաչափի էսկալացիայի անհրաժեշտության : Ֆրանսիական մանկաբուժական ռանդոմիզացված GFHGNP հետազոտությունը ցույց է տվել համեմատական պատասխան 85% (34/40 հիվանդներ) ռեմիսիայի հաճախություն 10-րդ շաբաթում [158] : Ռեմիսիայի հաճախությունը 60 շաբաթ անց ռանդոմիզացիայից հետո կազմել է 61% vs 23% ինֆլիքսիվաբի պլանավորված ընդդեմ պահանջված ինֆուզիայի դեպքում : Այլ փաստերը, որոնք վերցվել են չնչն ռանդոմիզացված կոնտրոլային հետազոտություններից օժանդակում են ինֆլիքսիվաբի օգտավետությունը միջինից ծանրաստիճանի ԿՀ բուժման հարցում [11, 159-166] : Հիվանդության բուժման կուրսի վաղ փուլում



Ի ն ֆ լ ի ք ս ի մ աբ ի օ գ տ ա գ ո թ ծ ու մ ը ը ն տր վ ա ծ ք աբ ձ ր  
 ո ի ս կ ո վ հ ի վ ա ն դ ն ե ր ի մ ո տ կ ա ր ո ղ է հ ա ն գ ե գ ն ե լ  
 ա վ ե լ ի լ ա վ ե լ ք ի [160-163], ք ա յ ց ա յ դ չ վ ե ր ա հ ս կ վ ո ղ  
 հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր ի տ վ յ ա լ ն ե ր ը կ ա ր ի ք ու ն ե ն  
 հ ա ս տ ա տ մ ա ն կ լ ի ն ի կ ա կ ա ն  
 հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր ու մ , ո ր ո շ ե լ ու հ ա մ ա ր  
 օ գ ու տ / ո ի ս կ / ծ ա խ ս հ ա ր աբ ե ր ա կ ց ու թ յ ու ն ը և  
 հ ա յ տ ն աբ ե ր ե լ ու ա ո ա վ ե լ հ ա մ ա պ ա տ ա ս խ ա ն  
 հ ի վ ա ն դ ն ե ր ի ն վ ա ղ ք ու ժ մ ա ն հ ա մ ա ր :  
 Մ ա ն կ աբ ու ժ ա կ ա ն ի ն ֆ լ ի ք ս ի մ աբ ի վ ե ր աբ ե ր յ ա լ  
 տ վ յ ա լ ն ե ր ը հ ա մ ա ր ժ ե ք ե ն Կ Հ - ո վ մ ե ծ ա հ ա ս կ ն ե ր ի  
 տ վ յ ա լ ն ե ր ի ն , ո ր ո ն ք ա մ փ ո փ վ ե լ ե ն վ ե ր ջ ի ն մ ե տ ա -  
 ա ն ա լ ի գ ու մ [167]: **IMAGINE** հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ը  
 հ ա մ ա ր վ ու մ է ա ո ա ջ ի ն կ ր կ ն ա կ ի կ ու յ ր  
 ո ա ն դ ո մ ի գ ա գ վ ա ծ հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն , ո ր ը  
 գ ն ա հ ա տ ու մ է **ADA 6-17** տ ա ր ե կ ա ն մ ի ջ ի ն ի գ ծ ա ն ր  
 ա ս տ ի ճ ա ն ի Կ Հ - ո վ (**PCDAIN 30**) ե ր ե խ ա ն ե ր ի մ ո տ , չ ն ա յ ա ծ  
 օ ր ա լ կ ո ր տ ի կ ո ս ե ր ո ի դ ն ե ր ո վ և /կ ա մ  
 ի մ ու ն ո մ ո դ ու լ յ ա տ ո ր ն ե ր ո վ մ ր ց ա կ ի գ ք ու ժ մ ա ն ը  
 [168]: Ն ա խ կ ի ն ու մ ի ն ֆ լ ի ք ս ի մ աբ ո վ ք ու ժ մ ա ն ը  
 պ ա տ ա ս խ ա ն ո դ ն ե ր ը , ո ր ո ն ք ա յ լ և ս չ ե ն պ ա տ ա ս խ ա ն ու մ  
 ք ու ժ մ ա ն ը , կ ա մ դ ե դ ո ր ա յ ք ի ն կ ա տ մ ա մ ք  
 ա ն տ ա ն ե լ ի ու թ յ ու ն ու ն ե գ ո դ ն ե ր ը ն ու յ ն պ ե ս  
 ը ն տր ե լ ի ե ն : Բ ա գ ա գ ա տ ի ն դ ու կ ց ի ո ն ֆ ա գ ա յ ի գ  
 հ ե տ ո , ե ր ե խ ա ն ե ր ը ո ա ն դ ո մ ի գ ա գ վ ե լ ե ն **2** խ մ ք ի **ADA**-ի  
 ք աբ ձ ր և ց ա ծ ր դ ե դ ա չ ա փ ս տ ա գ ո դ խ մ ք ե ր ի . ք աբ ձ ր  
 դ ե դ ա չ ա փ ս տ ա գ ո դ խ մ ք ու մ **93**-ի ց **31** ե ր ե խ ա ն ե ր ը (**33.3%**) **54**-  
 ր դ շ աբ աթ ու մ գ տ ն վ ու մ է ի ն կ լ ի ն ի կ ա կ ա ն  
 ո ե մ ի ս ի ա յ ի մ ե ջ ( ի հ ա մ ե մ ա տ , ց ա ծ ր դ ե դ ա չ ա փ  
 ս տ ա գ ո դ խ մ ք ու մ կ լ ի ն ի կ ա կ ա ն ո ե մ ի ս ի ա ն դ ի տ վ ե լ է  
**95** ե ր ե խ ա ն ե ր ի ց **22** -ի մ ո տ (**23.2% P = 0.1**) [157]: Բ աբ ձ ր  
 դ ե դ ա չ ա փ ս տ ա գ ո դ խ մ ք ու մ , **54**-ր դ շ աբ աթ ու մ  
 ն ա խ կ ի ն ու մ ի ն ֆ լ ի ք ս ի մ աբ չ ս տ ա գ ա ծ **51** հ ի վ ա ն դ ն ե ր ի  
 մ ո տ ո ե մ ի ս ի ա յ ի հ ա ճ ա խ ու թ յ ու ն ը **45.1%** ( հ ա մ ե մ ա տ ա ծ

19% 42 Երեխաների մոտ, որոնք նախկինում ունեցել են ինֆլիքսիմաբի նկատմամբ ձախողված պատասխան կամ անտանելիություն): Նմանապես, ըստ 115 մանկաբույժական ԿՀ ներտրոսպեկտիվ բազմակենտրոն հետազոտություն, հիվանդներին ,որոնք ստացել են գոնե մեկ դեղաչափ ADA (95% նախկինում ստացել են IFX), 1-ամյա ստերոիդ-ազատ ռեմիսիան կազմում է 42% [169]: Մանկական գաստրոէնտերոլոգիայի, հեպատոլոգիայի և ներտրոլոգիայի Բրիտանական ասոցիացիան (BSPGHAN) հրատարակել է ADA-նվերումը 70 Երեխաների վերաբերյալ ներտրոսպեկտիվ վերլուծություն (94% նախկինում ստացել էին Ինֆլիքսիմաբ) որտեղ 1,6 և 12 ամիս ռեմիսիայի հաճախությունը դիտվել էր համապատասխանաբար 24%, 58% և 41%-ի մոտ [170]: Մանկաբույժական տվյալները համադրելի են մեծահասակներին մոտ իրականացված ADA փորձարկումներին հրատարակված տվյալներին; մեծահասակներին ԿՀ վերաբերյալ իրականացված CLASSIC հետազոտությունը հիմնված էր նախկինում հակա-TNF չստացած հիվանդներին վրա, կլինիկական ռեմիսիան գրանցվել է 36%-ի մոտ [171]: GAIN հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ADA ինդուկցում է ռեմիսիան 4-րդ 2 ամիս անցում 21%-ի մոտ (34/159): Ի համեմատորան, պլացեբոյում, որտեղ ընդգրկված էին միջինից ծանրակտիվություն ԿՀ հիվանդներ, որոնք չէին պատասխանում ինֆլիքսիմաբին, կամ ունեին անտանելիություն, նույն ցուցանիշը 7% է (12/166) [172]:

**3.3.1.2. Պենետրացնող թափածակ նոր հիվանդություն**

Ֆիստուլայացնող խոնդակային, ԿՀ-նվեր երեխաների մոտ ինֆլիքսիմաբի արդյունավետությունը աջակցող տվյալները հիմնված են հիվանդներին





անաջնային և անհամապատասխան , անաջնային  
 սկզբնական և ավարտական քանակական  
 պատկերաստի տեսակ , դեպքերի զեկնություն [183-187]:  
 Աղիները քրոմիային հիվանդության  
 հարցաթերթի վրա , նրբագնահատում է կյանքի որակը ,  
 բարելավվել է և ֆլիքսիմաբի միանվագ  
 ֆունկցիայից 4 շաբաթ անց , ի տարբերություն  
 պլացեբո խմբի (P<0.001) [188]: Լմանապես REACH և DeBoeret al. [189]  
 հետազոտությունում , միջին IMPACT III միավորը 10-րդ  
 շաբաթում զգալիորեն ավելացել է րսկզբնականից :

**3.3.3. Հակա-TNF բուժումը և /թ-ի ապաքինումը**

Baldassano et al. [161] նկատել է , որ ֆլիքսիմաբի միանվագ  
 ներարկման հաջորդող 4 շաբաթների ընթացքում  
 էնդոսկոպիկ ավացումը դեղաչափկախյալ է միայն  
 7% երեխաների մոտ, նրանք ստանում են 1 մգ /կգ ,  
 ցունց տալով ավացումի համեմատ 69% և 52%  
 , համապատասխանաբար 5մգ /կգ և 10 մգ /կգ դեղաչափ  
 ստացող խմբերում : Borrelli [164] նշում է էնդոսկոպիկ  
 հյուսվածքաբանական ցունցանիշների իջեցում 66 %  
 ի մոտ 3 ֆունկցիայից հետո : Վերջին Polish [11]  
 հետազոտությունը ներկայացրել է բուժում  
 ստացած 66 երեխաներից 23%-ի մոտ և /թ-ի և րիվ  
 ապաքինում 10 -րդ շաբաթում : Ըստ REACH [157], IMaGiNE [168], և  
 Ֆրանսիական GFHGNP [158] հետազոտություններին և /թ  
 ավացման այս հաճախությունը բերում է աճի  
 ավացման և նսկրերի ձևավորման : Malik et al. [190]  
 ներկայացնում է կոհորտային հետազոտություն ,  
 քսոսի ADA-ով բուժված հիվանդների 42%-ը ցունց են  
 սվել զծային աճի ավացում , հատկապես նրանց  
 մոտ, նրանք մտել են նեմիսիայի մեջ անկախ  
 ստերոիդ -խնայող ազդեցություն : Շիճնակային  
 նսկրային մարկերների նրոշումը հակա-TNF  
 բուժումից հետո ցունց է սվել արագ ավացում և

մանկաբուժական և մեծահասակներին ԿՀ դեպքում [191-194]: Լ/թ ապաքինումը կարող է հանգեցնել նաև հիվանդության էլքի լավացման և կարծիք կա, որ հակա-TNF դեղորայքը կարող է նվազեցնել վիրաբուժական միջամտության հրատեղությունը [110]:

**3.3.4. Բուժման նեղացումը /ինտենսիվացումը /**

Կլինիկական պրակտիկայում, մանկական գաստրոէնտերոլոգիայի պետք է կորեկցի դեղաչափը (5 մգ/կգ-ից մինչև 10 մգ/կգ ինֆլիքսիմաբի համար) և/կամ ինտերվալները (յուրաքանչյուր 8 շաբաթից մինչև 42 շաբաթ ինֆլիքսիմաբով բուժվող հիվանդներին մոտ, և յուրաքանչյուր 2 շաբաթը մեկից մինչև ամեն 2 շաբաթ ADA-ի դեպքում) պլանավորված պահպանողական բուժման ընթացքում շարունակական կայուն նեմիսիայի պահպանման նպատակով: Մեծամասնությամբ դադարակցում է որպես դեղաչափի օպտիմալացում և ոչ թե բուժման ձախողում կամ բուժման նկատմամբ պատասխանի կորուստ: Մեծահասակներին մոտ TAXIT հետազոտությունները ներկայացրել է արյան շիճակում դեղորայքը համապատասխան մակարդակի վրա պահպանման գնահատման կարևորությունը [195]: TAXIT հետազոտությունում, Ինֆլիքսիմաբի ստացող հիվանդները ռանդոմիզացվել են ըստ դեղաչափի օպտիմալացման՝ կախված ինֆլիքսիմաբի մակարդակից (3-8μg/ml) կամ կլինիկական պատասխանի կորուստից և ֆարմաքոկոնտակտիվ սպիտակուցից: Մակարդակ-կախյալ օպտիմալացումը որոշակի առավելություններ նշվել է որոշ վերջնական տերմինում, և չի փերում ձախուսերի ավելացման: Մակարդակ-կախյալ օպտիմալացման առավելությունը գերակայում է

վերջերս իրականացված այլ հետազոտություններում [196]:

**3.3.5. Կոմբինացված համակցված բնօրինակ**

Արդյունք պետք է օգտագործել հակա-TNF մոնոկլոնալ անտիբիոտիկներով հակա-TNF բնօրինակ կոմբինացված իմունոմոդուլյատոր բնօրինակ հետ, մանկաբուժությունն ավելի շարժառեւ ի հարցէ : **SONIC** հետազոտությունը ,որը իրականացվել է մեծահասակ հիվանդներին մոտ, որոնք նախկինում չեն ստացել նշված իմունոմոդուլյատորային նշանակությունը , գուցե տվել արդյունավետությունը չափավոր աճի նվազեցումը և ազաթիոպրիլ կոմբինացված բնօրինակ դեպքում [116]: Սակայն , **SONIC** -ը չի անդրադարձել այն հարցին , թե արդյունք կոմբինացված բնօրինակ դեպքում անախկինում ազաթիոպրիլով բնօրինակ ձախողման դեպքում : Ըստ **ACCENT** I և II հետազոտությունների , իմունոմոդուլյատորներով զուգակցված բնօրինակ ստացողներին և նվազեցումը և նվազեցումը մոնոկլոնալ անտիբիոտիկներով հիվանդներին մոտ , նեմիտալիսին բնօրինակ նկատմամբ պատասխանի հաճախությունն միջև տարբերությունն չկա [197]: **CHARM** հետազոտությունը ներկայացնում է նմանատիպ արդյունքներ **ADA**-ի վերաբերյալ [198]: Ըստ մեծահասակներին ԿՀ **Leuven** [199] հետազոտության նվազեցումը ներմուծումից հետո **AZA** -ով բնօրինակ շարունակումը չի սուցացվում կլինիկական արդյունքները լավացման հետ : Մյուս կողմից , մեծահասակներին **ԱԲՀ 2** կոնորտային հետազոտությունները , գուցե ն տվել կոմբինացված բնօրինակ չափավոր առավելությունը , հատկապես բնօրինակ առաջին 6 ամիսներին ընթացքում [200, 201]: Ըստ **ARCT**





արդյունքներով և բնօրինակ ատմամբ պատասխանի  
հաճախուն թյամբ [205]: Հակա-

TNF ազնուներով և AZA -ով կոմբինացված բնօրինակ  
հակառակ կողմը իրենից ներկայացնում է  
լիմֆոնոմներին զարգացման քարտեզը  
, հատկապես HSTCL [206]: Կոմբինացիան մետոտրեքսատի  
հետավելի զրավիչ է , քան ինքնակապացույցներ  
լիմֆոնոմային զարգացման քարտեզի վերաբերյալ  
և կան աջակցող տվյալներ ուստի լոգիկան  
հիվանդություններին փոքր ձևով մետոտրեքսատի և  
ինֆլիքսիմաբի կոմբինացիայի առավելուն թյան  
վերաբերյալ :

**COMMIT**

կլինիկական  
հետազոտությունում , ԿՀ մեծահասակները , նրանք  
բնօրինակ էին ինֆլիքսիմաբով և  
կոնսոլիդացիոն ինֆլիքսիմաբով նրա պես ինդուկցիոն  
թերապիա , նաև դոմինանտ էր ստանալու  
զուգակցված մետոտրեքսատ կամ պլացեբո :  
Կլինիկական արդյունքներին միջև նրանք  
տարբերություն չկար , բայց կոմբինացված  
բնօրինակը առցանց վնաս էր դեդոնրայի ավելի  
քարտեզ մակարդակի հետև ինֆլիքսիմաբի  
նկատմամբ ցածր հ/մ -ներով [207]:

Ընդհանուր առմամբ , տրամաբանական է ,  
ինֆլիքսիմաբով բնօրինակը առաջին 6ամիսներին  
ընթացքում զուգակցել AZA-ով բնօրինակ հետ , և հետո  
դադարեցնել AZA, հատկապես տղաներին մոտ , բայց  
պահանջվում է ստրատեգիայի անհատականացում ,  
հիմնվելով կանխատեսման փոփոխականներին վրա :  
Զուգակցված բնօրինակ դադարեցումը արդարացված  
է միայն խորը նեմիտիայի մեջ գտնվող  
հիվանդներին դեպքում (լ/թ ապաքինում ) :  
Զուգակցված թերապիայում մետոտրեքսատի դերը  
մանկական ԿՀ դեպքում կարիք ունի ձևակերպման :  
Reenaers et al. [208] նկարագրել են , նրա հաջողված



վերջին հետազոտություններում, բնութագրերը և նախնական դիագնոստիկ քննարկումները 88% է պատասխանելին դրական բնութագրեր, ինչը դժվարացնում է տվյալները համադրումը: Իմունոմոնոկլոնալ անոթաբերական հաճախությունը նույնպես տարբերվում էր, մասնավորապես 26 շաբաթից հետո, երբ դադարեցվել է դրա քննումը **IMAGINE** հետազոտությունում:

**3.3.7. Հակա-TNF -ով բնութագրված անվտանգությունը և կողմնակի երևույթները**

Հակա-TNF դեղորայքի նկատմամբ հակամարմինները կարող են համադրվել Սուրինֆուրի նեկրոզիաների (ՄԻՌ), դանդաղեցված տիպի գերզգայունության նեկրոզիաների, արյան շիճուկում դեղորայքի մակարդակի իջեցման, ինչպես նաև դեղորայքի նկատմամբ պատասխանի կորուստի [211-213]: Էպիզոդիկ բնութագրերը կարող է բարձրացնել հակամարմինները առաջացման ռիսկը:3 փոքր մանկաբուժական հետազոտություններում, ՄԻՌ նկատվել են ԿՀ-ով հիվանդներին մոտավորապես 1/3-ի մոտ [121, 166, 213]:18 հետազոտություններին (ինֆլիքսիմաբ ստացող 3326 մեծահասակ հիվանդներ) [214] մեծահասակ իզոլացում է 45.8% էպիզոդիկ ինֆուզիայի դեպքում և 12.4% պահպանողական թերապիայի դեպքում: **IMAGINE** հետազոտությունում, բարձր դեղաչափ ստացող հիվանդները ընդամենը 2.3% -ը և ցածր դեղաչափ ստացող խմբում (բնութագրված անոթաբերական ինֆլիքսիմաբ) 4.4 %-ը զարգացել են հակա-ADA հակամարմիններ հետազոտության ամբողջ ընթացքում: Հակա-ADA հակամարմիններ դրական





Կայ ամանավորված ինֆեկցիաները և  
 մահացունիքն ունի: Կան մեծահասակներին ԱԲՀ  
 դեպքերի գեկոնյուներ, որտեղ հիվանդը ունի  
 հեպատիտ B-ի ռեցիդիվ, կայ ամանավորված  
 ինֆլիքսիմաբոնով բուժմամբ, բայց տվյալներ չկան  
 երեխաների վերաբերյալ [228]: Նախքան հակա- TNF-ով  
 բուժումը հեպատիտ B-ի համարակրիսիսի գրեհայտնի  
 ռիսկի դեպքերում ցանկալի է: Այն հիվանդներին  
 մոտ, որոնք չունեն ջրծաղիկի վերաբերյալ  
 անամնեզ, կամ սերոնեզատիվ են, պետք է  
 իրականացվի պատվաստում *varicella zoster* վիրուսի համար  
 ,եթե բուժումը հնարավոր է հետաձգել (քանի որ  
 պատվաստման և իմունոսուպրեսիվ թերապիայի  
 միջև պահանջվում է 4-6 շաբաթ ինտերվալ):

Հեպատոն-ռենալ Իքզջայիս և լիմֆոման (HSTCL) [229-231],  
 գեկոնյունի վեղիքան 30 ԱԲՀ հիվանդներին մոտ  
 ,որոնք ստացել են հակա- TNF $\alpha$  բուժում, բայց բոլոր  
 հիվանդները ստանում էին նաև թիոպուրիններ ,  
 որը մեծացնում է հավանականությունը , որ HSTCL-ը  
 սուցացված է թիոպուրինների օգտագործման հետև  
 ինֆլիքսիմաբի օգտագործումը միայն  
 կատալիզատոր է [206]: Բիոլոգիական ագենտներ  
 ստացող երեխաների մոտ , 2008թ ապրիլի դրությամբ ,  
 նկարագրվել է չարորակացման 48 դեպք , ներառյալ  
 լիմֆոման և մաշկի քաղցկեղը , մեկնուման  
 հայտնաբերվել է FDA-ի միջոցով (31-ը ինֆլիքսիմաբի  
 օգտագործումից հետո , 2-ը DA-ից հետո , և 15ը *etanercept* -ի  
 օգտագործումից հետո ) [232]: Չարորակացման այս  
 հաճախությունը ավելի բարձր է , քան ընդհանուր  
 U.S. մանկաբուժական պոպուլյացիայի  
 հաճախությունները , բայց ներկայումս անհնար է  
 սուցացնել ռիսկը հակա TNF -ի և ոչ էլ միաժամանակ  
 օգտագործվող այլ դեղորայքի հետ:

Հակա-TNF բուժումը կանգային արտային անբավարարությունն ունեցող ԱԲՀ-ով մեծահասակներին մոտաւոցացվում է բացասական ելքի հետ [232-233], բայց սադեռնսովիճելի է : Ինֆլիքսիմաբով բուժվող մանկաբուժական ԿՀ ժամանակ նկարագրվել են պոստերիոր հետին դարձելի էնցեֆալոպաթիայի դեպքեր [234]: Մաշկային նշանները , ինչպիսիք են էկզեման , փոսթրիազանման ախտահարումները գեկնուցվել են ԱԲՀ ութեցող մեծահասակներին 20%-ի մոտ [225], և համարվում են զարգացող դիտարկումնան երեխաներին ԱԲՀ ժամանակ : Ինֆլիքսիմաբով ինդուկցված փոսթրիազը նկարագրվել է մանկաբուժական ԱԲՀ հիվանդներին 8%(6/73) -ի մոտ [235], մեկ այլ հետազոտություն հայտնել է բազմատեսակ մաշկային ախտահարումներ մանկաբուժական ԿՀ-ով հիվանդ երեխաներին 8% (12/152)-ի մոտ [236]: Փոսթրիազի դեպքերի մեծամասնությունը կարելի է բուժել տեղային , առանց դեղորայքի դադարեցմաննհրաժեշտությամբ :

**3.3.8. Պատասխանի կորուստ**

Դեղորայքի նկատմամբ առաջնային չպատասխանելը կարող է բնորոշվել որպես պատասխանի ձախողում բուժման ինդուկցիոն փուլում ,առաջին 6 շաբաթների ընթացքում : Դեղորայքի նկատմամբ պատասխանի կորուստը վկայում է , որ հիվանդը , որը նախկինում պատասխանել է բիոլոգիական ագենտներին , զարգացրել է հիվանդության վատացում կամ սրացում , չնայած բիոլոգիական ագենտներով նախատեսված բուժմանը , որպես կանոն , վերջին ինֆուզիայից հետո փոքր ինտերվալներով : Շիճանում դեղորայքի նվազագույն մակարդակի

նրոշումը կարող է օգտակար լինել պատասխանի կորուտի պատճառը հայտնաբերելու և կայուն պատասխանի կորուտով հիվանդներին բուժման ներդրումն համար : Հիվանդները անհետ կապված գործունեությամբ, որոնք բերում են պատասխանի կորուտի, ներառում են՝ բորբոքման ավելացումը, բորբոքային ներդրումը, որոնք չեն հանդիսանում ներկայիս բուժման թիրախ, հիվանդները ֆենոտիպերը կամ հիվանդները աստիճան , որը ներկայացնում է որոշակի դեղերի նկատմամբ , և ինչը կարևոր է , հիվանդները բարդությունները , ստրիկտուրաները , պենետրացիան : Դեղորայքի հետ կապված գործունեությամբ ներառում են բուժման հետևողականությունը խնդիրները , սուբօպտիմալ դեղաչափերը , կամ դեղորայքի կամ նրամետաբոլիտի ներքին գործունեակարգի իջեցումը : Հաճախ հանդիպող ԱԲՀ -ի հետ չկապակցված գործունեությունն օպորտունիստական կամ այլ ինֆեկցիաները , կամ բորբոքման հետ չկապված գրգռված աղու համախտանիշի բնորոշ նշանները : Այդ պատճառով , շատ կարևոր է նորից վերագնահատել բուժմանը չպատասխանող հիվանդներին և հաստատել , որ բուժման չպատասխանելու դեպքում առաջացած նշանները իսկապես պայմանավորված են կայուն պերսիստենտ բորբոքմամբ : Բուժմանը չպատասխանելու դեպքում դեղորայքի աստիճանական ֆարմաքոկինետիկայի հասանելի ստրատեգիաները կրկնապատկում են դեղաչափը կամ փոքրացնում են ինֆուզիաների / ներարկումների միջև ընդհանրվածությունը , որը կարող է օգտակար լինել ցածր դեղորայքի նվազագույն մակարդակ **trough levels** երեխաների մոտ , նույնիսկ հակամարմիններին



առկայությունը անդեպքում, թեև նշքարձը տիտրերով :  
 Իսրայելի [237] և Բելգիայի [203] նեոքոսպեկտիվ  
 հետազոտությունները չեն գտել նշմի  
 առավելությունները ինֆլիքսիվաբի դեղաչափի  
 կրկնապատկման և ինտերվալներին փոքրացման  
 միջև, և ծախսերի և հիվանդի հարմարավետություն  
 միջև, սակայն սկզբնապես նախընտրելի է դեղաչափի  
 աստիճանական քարձրացումը : Ընդհանուր առմամբ ,  
 47%-ը , դեղաչափի աստիճանական քարձրացման կամ  
 ինտերվալներին կրճատման անդեպքում ունեցել են  
 կայուն պատասխան [237]: Նմանապես , Kopylov et al. [238]  
 նեոքոսպեկտիվ համեմատել են ինֆլիքսիվաբի  
 օգտագործումը 5մգ/կգ դեղաչափով 6 շաբաթվա  
 ընթացքում և 10 մգ/կգ դեղաչափը 8 շաբաթվա  
 ընթացքում պատասխան չունեցող հիվանդներին մոտ  
 ԿՀ մեծահասակ հիվանդներին մոտ , նրանցից  
 համապատասխանաբար 69% և 67% -ի մոտ դիտվել է  
 պատասխանի վերականգնում : Regueiro et al. [239] հետազոտել  
 են ԿՀ-ով 108 հիվանդ , նրանք ստացել են  
 նվազագույնը 8 ինֆուզիա , նրանցից 54 -ը (50%)  
 պահանջել է դեղաչափի աստիճանական քարձրացում  
 ավելի քան 30 ամիսներին ընթացքում 76 %  
 կլինիկական պատասխանի վերականգնումով : Sandborn և  
 կոլեգաները գնահատել են պատասխանի կոնրուտի  
 զարգացումը 2շաբաթը մեկ 40մգ ADA-ով բուժման  
 ընթացքում : Պատասխանը վերականգնվել է  
 ինտերվալները կրճատելուց հետո  
 ներարկումները դարձնելով ամենշաբաթյա : Այլ  
 նեոքոսպեկտիվ հետազոտությունում , նրը  
 ներառում է պատասխանի կոնրուտ ունեցող 39  
 մեծահասակ հիվանդ [241], ինֆլիքսիվաբով բուժման  
 ինտենսիվացումը հաջողված էր 27 հիվանդի մոտ (69%).  
 Հետազոտությունում 10 ATI-դրական հիվանդներին  
 մոտ իրականացվել է ինֆլիքսիվաբով բուժման



ի ր ա կ ա ն ա գ վ ու մ է ա ն ց ու մ դ ե պ ի ա յ լ դ ա ս ի մ ո լ ե կ ու լ ն ե ր :

**3.4. Թալ ի դ ո մ ի դ ն ե ր**

**Խո ր հ ու ր դ 16**

Չ ն ա յ ա ծ ո ր կ ա ն ո ր ո շ զ ե կ ու յ ց ն ե ր , ո ր ո ն ք ց ու յ ց ե ն տ վ ե լ Կ Հ -ն վ ո ե Ֆ ր ա կ տ ե ր պ ե դ ի ա տ ր ի կ հ ի վ ա ն դ ն ե ր ի մ ո տ թ ա լ ի դ ո մ ի դ ն ե ր ի ա ր դ յ ու ն ա վ ե տ ու թ յ ու ն ը , տ վ յ ա լ ն ե ր ը ա ն ք ա վ ա ր ա ր ե ն թ ա լ ի դ ո մ ի դ ո վ ք ու ժ ու մ ը խ ո ր հ ու ր դ տ ա լ ու հ ա մ ա ր (EL4):

Գ ո ր ծ ն ա կ ա ն կ ե տ ե ր :

1. Պ ա յ մ ա ն ա վ ո ր վ ա ծ ք ա զ մ ա թ ի վ պ ո տ ե ն ց ի ա լ կ ո դ մ ն ա կ ի ե ր ն ու յ թ ն ե ր ո վ ն տ ե ր ա տ ո զ ե ն ու թ յ ա մ ք , թ ա լ ի դ ո մ ի դ ի օ զ տ ա զ ո ր ծ ու մ ը , ո ր պ ե ս պ ա հ պ ա ն ո դ ա կ ա ն ք ու ժ ու մ , ս ա հ մ ա ն ա փ ա կ վ ու մ է մ ի ա յ ն Կ Հ ու ն ե ց ո դ ե ր ե խ ա ն ե ր ի փ ո ք ր ը ն տ ր վ ա ծ կ ո հ ո ր տ ո վ :

2. Թ ա լ ի դ ո մ ի դ ո վ պ ա հ պ ա ն ո դ ա կ ա ն ք ու ժ ու մ ը կ ա ր ո դ է լ ի ն ե լ ա յ լ ը ն տ ր ա ն ք ա յ ի ն հ ա կ ա - TNF ա զ ե ն տ ն ե ր ս տ ա ց ո դ ն ե ր ի մ ո տ , ո ր ո ն ք չ ե ն տ ո լ ե ր ա ց ն ու մ կ ա մ կ ո ր ց ր ե լ ե ն պ ա տ ա ս խ ա ն ը ք ի ո լ ո զ ի ա կ ա ն հ ա կ ա -TNF ա զ ե ն տ ն ե ր ո վ ք ու ժ մ ա ն ն կ ա տ մ ա մ ք :

3. Ց ու ց վ ա ծ է ա ն ց կ ա ց ն ե լ կ ա ն ո ն ա վ ո ր պ ա ր ք ե ր ա կ ա ն ու թ յ ա մ ք ` 6 ա մ ի ս ի ն տ ե ր վ ա լ ն ե ր ո վ ն յ ա ր դ ա ք ա ն ա կ ա ն ն հ ո զ ե ք ա ն ա կ ա ն զ ն ն ու մ ն վ ի ք ր ա ց ի ո ն զ զ ա յ ու ն ու թ յ ա ն զ ն ա հ ա տ ու մ

4. Մ ե ծ ա հ ա ս ա կ հ ի վ ա ն դ ն ե ր ի մ ո տ թ ա լ ի դ ո մ ի դ ի ս կ զ ք ն ա կ ա ն դ ե դ ա չ ա փ ը ս ո վ ո ր ա ք ա ր կ ա զ մ ու մ է 50 մ գ /օ ր ը , ք ե ր ա ն ա ց ի ճ ա ն ա պ ա ր հ ո վ , ո ր ի ց հ ե տ ա զ ա յ ու մ ք ա ր ձ ր ա ց վ ու մ է , կ ա խ վ ա ծ պ ա տ ա ս խ ա ն ի ց ն տ ո լ ե ր ա ն տ ու թ յ ու ն ի ց : Մ ա կ ա ր ո դ է պ ա տ շ ա ճ լ ի ն ե լ ն ա ն Կ Հ -ն վ դ դ ե ո ա հ ա ս ն ե ր ի մ ո տ , ս ա կ ա յ ն ա վ ե լ ի

փոքր երի դեպքում անհրաժեշտ է կիրառել ավելի ցածր դեղաչափեր : Նրանց մոտ առաջարկվում է 2մգ /կգ դեղաչափը :

5. Համապատասխան դեպքերում հակաբեղմնանոթաբարձար է : Վերջին կրկնակի-կնյր ,պլացենտա-վերահսկվող կլինիկական հետազոտությունը նախնական հետազոտությունը և ակտիվ ԿՀ-ով 56 երեխաներ , չնայած 1.5 մինչև 2.5 մգ /կգ /օր դեղաչափով թալիդիդիդով համարվող ֆունկցիոնալ ,կամ պլացենտայի , 8 շաբաթվա ընթացքում պլացենտայի չպատասխանողները ստացել են թալիդիդիդ [244]: Բոլոր պատասխանողները շարունակել են ստանալ թալիդիդիդ և րացոնիցին և վազոպրեսորներ 52 շաբաթ :Կլինիկական նեմիտիկոսիտով է 13/28 (46.4%) թալիդիդիդ ստացող խմբում , և 3/26 (11.5%) պլացենտայի խմբում (P=0.01). Այդ թվում cros over հիվանդները , ֆունկցիոնալ երեխաների 31/49 (63.3%) հասել են կլինիկական նեմիտիկոսիտի : Ծանր կոդմակի երևույթների գումարային հաճախությունը կազմում է 2.1 1000 հիվանդի հաշվով -1 շաբաթում , ամենահաճախահանդիպող ծանր կոդմակի երևույթը ծայրամասային պերիֆերիալ նեյրոպաթիան է :Քանի որ այս հետազոտությունը հրատարակվել է մեր գրականության համակարգված ուսումնասիրությունից հետո , այն չի ներառվել քվեարկությունով Խոսքերի դրամա :

Lizzerini et al [244] հետազոտության եզրակացությունները համարժեք են նախկինում իրականացված open label մանկաբուժական հետազոտություններին : Felipez et al. [245] հայտնել է թալիդիդիդով ֆունկցիոնալ 12 երեխաներից 10-ի մոտ և րիվ կլինիկական նեմիտիկոսիտի մասին , և Lizzerini et al. [246] դիտարկել է թալիդիդիդիդի նոն-կոդմակի նեմիտիկոսիտ 28 հիվանդներից 21-ի մոտ (75%) (17 -ը ԿՀ-ով , 4-ը խոցային

կոլիտոն)։ Թալիդանմիդի տերատոգենությունը  
 Լայնորեն քաղմիցս փաստագրված է և դրանից  
 Ելնելնվ այն քաղարձակ հակացուցված է  
 հղինությունը քաղարձակ [247]: Ներնպաթիան դիտվել է  
 քաղարձակ կունմունլյատիվ դեղաչափերի  
 օգտագործումից հետո ,և այնկարող է լինել  
 անդարձելի : **Lizzerini [244, 246]** և **Felipez [245]**  
 հետազոտություններում **245** ծայրամասային  
 ներնպաթիան հաճախ է հանդիպում , և կազմում է  
 համապատասխանաբար **25%** և **42%**: Շատկարևոր է  
 երեխաներին և ծնանդներին տեղեկացնել այս  
 ռիսկի մասին և կանոնավոր կերպով հետևել  
 այնպիսի ախտանիշներին առկայությունը ,  
 ինչպիսիք են ծակծկոցները , պարէսթեզիան ,  
 թմրածությունը :Թալիդանմիդի սուսպենզիայի  
 օգտագործումով պայմանավորված այլ կողմանկի  
 երևույթներն են գլխապտույտ/քնկոտություն  
**(1/28)** և ազիտացիա/հալյունացիա **(1/28)**:Փոքր  
 կողմանկի երևույթները ,ինչպիսիք են սեղացիան  
 և ազիտացիան կամ տագնապի զգացողությունը Լավ  
 նկարագրված , դեղաչափ կախյալ կողմանկի  
 երևույթներն են , որոնք դիտվում են ԱԲՀ-ով  
 հիվանդներին մոտավորապես **10%**-ի մոտ [246]:

**3.5. Սմի ն ս ալ ի գ ի լ ա տ ն է ր**

**Խոքորի 17**

**5-ASA** խոքորի է տրվում օգտագործել միայն  
 ընտրված հիվանդներին մոտ , որոնք ունեն  
 հիվանդությունը թեթևատիճան **(EL2)**

Գործնական կետեր :

**1.5-ASA** պետք է օգտագործվեն նեմիսայի  
 ինդունկցիայի համար թեթև կոլոնիկոբորբոսում  
 երեխաների մոտ :



ԿՀ -ն վերաբերում է , որոնք գտնվում են նեմիսիայի մեջ , նաև դոմիկացվել են 2 խմբի՝ 50մգ/կգ օրական դեղաչափով մեսակազի ստացողներն պլացեբո [249]:

Հիվանդները հավաքագրվել են 2 ժամանակահատվածներին ընթացքում՝ 1. դեղորայքային և/կամ սննդային բուժումից հետո , 2. միայն սննդային բուժումից հետո :

Հեղինակները հայտնաբերել են արցման ռիսկի կրկնակի իջեցում առաջին խմբում և ռիսկի կրկնակի բարձրացում 2-րդ խմբում : Ընդհանուր առմամբ , 1 տարվա նեցիդի ռիսկը կազմում է 57% և 63% մեսակազի և պլացեբոյի խմբում , համապատասխանաբար : Չկան տվյալներ , որոնք աջակցում են 5-ASA , որպես պահպանողական բուժում ԿՀ-ն վերաբերի մոտ [60, 81] : C- նեակտիվ ապիտակուցի , ԷՆԱ-ի և ֆեկալ կալպրոտեկտինի մոտակա մոնիթորինգը պետք է հաստատի լրիվ նեմիսիան , և ցածր շեմ պետք է գրանցվի , հետագայում դեղաչափի բարձրացման նպատակով : Մանկաբուժության մեջ դեղաչափավորումը վերցվել է մեխահասակներին , հիմնվելով 3 հետազոտությունների վրա , որոնք ցույց են տվել , որ ֆարմակոկինետիկաները վերաբերում են համարժեք էմեծահասակներին [60, 250-252]:

**3.6. Լրացուցիչ էնտերալ սնուցում և սնուցողական սնույլ եմենտներ**

**Խոքորի 18**

Մասնակի էնտերալ սնուցումը կարող է հանդիսանալ տարբերակ , դեղորայքի հետ միասին ընտրված հիվանդներին մոտոնեմիսիայի պահպանման համար [EL4]

**Խոսք հոն 19**

Տվյալները անբավարար են մասնակի էնտերալ սնունդում, որպես միակ պահպանողական բուժում խոսք հոն 19 տալու համար (EL4)

**Խոսք հոն 20**

Օմեգա 3 ճարպաթթուները պրեպարատները խոսք հոն 19 չեն տրվում ռեմիսիայի պահպանման համար [EL4(մանկաբուժական) EL2(մեծահասակներ)]

Գործնական կետեր:

1.Մասնակի էնտերալ սնունդում արդյունավետ չէ ռեմիսիայի ինդեքսի ցման համար: Մակայն այն կարող է նշանակվել որպես պահպանողական բուժում հիվանդության թեթևաստիճանով կամ ռեցիդիվից ածրոսիկով ընտրված հիվանդներին:

2.Լրացուցիչ սննդային բուժումը կարող է նշանակվել նազոգաստրալ զոնդով գիշերային սնունդի ակնով, նորմալ ցերեկային սնունդի հետ համատեղ, կարճատև նազոգաստրալ սնունդի ակնով յուրաքանչյուր մի քանի ամիսների ընթացքում, կամ որպես օրալ սնունդի էնտերալ լրացում օրվա ընթացքում ստացած սննդի:

Դրանցից ոչ մեկի առավելությունը մյուսին կատմամբ ապացուցված չէ: Չկան հետազոտություններ, որոնք համեմատում են մասնակի էնտերալ սնունդում ստանդարտ դեղորայքային բուժման հետ:

3.Պոլիմերային սնունդում նախընտրելի է մասնակի էնտերալ սնունդի դեպքում, մինչդեռ էլեմենտալ սննդակարգը պետք է ներմուծել կովի կաթի սպիտակուցի կատմամբ ալերգիայի դեպքում:





վերլուծությունը ցուցաբերում է, որ նախ քան հայտնաբերել  
 են էնտերալ և սնուցման նշանակալի օգուտը  
 ռեմիսիայի պահպանման համար : ԿՀ-ով մեծահասակ  
 հիվանդների մոտ ռեմիսիայի պահպանման համար  
 մասնակի էնտերալ և սնուցման  
 արդյունավետությունը վերաբերյալ վերջին Yamamoto et  
 al [256] զեկույցը ներառում է 10 հետազոտություններ 1  
 ռեմիսիայի պահպանման հետազոտություններ , 3  
 պրոսպեկտիվ չնանդամիզացված հետազոտություններ  
 և 6 ռեմիսիայի պահպանման հետազոտություններ : Կլինիկական  
 ռեմիսիայի հաճախությունը զգալիորեն բարձր է  
 մասնակի էնտերալ և սնուցման և ստացող հիվանդների  
 մոտ քան 7 հետազոտություններում , համեմատած  
 առանց սնույլեմենտացիայի մասնակի էնտերալ  
 և սնուցման հետ : 2 հետազոտություններում մասնակի  
 էնտերալ և սնուցմանը ցույց է տվել սնույրեւիվ  
 ազդեցությունները հիվանդության էնդոսկոպիկ  
 ռեմիսիայի պահպանման վրա : Բոլոր 4  
 հետազոտություններում ուսումնասիրվել է  
 էնտերալ ֆոսֆորիլայի քանակի ազդեցությունը  
 կլինիկական ռեմիսիայի վրա , էնտերալ  
 ֆոսֆորիլայի մեծ քանակները ասոցացվում են  
 ռեմիսիայի ավելի բարձր հաճախության հետ :

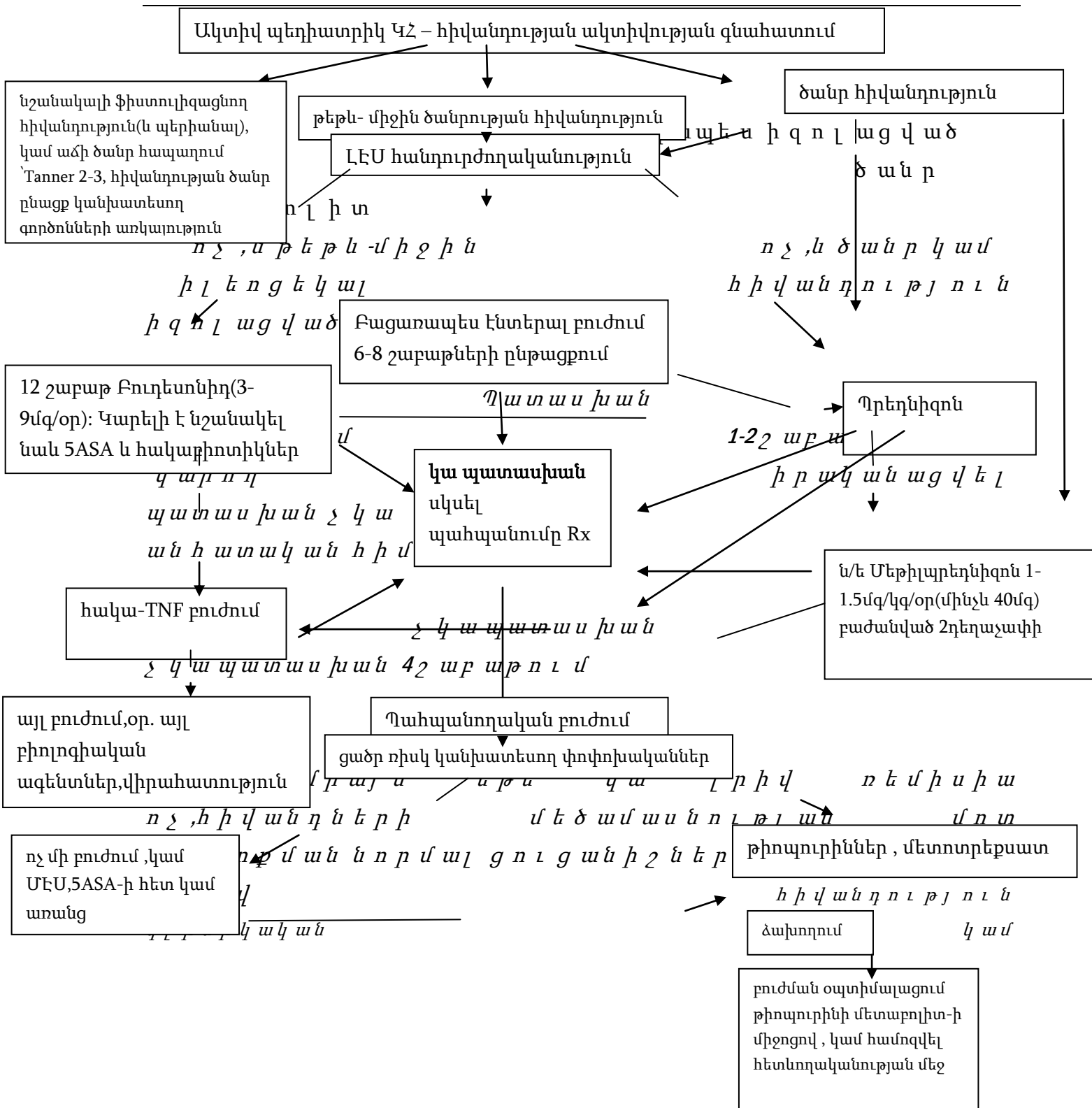
**3.6.2. Օմեգա 3 ճարպաթթուները արդյունավետ  
 վերաբերյալ ցույց**

Turner et al. [257] իրականացրել են ռանդոմիզացված  
 վերահսկվող հետազոտություններում մետա-անալիզ ,  
 որը գնահատում էր օմեգա 3 ճարպաթթուների դերը  
 ռեմիսիայի պահպանման մեջ ԿՀ-ով  
 մեծահասակների մոտ : Կար օմեգա 3 -ով բուժման  
 արտահայտված առավելությունը սլացեբոյի  
 նկատմամբ (RR 0.77; 95%CI 0.61-0.98; P = 0.03): Սակայն ,  
 հետազոտությունները և կլինիկական

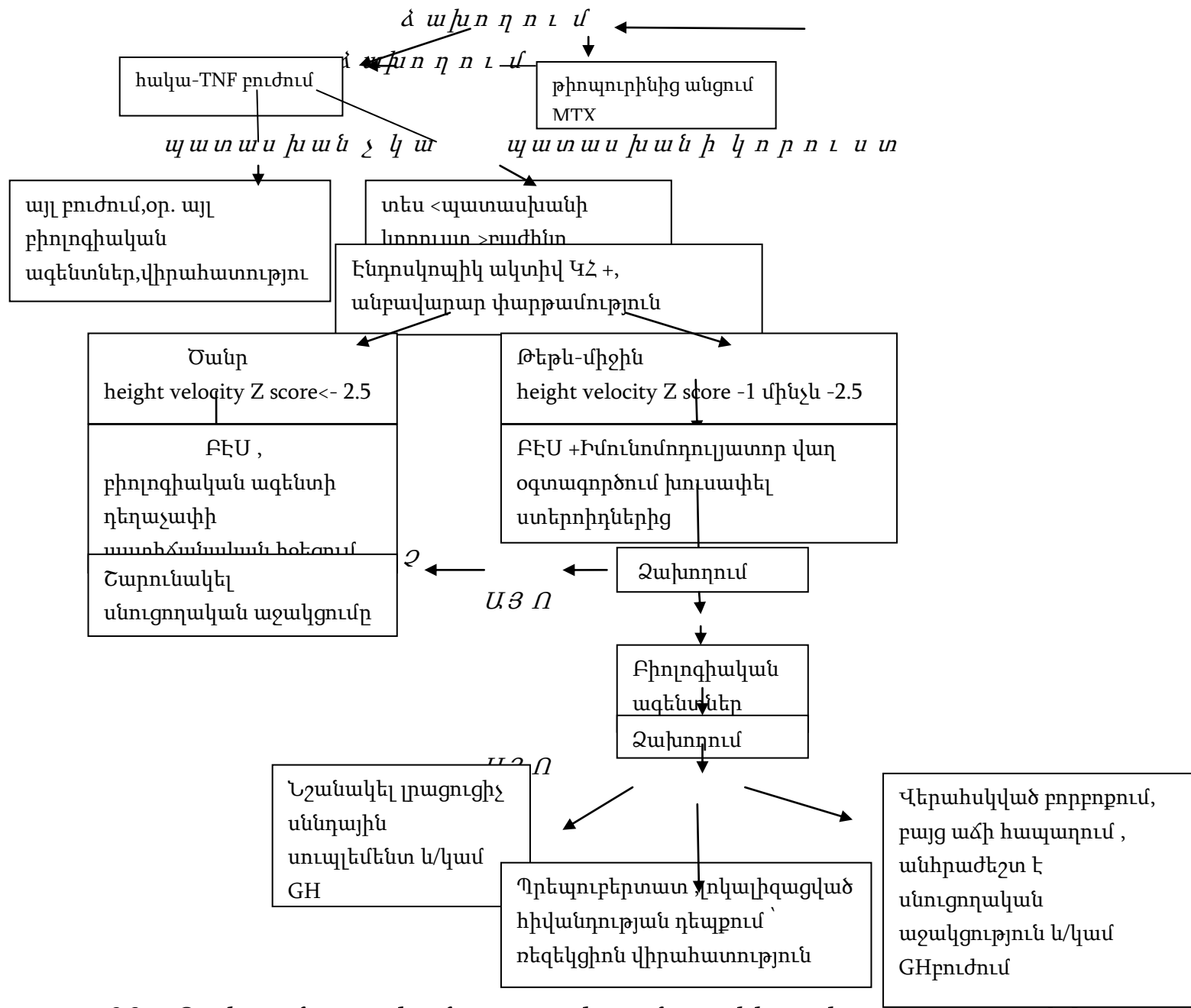


դեղորայքային նեոթիմով : Պրոբիոտիկներն օգտագործման դեպքում չկա վիճակագրորեն նշանակալի առավելություն նեոթիմի վիճակի շեղման հարցում, համեմատած ստանդարտ պահպանողական թերապիայի :

*Թերապիայի օրինակ մանկաբուժական ԿՀ համար (ներառյալ պերիանալ հիվանդությունները)*



2 ճ ն լ կ ա յ ի ն կ ա մ Ֆ ե կ ա լ  
 ց ն լ ց ա ն ի շ ն ե ր ի ք ա ր ձ ք ա ց ն լ մ



**3.8. Պահպանողական բուժումը վիրահատություններից հետո**

**Խորհուրդ 22**

Երեխաների և դեռահասների մոտ, վիրաբուժական ճանապարհով ինդուկցված ռեմիսիայից հետո, խորհուրդ է տրվում պահպանողական բուժում (EL 2 (մանկաբուժություն)):

*Խոնք հու ր դ 23*

Հ ե տ վ ի ր ր ա հ ա տ ա կ ան պ ա հ պ ա ն ո ղ ա կ ան ք ու ժ մ ա ն հ ա մ ա ր թ ի ո պ ու ր ի ն ը կ ա ր ո ղ է հ ա ն դ ի ս ա ն ա լ ո ր պ ե ս ա ո ա ջ ի ն ը ն տ ր ու թ յ ա ն դ ե ղ ո ր ա յ ք (EL3 (մ ա ն կ ա ր ու ժ ու թ յ ու ն )), EL2 (մ ե ծ ա հ ա ս ա կ ն ե ր ), մ ի ն չ ղ ե ո լ ր ա ց ու ց ի չ է ն տ ե ր ա լ ս ն ու ց ու մ ը (EL3 (մ ա ն կ ա ր ու ժ ու թ յ ու ն )) EL2 (մ ե ծ ա հ ա ս ա կ ն ե ր )) կ ա մ հ ա կ ա -TNF- ա գ ե ն տ ն ե ր ո վ ք ու ժ ու մ ը (EL3(մ ա ն կ ա ր ու ժ ու թ յ ու ն )), ն ու յ պ ե ս կ ա ր ո ղ ե ն հ ա ն դ ի ս ա ն ա լ ը ն տ ր ու թ յ ա ն տ ա ր ք ե ր ա կ ը ն տ ր վ ա ծ հ ի վ ա ն դ ն ե ր ի մ ո ս :

*Մ դ յ ու ս կ 1*

- 
1. The weighted մ ա ն կ ա ր ու ժ ա կ ան Կ ր ո ն ի հ ի վ ա ն դ ու թ յ ա ն ա կ տ ի վ ու թ յ ա ն ի ն դ ե ք ս ը (WPCDAI) կ ա ր ո ղ է ո գ տ ա գ ո թ ծ վ ե լ հ ի վ ա ն դ ու թ յ ա ն ծ ա ն ր ու թ յ ու ն ը գ ն ա հ ա տ ե լ ու հ ա մ ա ր 2 ի ճ ու կ ա յ ի ն , Ֆ ե կ ա լ ք ո ր ք ո ք ա յ ի ն մ ա ր կ ե ր ն ե ր ի , ա ճ ի , է ն դ ո ս կ ո պ ի կ ն ո ա դ ի ո լ ո գ ի ա կ ան գ ն ա հ ա տ մ ա ն ն ա յ լ լ ա ր ո ր ա տ ո ր թ ե ս տ ե ր ի մ ի ջ ո ց ո վ ;
  2. Պ ե տ ք է հ ա շ վ ի ա ո ն ե լ ա խ տ ա ն ի շ ն ե ր ը , ո ր ո ն ք պ ա յ մ ա ն ա վ ո ր վ ա ծ է ն ս տ ե ն ո գ ո վ , գ ր գ ո վ ա ծ ա դ ու հ ա մ ա խ տ ա ն ի շ ո վ , լ ա կ տ ո գ ա յ ի ն ա ն տ ա ն ե լ ի ու թ յ ա մ ք , ի ն Ֆ ե կ ց ի ա ն ե ր ո վ (օ ր . C. difficile ն ց ի տ ո մ ե գ ա լ ո վ ի ր ու ս CMV), ս խ ա լ ա խ տ ո ր ո շ ու մ ը , դ ե ղ ո ր ա յ ք ի կ ո ղ մ ն ա կ ի ե ր ն ու յ թ ն ե ր ը , ք ա կ տ ե ր ի ա լ գ ե ր ա ճ ը , bile-salt դ ի ա ր ե ա ն ;
  3. Լ ր ի վ է ն տ ե ր ա լ ս ն ու ց ու մ ը հ ա տ կ ա պ ե ս պ ե տ ք է ն ա խ ը ն տ ր ե լ ա յ ն ե ր ե խ ա ն ե ր ի մ ո ս , ո ր ո ն ք ու ն ե ն ա ճ ի վ ա տ ց ու ց ա ն ի շ ն ե ր , ց ա ծ ք ք ա շ ն գ տ ն վ ու մ է ն կ ա տ ա ր ո լ ի կ վ ի ճ ա կ ու մ (օ ր . հ ի պ ո ա լ ք ու մ ի ն ե մ ի ա) . Ե թ ե լ ր ի վ է ն տ ե ր ա լ ս ն ու ց ու մ ը չ ի տ ո լ ե ր ա ց վ ու մ ք ե ր ա ն ա ց ի տ ա ր ք ե ր ա կ ո վ , կ ր չ ե լ ի է ո գ տ ա գ թ ծ ե լ ն ա գ ո գ ա ս տ ր ա լ խ ո ղ ա վ ա կ , ս ա կ ա յ ն ա յ ս ս տ ր ա տ ե գ ի ա յ ի է մ ո ց ի ո ն ա լ ն Ֆ ի ն ա ն ս ա կ ան հ ե տ ն ա ն ք ն ե ր ը պ ե տ ք է կ շ ո ա դ ա տ ե լ ը ն ն դ ե մ

ստերոիդները կարճ կուրսի դրական և բացասական  
կողմերի վերջինս հանդիսանում է  
վավերականաված այլընտրանք :

4. **5-ASA** -ի օգտագործումը Կրոնի հիվանդության  
դեպքում հակասական է և ընդհանուր առմամբ  
խորհուրդ չի տրվում: Որոշ հատուկ թեթև  
դեպքերում **5-ASA** կարող է նշանակվել նրպես  
ինդուկցիոն բուժման լրացում (**50-80** մգ/կգ/օր  
մինչև **4** գ օրական, բաժանված **2** ընդունումներով),  
հատկապես հաստատուն ախտահարման դեպքում :

Սուլֆասալազինը կարող է ավելի արդյունավետ  
լինել,քան նորոժիմները, բայց այն նաև  
ասոցացվում է կողմանակի երևույթների ավելի  
բարձր հաճախության հետ: Սուլֆասալազինի  
դեղաչափի աստիճանական բարձրացումը **7-14** օրվա  
ընթացքում նվազեցնում է կողմանակի  
երևույթների հաճախությունը :

5.Պրեդնիզոն / պրեդնիզոն (1 մգ/կգ օրական 1  
անգամ, մինչև **40**մգ) պետք է իջեցվի մոտ **10** շաբաթվա  
ընթացքում : Ստերոիդները կրկնակի կուրսերը  
կամ ստերոիդային կախվածությունը պետք չէ  
հանդուրժել :

6. Չարորակացման հավանաբար նաև ինֆեկցիաների  
ռիսկը բարձր է, երբ հակա-TNF -ը գույքակցվում է  
թիոպուրիններով հետ (օր.կոմբո թերապիա): Քանի  
դեռ թիոպուրինով բուժման ձախողման դեպքում  
կոմբո բուժմանը աջակցող ապացույցները  
բացակայում են,թիոպուրինները պետք է  
դադարեցնել կոմբո թերապիայի **6** ամսվա  
ընթացքում : Սակայն, նախկինում թիոպուրին  
չստացած հիվանդներին մոտ կոմբո թերապիան  
ավելի գերադասելի է, քան մոնոթերապիան, և այն  
պետք է նշանակվի բարձր ռիսկով հիվանդներին,  
հատկապես աղջիկներին մոտ, որոնց մոտ լիմֆոմայի

զարգացման ռիսկը ավելի ցածր է : Անցումը այլ դեղորայքի կարող է իրականացվել խորը կայուն նեմիսիայից հետո :

7. Նախքան իմունոմոդուլյատորներով կամ հակա-TNF-ով բուժումը, պետք է որոշել իմունիզացիոն պատվաստման կարգավիճակը, ինչպես նաև երբ ջրծաղիկի հիվանդացման անամնեզը պարզ չէ, իմունիտետի որոշումը և սերոնեզատիվ հիվանդների դեպքում գոտևորող որքինի դեմ պատվաստումը պետք է իրականացվի նախքան իմունոմոդուլյատոր կամ հակա-TNF բուժման սկիզբը : Հակա-TNF-ով առաջնային բուժման ձախողման դեպքում, հակա-TNF-ով այլ նեմիսիանցումը ասոցացվում է հաջող արդյունքի ցածր հաճախություն հետ :

8. Վիրաբուժական բուժումը հատկապես գրավիչ է այն երեխաների մոտ, որոնք ունեն նեֆրալտեր կարճ սեզմենտով գոտադու հիվանդություն, առանց հաստադու ընդգրկման և նրանց մոտ, որոնք ունեն ստենոզացիոն հիվանդություն և չեն պատասխանում հակաբորբոքային բուժմանը :

9. Հիվանդների մոտ քարձր ռիսկը ներառում է պերիանալ հիվանդության առկայությունը, աճի ծանր հապադումը, էնդոսկոպիկ խորը խոցերի առկայությունը, կամ տարածուն հիվանդությունը (ներառյալ վերին գաստրոնիտեստինալ հատվածը և պրոքսիմալ քարակաղի), ախտորոշման հաստատման համար կորտիկոստերոիդների անհրաժեշտությունը :

10. Չնայած մասնակի էնտերալ սնուցումը նեմիսիայի ինդուկցիայի հարցում զիջում է լրիվ էնտերալ սնուցմանը, որոշ փաստեր համարում են, որ մանկական Կրոնի հիվանդության դեպքում



այն կարող է մասնակի ներքին արդյունավետ լինել  
նեմիսիայի պահպանման համար :

11. Օրալ ադաթի նպրիսը 2-2.5 մգ /կգ օրական 1 անգամ  
կամ 6-մեքկապտոպոնիսը 1-1.5մգ /կգ օրական 1 անգամ :  
Ազդեցութեան տիպիկ սկիզբը դիտվում է 8-14  
շաբաթում : Պետք է վերահսկել արյան ընդհանուր  
քննությունը և լյարդային ֆերմենտները :  
Սկզբնական վիճակում TPMT-ի նրոշումը  
(գենոտիպավորում կամ ֆերմենտային  
ակտիվություն) և դեղորայքի մետաբոլիտների  
մակարդակը 2-4ամիս անց կարող է օգտակար լինել  
թիոպոնիսնեքի դեղաչափի օպտիմալացման  
հարցում :

12. Հաճախակի նեցիդիվներին ,  
կորտիկոստերոիդներին ցկախվածության դեպքում  
պետք է մտածել իմունոմոնոկլոնալ ատորներով  
բուժման ձախողման մասին , ինցիպեսունակ այն  
ասիմպտոմատիկ հիվանդներին մոտ , նրոնք ունեն  
զգալի լ /թ բորբոքում նրը հայտնաբերվում է  
արյան քննություն անոմալ արդյունքներով ,  
ֆեկալ մարկերներով , էնդոսկոպիկ կամ  
նենտոգենոգրաֆիկ ցնահատմամբ :

13. Մետոտրեքուատի դեղաչափը 15մգ /մ 2 է ,  
(անավելագույնը 25 մգ )շաբաթական 1 անգամ :  
Ենթամաշկային նեքարկումը հավանաբար  
նույնքան արդյունավետ է ,նրքան միջմկանայինը :  
Ցանկացած ժամանակահատվածում օրալ բուժմանը  
աջակցող տվյալները անբավարար են : Կողմնակի  
երևույթները նվազագույնի հասցնելու համար  
անհրաժեշտ է նշանակել ֆոլաթթու :Անհրաժեշտ է  
վերահսկել Արյան ընդհանուր քննությունը և  
լյարդի ֆերմենտները : Կայուն նեմիսիային  
հասնելուց հետո (սովորաբար ազդեցութեան  
սկիզբը 2-3 ամիս է ) , մետոտրեքուատի դեղաչափը

կարելի է իջեցնել 40%-ով : 14.Կրոնի  
 հիվանդությունները և դեպքում անտիբիոտիկներ  
 կիրառումը,ինչպիսիք են մետրոնիդազոլ,  
 ցիպրոֆլոքսացին, ազիթրոնիցին և ռիֆամպինը,  
 կարող է նրանցակի դեր ունենալ նեմիտայի  
 ինդունկցման հարցում :

---

Գործնական կետեր :

1. Ի համեմատ ԿՀ-ով մեծահասակ հիվանդներին,  
 մանկաբույժական ԿՀ-ի դեպքում վիրաբույժական  
 ճանապարհով նեմիտայի ինդունկցիայից հետո  
 պահպանողական բուժումը չնշանակելը անսովոր է :  
 Անհատական հիվանդի մոտ,նրանցումը պետք է  
 հիմնվի նախավիրահատական բուժման և  
 հիվանդություն կրկնվելու ռիսկի վրա : Նաև պետք է  
 հաշվի առնել ծախս /օգուտ հարաբերությունը :
2. Թիոպոնիդինը հանդիսանում է բուժման  
 ընտրություն միջոց տարածուն հիվանդություն և  
 ռեցիդիվի ռիսկ (նշված է ստորև), ունեցող  
 հիվանդներին համար, անկախ նրանից, տե  
 թիպոնիդինները նշանակվել են մինչև  
 վիրահատությունը, թե ոչ :
3. Լրացուցիչ սննդային բուժումը ընտրության  
 տարբերակ է այն երեխաներին համար, որոնց մոտ  
 իմունունությունը բուժումը կամ արդարացված  
 չէ, կամ էլ հակացուցված է, մասնավորապես  
 թերսնուցման դեպքում :
4. Իլեոկոլոնոսկոպիան կարելի է իրականացնել  
 վիրահատությունից 6-9 ամիս անց, բուժման  
 ադապտացիան ուղղորդելու նպատակով :
5. Հետվիրահատական շրջանում, 3ամիսներին  
 ընթացքում, Մետրոնիդազոկլին նշանակումը (20  
 մգ /կգ /օր /) կարող է արդյունավետ լինել ռեցիդիվի  
 ռիսկը նվազեցնելու հարցում, քայց խորհուրդ չի

տրվում ավելի երկարատև նշանակումը ,սայմանավորված զգալի կոդմանակի երևույթներում և երկարատև օգտավետությունը անկասկածելիորեն ամբ

6. Վիրահատական ճանապարհով ինդուկցված ռեմիսիայի պահպանման հարցում հակա-TNF-ով բուժման դերի վերաբերյալ տվյալները սահմանափակ են և ռեմիսիայի պահպանման համար հակա-TNF ազեոտներին օգտագործման նրոշումը պետք է իրականացվի այն հիվանդներին մոտ, նրոնք ունեն հիվանդությունը ծանր աստիճան, նրբ գնահատվել է ,հիմնվելով վատ ելք կանխատեսումը գործունեությամբ :

7. Ոչ բուդեունիդը, և ոչ էլ պրոբիոտիկները խորհուրդ չեն տրվում հետվիրահատական շրջանում ռեցիդիվի կանխման համար :

Վիրաբուժական ռեզեկցիայից հետո կլինիկական և էնդոսկոպիկ ռեցիդիվը դիտվում է համապատասխանաբար 20-25% և 65-90% դեպքերում, 1 տարվա ընթացքում [260]: Գործունեությամբ, նրոնք մեծացնում են ռեցիդիվի ռիսկը ,նրանում են վաղ սկիզբը ,ծխելը , հիվանդությունը երկարատև ընթացքը , նախկին ռեզեկցիան , բարակ աղիքիկամիլեոկոլոնիկ հիվանդությունը , պերֆորացիան , NOD2/CARD15 մուտացիան և մասնաշաղկապազեոտներում գրանուլմաների առկայությունը [261, 262]: Cochrane զեկոյցը մեծահասակ հիվանդներին մոտ հետվիրահատական ռեցիդիվը կանխող միջոցառումների վերաբերյալ Cochrane զեկոյցը հայտնել է ,նր թիոպուրինի օգտագործումը ասոցացվում է կլինիկական ռեցիդիվի (RR0.59;95%CI0.38-0.92,NNT = 7) և ծանր էնդոսկոպիկ ռեցիդիվի (RR 0.64; 95%CI 0.44-0.92, NNT = 4) ռիսկի իջեցման հետ ,ի համեմատաբար ցածր ի [263]: Սակայն ,բացարձակաբար դրան անվետությունը չափը ավելի փոքր է ,միջինում 8-13% 1 տարվա ընթացքում

կլիինիկական նեցիդի վիդիդե պքում, և 15% էնդոսկոպիկ  
նեցիդի վիդիդե համար [264]:

ԿՀ-ով մեծահասակ հիվանդներին մոտ 5-ASA- դերը  
վերաբերում է ախտահանող ճանապարհով ինդուկցիան  
նեմիտիկայի պահպանման հարցում վերլուծվել է  
հակասական արդյունքներով 9 ներքնային կոչով  
վերահսկվող հետազոտություններին վերջին Cochrane  
զեկույցում [265]: Չնայած որ 2 նեցիդիկական խման  
համար 5-ASA-ի օգտագործման վերաբերյալ կաշատ  
փոքր առավելություն (հիմնվելով 7  
հետազոտություններին մետա-անալիզի վրա) (OR  
0.68;95%CI 0.52 մինչև 0.90) , հիվանդներին թիվը, որոնք 1  
նեցիդիկային խնւափելու համար կարիք ունեն  
բնածման ֆարմա 16-19: Հաշվի առնելով երեսներին  
մոտ տվյալներին քաղաքային թյունը  
և մեծահասակներին ECCO ուղեցունքներին  
համահունչ [81], մենք խորհուրդ չենք տալիս 5-ASA-ի  
օգտագործումը որպես պահպանողական բնածմում:  
Իրականացվել է 1 ներքնային վերահսկվող  
հետազոտություն, որը դիտարկել է իլեոկոլոնիկ  
նեզեկցիայից հետո ԿՀ մեծահասակներին մոտ  
ինֆլիքսիմաբով vs. պլացեբոյով բնածմումը 1 տարվա  
ընթացքում, նեցիդիկ հաճախությունը  
ինֆլիքսիմաբի ստացող խմբում կազմում է 9.1% ,  
համեմատած պլացեբոյի խմբի, որտեղ նույն  
ցուցանիշը 84.6% է P = 0.0006 [266], ինչը ցույց  
է տալիս ինֆլիքսիմաբի օգտագործման հստակ  
առավելությունը:

Վերջին POCER հետազոտությունում study [267] ԿՀ-ով 174  
մեծահասակ հիվանդներին իլեո-ցեկալ  
նեզեկցիայից հետո քսո նեցիդիկ առաջացման  
նիսկի ֆաժանվել են 2 տարբեր խմբի՝ ցածր նիսկի  
խումբ (17%) առանց հետվերահասակական բնածման  
և ֆարմա նիսկի խումբ, որը բնածմում է

տի ն պ ու ը ն ն ե թ ո ղ (կ ամ ան տ ան ե լ ի ու թ յ ան դ ե պ թ ու մ ADA-ն ղ ) . Հ ամ ե մ ատ ղ ե լ ե ն ք ու ժ մ ան 2  
 ս տ ար ատ ե գ ի ան ե թ ը , ք ու ժ մ ան օ պ տ ի մ ակ ա գ ու մ ը  
 մ ի ա յ ն կ լ ի ն ի կ ակ ան ս ի մ պ տ ո մ ն ե թ ի դ ե պ թ ու մ ,  
 ը ն դ դ ե մ 6 ամ ս ղ ա ը ն թ ա գ թ ու մ ս ի ս տ ե մ ատ ի կ  
 է ն դ ո ս կ ո պ ի կ գ ն ա հ ատ մ ան դ ե պ թ ու մ լ /թ  
 ա խ տ ա հ ար մ ան ժ ամ ան ակ : Վ ե թ ջ ն ակ ե տ ու մ (18 ամ ի ս ),  
 է ն դ ո ս կ ո պ ի կ գ ն ա հ ատ ու մ ը ց ու յ ց է տ ղ ե լ 6  
 ամ ի ս ն ե թ ի ը ն թ ա գ թ ու մ ս ի ս տ ե մ ատ ի կ գ ն ա հ ատ մ ան  
 ճ ան ա պ ար հ ո ղ ք ու ժ մ ան ա դ ա պ տ ա գ մ ան հ ս տ ակ  
 առ ավ ե լ ու թ յ ու ն ը ց ա ծ թ և ք ար ձ թ ո ի ս կ ու ն ե ց ո դ  
 հ ի վ ան դ ն ե թ ի մ ո տ ք ար ձ թ ո ի ս կ ի խ մ ք ու մ : Չ կ ար  
 ն շ ան ակ ակ ի տ ար ք ե թ ու թ յ ու ն հ ե տ ղ ի թ ա հ ատ ակ ան  
 շ թ ջ ան ու մ ADA ս տ ա գ ո դ հ ի վ ան դ ն ե թ ի և 6 ամ ս ղ ա  
 ը ն թ ա գ թ ու մ ս ս տ ի ճ ան ակ ան ք ար ձ թ ա գ մ ամ ք  
 հ ի վ ան դ ն ե թ ի մ ի ջ և (ռ ե ց ի դ ի վ ի հ ա ճ ա խ ու թ յ ու ն ը 43% vs  
 59%, p = 0.20, Rutgeerts score i3 and i4: 11 % vs 9% p = NS) : հ ե տ ղ ի թ ա հ ատ ակ ան  
 շ թ ջ ան ու մ : Բ ու դ ե ս ո ն ի դ ը և պ թ ո թ ի ո տ ի կ ն ե թ ը  
 ց ու յ ց չ ե ն տ ղ ե լ ո չ մ ի առ ավ ե լ ու թ յ ու ն  
 պ լ ա գ ո թ ո յ ի ն կ ատ մ ամ ք [268]: Մ ե ծ ա հ ս ս ակ ն ե թ ի  
 չ ո ան դ ո մ ի գ ա գ վ ա ծ և ո չ մ ի հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ու մ  
 շ ար ու ն ակ ակ ան գ ի շ ե թ ա յ ի ն ս ն ու ց ու մ ո ղ մ ա ս ն ակ ի  
 է ն տ ե թ ա լ ս ն ու ց ու մ ը 12 ամ ի ս ն ե թ ի ը ն թ ա գ թ ու մ  
 հ ե տ ղ ի թ ա հ ատ ակ ան ո ե մ ի ս ի ա յ ի պ ա հ պ ան մ ան  
 հ ար ց ու մ ար դ յ ու ն ավ ե տ ու թ յ ու ն ց ու յ ց չ ի տ ղ ե լ  
 [269]:

Ն ի տ թ ո ի մ ի դ ա գ ո լ ա յ ի ն հ ակ ա ք ի ո տ ի կ ն ե թ ի  
 ն շ ան ակ ու մ ը (օ թ . օ թ ն ի դ ա գ ո լ կ ամ մ ե տ թ ո ն ի դ ա գ ո լ 20  
 մ գ /կ գ /օ թ դ ե դ ա չ ա փ ո ղ ), հ ե տ ղ ի թ ա հ ատ ակ ան  
 շ թ ջ ան ու մ 3 ամ ս ո ղ , ց ու յ ց է տ թ ե լ ո ե ց ի դ ի վ ի ո ի ս կ ի  
 ի ջ ե ց ու մ մ ե ծ ա հ ս ս ակ հ ի վ ան դ ն ե թ ի մ ո տ ի լ ե ո ց ե կ ա լ  
 ո ե գ ե կ ց ի ա յ ի ց հ ե տ ո , ք ա յ ց ար դ յ ու ն ավ ե տ ու թ յ ու ն ը  
 չ ի պ ա հ պ ան վ ու մ ավ ե լ ի ք ան 12 ամ ի ս [269]: Հ ակ ա ք ի ո տ ի կ  
 ս տ ա գ ո դ խ մ ք ու մ կ ո դ մ ն ակ ի ե թ և ու յ թ ն ե թ ը ավ ե լ ի

2 աստիճանի համեմատած պլացեբոյի հետ :  
Նիտրոնիմիդազոլային հակաբիոտիկով երկարատև  
բուժումից պետք է խնուսափել անդարձելի  
նեյրոպաթիաների կումուլյատիվ ռիսկի  
պատճառով :

**4.1. Բուժման մարտավարությունն ներքև կախված  
հիվանդության ակտիվությունից**

**4.2. Բուժման ստրատեգիան ըստ աճի վարքագծի**

**4.3. Ելքի ստրատեգիաներ**

Գործնական կետեր

1. Արդյունավետությունն հաստատման դեպքում  
իմունոմոնոդոլյատորները և հակա-TNF ագենտները  
պետք է շարունակվեն երկարատև, ամենաքիչը մի  
քանի տարի

2. Դեղորայքը կարելի է դադարեցնել որոշ  
հիվանդների մոտ, որոնք գտնվում են ստերոիդ-  
ազատկայուն լրիվ ռեմիսիայի մեջ մի քանի տարի,  
ընտանիքի հետ անհատական ռիսկ/օգուտ  
հարաբերությունն անարկումից հետո, բայց ոչ աճի  
և պոլիբիոտատի ավարտից առաջ : Ռեցիդիվի ռիսկը  
ավելի ցածր է 1/թբոբոբման նշաններ չունեցող  
հիվանդների մոտ : Այդ պատճառով, դեղաչափի  
աստիճանական իջեցումից առաջ, 1/թ-ի լրիվ  
լավացումը պետք է հաստատվի էնդոսկոպիկ  
գնահատումով, ֆեկալ կալպրոտեկտինի և /կամ MRE /  
կապսուլային էնդոսկոպիայով : Հեմոգլոբինի,  
լեյկոցիտների, Ցռեակտիվ սպիտակուցի և ԷՆԱ-ի  
նորմալ ցուցանիշների ապահովումը պարտադիր է  
,սակայն ավարտել ռիսկի գնահատման համար :

3. Հակա-TNF-ով և թիոպուրինով կամ anti-TNF-ով և  
մետոտրեքսատով կոմբինացված բուժման անցումը  
anti-TNF -ով մոնոթերապիայի խարհուրդ է տրվում

բ ու ժ ու մ ի ց 6 ամիս հետո , 1/թ ապաքինումով 1 ր վ  
նեմիսիայի հաստատումից հետո :

4. Հակա-TNF բ ու ժ ու մ ի ց անցումը պետք է իրականացվի  
դեպի թիոպրոլիններ կամ մետոտրեքսատ: Բ ու լ ու  
դեղորայքներին դադարեցումը սովորաբար  
նախընտրելի չէ երեխաների մոտ, քանի  
հիվանդներին փոքր փոքր ամսական թյան , թեթև  
սահմանափակ հիվանդություններ , որոնք հասել են  
խորը երկարատև նեմիսիայի , ծնողներին հետ  
նեցիդիվի ուկը և և այլ քարոզությունները  
մանրամասն քննարկելուց հետո :

Բ ու ժ մ ան դե է սկսված ցիան կարող է իրականացվել  
երկարատև նեմիսիայով հիվանդներին մոտ  
,կողմնակի երևույթները նվազեցնելու համար :  
Վերջինս հատկապես կարևոր է երեխաներին և  
դեռահասներին համար , քանի որ նրանք դեռ հետագա  
տարիներին ընթացքում ունենան պոտենցիալ բ ու ժ մ ան  
կարիք [271]: Մեկ նեոտրոսպեկտիվ  
հետազոտությունում , ԿՀ -ով 120 հիվանդներ , որոնք  
գտնվում են ստերոիդ-ազատ նեմիսիայի մեջ 6  
մեթիլպատոպրոլինով առնվազն 6 ամիս , 36ը  
դադարեցրել են բ ու ժ ու մ ը [272]: Բ ու ժ ու մ ը  
շարունակողներին մոտ նեցիդիվի գումարային  
հավանականությունը 1-ին ,2-րդ ,3-րդ և 5-րդ տարում  
կազմում է համապատասխանաբար 29%,45%, 55%, և 61%:  
Ռեմիսիայի միջին տևողությունը զգալիորեն  
կարճ էր նրանց մոտ , որոնք դադարեցրել են 6  
մեթիլպատոպրոլինը (16 ամիս ;սահմանը 0.4-  
55)համեմատած նրանց , որոնք շարունակել են 6  
մեթիլպատոպրոլինով բ ու ժ ու մ ը (32 ամիս ;  
սահմանները 6-109,Pb 0.0004):

Bouhnik et al. [273] նեոտրոսպեկտիվ հետազոտությունում ,  
որը ներառում է ԿՀ -ով 157 մեծահասակ հիվանդներին

,n p n ն ք 4 տաբի AZA/6MP -ի ց հ ե տոն գ տ ն վ ու մ ե ն  
 ո ե մ ի ս ի ա յ ի մ ե ջ ,n ե ց ի դ ի վ ի ո ի ս կ ը ա ն կ ա խ  
 ք ու ժ ու մ ը 2 ար ու ն ա կ ե լ ու ց կ ա մ դ ա դ ար ե ց ու մ ի ց ,  
 թ վ ու մ ե ն ու յ ն ը : Ս ա կ ա յ ն ,ս յ ա յ մ ա ն ա վ ո թ վ ա ծ ն ր ա ն ո վ  
 ո թ հ ի վ ա ն դ ն ե թ ի մ ի ա յ ն փ ո թ թ մ ա ս ն է դ ի տ ա թ կ վ ե լ  
 ե թ կ ա թ ժ ա մ ա ն ա կ ա հ ա տ վ ա ծ ու մ , տ վ յ ա լ ն ե թ ը պ ե տ ք է  
 մ ե կ ն ա ք ա ն վ ե ն զ զ ու շ ու թ յ ա մ ք : Ա յ ն ու հ ե տ ն **GETAID**  
 հ ր ա տ ա թ ա կ ե ց պ լ ա ց ե ք ո վ ե թ ա հ ս կ վ ո դ  
 հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն 42 ա մ ի ս կ ա յ ու ն ո ե մ ի ս ի ա յ ի ց  
 հ ե տ ո **AZA** -ի դ ա դ ար ե ց մ ա ն վ ե թ ա ք ե թ յ ա լ [106]: 18 ա մ ի ս  
 ո ե մ ի ս ի ա յ ի հ ա ճ ա խ ու թ յ ու ն ը զ զ ա լ ի ո թ ե ն ք ա թ ձ ր է թ  
 ն ր ա ն ց մ ո տ , ո վ ք ե թ դ ա դ ար ե ց թ ե լ է ի ն դ ե դ ո թ ա յ ք ը (21 ±  
 6% հ ա մ ե մ ա տ ա ծ 8 ± 4% -ի ք ու ժ ու մ ը 2 ար ու ն ա կ ո դ ն ե թ ի  
 մ ո տ ): Ռ ե ց ի դ ի վ ի ո ի ս կ ի զ ո թ ծ ո ն ն ե թ ը ն ե թ ա ո ու մ ե ն 30  
 տ ա թ ե կ ա ն ի ց ց ա ծ թ տ ա թ ի ք ը , ք ա թ ձ ր ա ց ա ծ 3 ո ե ա կ տ ի վ  
 ս պ ի տ ա կ ու ց ը ն ա ն ե մ ի ա ն : **Mantzaris et al.** [274]  
 չ ո ա ն դ ո մ ի զ ա ց վ ա ծ հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն ու մ  
 հ ա մ ե մ ա տ վ ե լ ե ն ա զ ա թ ի ո պ թ ի ն ի  
 ա թ դ յ ու ն ա վ ե տ ու թ յ ու ն ը ն ա ն վ տ ա ն զ ու թ յ ու ն ը 2-4  
 տ ա թ ի (խ ու մ ք **A**) ն 4-8 տ ա թ ի (խ ու մ ք **B**) 2 ար ու ն ա կ ա կ ա ն  
 ք ու ժ ու մ ս տ ա ց ո դ հ ի վ ա ն դ ն ե թ ի մ ո տ :  
 Չ հ ա յ տ ն ա ք ե թ վ ե ց ո թ ե է տ ա թ ք ե թ ու թ յ ու ն  
 ա թ դ յ ու ն ա վ ե տ ու թ յ ա ն ն ա ն վ տ ա ն ֆ ու թ յ ա ն հ ա թ ց ու մ  
 ն ե զ թ ա կ ա ց վ ե ց , ո թ **AZA**-ն վ ե թ կ ա թ ա տ ն ք ու ժ ու մ ը  
 կ ա թ ո դ է լ ի ն է լ ա թ դ յ ու ն ա վ ե տ ն ա ն վ տ ա ն զ :  
**Treton et al.** [275] դ ի տ ա թ կ է լ ե ն **AZA** ս տ ա ց ո դ 66 հ ի վ ա ն դ ի  
 լ թ ա ց ու ց ի չ 5 տ ա թ ի ն ե թ ի ը ն թ ա ց ք ու մ : **AZA** -ի  
 դ ա դ ար ե ց ու մ ի ց 3 ն 5 տ ա թ ի հ ե տ ո հ ի վ ա ն դ ն ե թ ի  
 հ ա մ ա պ ա տ ա ս խ ա ն ա ք ա թ 53% ն 63%-ի մ ո տ դ ի տ վ ե լ է  
 ո ե ց ի դ ի վ : Ռ ե ց ի դ ի վ ու ն ե ց ո դ 32 հ ի վ ա ն դ ն ե թ ի ց 23 ը  
 վ ե թ ս կ ս է լ ե ն **AZA**-ն վ ք ու ժ ու մ ը ն ք ո լ ո թ ը ք ա ց ի  
 մ ե կ ի ց հ ա ս է լ ե ն ո ե մ ի ս ի ա յ ի : Ռ ե ց ի ս ի վ ի մ ի ջ ի ն  
 հ ա ճ ա խ ու թ յ ու ն ը **6MP/AZA** դ ա դ ար ե ց ու մ ի ց հ ե տ ո 1-ի ն ն 5-  
 թ դ տ ա թ ու մ կ ա զ մ ու մ է հ ա մ ա պ ա տ ա ս խ ա ն ա ք ա թ 38%



(սահմանը 21%-41%), և 74% (սահմանը 61%-85%) [271, 274-276]:  
 Մետոտրեքսատով բուժման դադարեցումից հետո երկարատև դիտարկման տվյալները սահմանափակ են: ԱԲՀ -ով 70 մեծահասակ հիվանդներին տրույեկտիվ զեկնոլյցը ցույց է տվել, որ մետոտրեքսատը 2 արունակելու դեպքում նեմիսիայի հավանականությունը 12, 24 և 36 ամիսներին ընթացքում կազմում է համապատասխանաբար 90%, 73% և 51% [277]: Ի հակադրություն 42%, 21% և 16% նեմիսիայի հաճախություն, մետոտրեքսատով բուժման դադարեցումից 6, 12 և 18 ամիսներին ընթացքում: Մինքն ինքնուրույն հետազոտությունները 2 և 2 տրեքսատ էին հակա-TNF դադարեցումից հիվանդներին մոտ, որոնք ստանում են իմունոսուպրեսոր /-TNF կոմբինացիոն բուժում, չեն սահմանվել ապացուցողական հիմք ունեցող հանձնարարականներ հակա-TNF մոնոթերապիայով բուժման տևողությունը վերաբերյալ րկան ապացուցողական հիմքով հստակ սահմանումներ [81], ի հակադրումն ուստոնլոգիական հիվանդություններին, հակա-TNF-ի դեղաչափի պրոգրեսիվող նվազեցումը ԿՀ-ով հիվանդներին մոտ չի հետազոտվել [278]:

Առանցքային ՊԲՎՓ-ում, որը ներառում է ԿՀ-ով 80 մեծահասակ հիվանդներ Van Assche et al. [202] ցույց տվել, որ ինֆլիքսիմաբով կոմբինացիոն բուժումը չի օգնում կլինիկական օգուտը 2 տարի դիտարկումից հետո (1/թ ապաքինման հաճախությունը 2-րդ տարում կազմում է 64% կոմբինացիոն դեպքում և 61% մոնոթերապիայի դեպքում, և նույն հաճախությունը դեղաչափի փոփոխման կամ ինֆլիքսիմաբով դադարեցումից (վերաբերյալ): Ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունը հաստատել է, որ AZA-ով, կամ առանց դրա ԿՀ-ով



պահ պաննոնի ան քոլոստոմի փոփոխությունները, ինչպես նաև փոփոխությունները 50% նույն ցեղանունները 477 օրվա ընթացքում: Ի հակադրություն դրան, հիվանդները 35% պահ պաննոնի ան փոփոխությունները, առանց կլինիկական ցեղանունների, մինչև դիտարկման վերջը՝ մոտավորապես 7 տարի [281]: Այս հոդվածի վերաբերյալ լրացուցիչ տվյալներ կարելի է գտնել հետևյալ հղումով՝ <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.005>.

**Աղյուսակ 2**

1. Աճի արտահայտված համադրումը համարվում է վատ ելքի կանխատեսող գործոն
2. Գծային աճի և նուկլարային առողջությունը համապատասխանում է 2 ադրոնիթիումը կարող է հանդիսանալ ցածր հասակի և կոտրված քների ֆարմաքոկոնի պատճառ
3. ԿՀ դեպքում անբավարար փաթեթում թյունը ամենալավը նկարագրվում է 6-12 ամսի օրական ախտավաճումը ստանդարտ դեղի ցիկլոսպոլիմիդի օգտագործումը, ինչպես նաև հասանելի չէ, ապա հասակ/տարիք հարաբերությունը կորագծով:
4. Որքան հնարավոր է, պետք է խնդրվի կոնսուլտացիոն դեպքում, քանի որ նրանք խթանում են սպիտակուցի ճեղքումը և բացասական ազդեցություններն են նույնիսկ վրա:
5. Ռեզեկցիոն փոփոխությունը կորոնդ է համարվել տեղայնացված լոկալիզացված հիվանդություններում փոփոխությունները, մասնավորապես աճի արտահայտված հակադրումը և նախկինում իմունոմոդուլյատոր /հակա-TNF-ով փոփոխումները և նույն ցեղանունները: Ռեզեկցիոն փոփոխությունները պետք է իրականացվի նախքան

սուբստանսիվ , մեծացնելու համար հիվանդի աճի  
հնարավորությունները

6. Յածրոսիսկով հիվանդները , նեմիսիայի  
ընթացքում , մասնակի ներհիվանդական  
կուրսերը կարող են օգտակար լինել աճի համար

7. Քանի որ քիչ տվյալներ կան գծային աճի վրա աճի  
հորմոնի հավանական դրական ազդեցություն  
մասին , այն պետք է օգտագործվի միայն հատուկ  
դեպքերում

8. Ոսկրային տարիքի որոշումը կարող է  
բավականին օգտակար լինել պոստնեյցիվ աճի  
հասնելու հնարավորությունների գնահատման համար

**Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և  
անդիտիցուցանիշներ**

Երեխաների շրջանում Կրոնի հիվանդությունների  
վարման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել  
Հայաստանի ԲՈՒԺՀաստատություններում  
ներդնելով հետևյալ գործառնությունները՝

- *Գործելակարգեր , ընթացակարգեր , որոշումներ  
ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support  
System),*
- *Շարունակական ինտերակտիվ կրթական  
միջոցառումներ*
- *Անդիտ տեղայնացված ցուցանիշներ  
կիրառմամբ*
- *Ֆինանսական մեխանիզմներ*
- *Համապատասխան դեղորայքի և բՈՒԺական սնունդի  
պաշտոնական գրանցում*

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ  
բՈՒԺՀաստատությունն ապա մասնակցում Կրոնի

հիվանդությունն ընդհանուր առմամբ վարման մանրամասն նկարագրում է ՊՆԸ: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ ենթակառուցված կամ այլ կերպով մեկնաբանություններ: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք:

Անդիտից ու ցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանությունը 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 նրական, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջները են ցանիշների չափերի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը:

Աշխատանքային խմբի կողմից առաջարկվել են հետևյալ գնահատման ցանիշները բազմապրոֆիլ մանկաբուժական կենտրոններում Կրոնի հիվանդության վարման առիդիտի բնականացման համար .

- Կրոնի հիվանդությունն ընդհանուր առմամբ քանակ, որոնց որպես նեմիտիայի ինդուկցիան նշանակվել են բերանացի ստերոիդներ
- Կրոնի հիվանդությունն ընդհանուր առմամբ պերիանալ խունակով հիվանդների քանակ, որոնց որպես բուժում նշանակված է Մեթրոնիդազոլ կամ Ցիպրոֆլոքսացին

- Կրոնի հիվանդությունով հիվանդներին քանակ, ում նրա պես պահպանողական բուժումն շանակվել է նթիոպոլիսեր
- Կրոնի հիվանդությունով հիվանդներին քանակ, ում նրա պես պահպանողական բուժումն շանակվել է մետոտոնեքուստ

Հայաստանում սուր ներդեցություններ դրաման հնարավոր խոչընդոտները կարելի է բաժանել 2 խմբերի՝ ներքին (սուբյեկտիվ) և արտաքին (օբյեկտիվ) պատճառներ։ Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն կայուն դիմադրության, որի հիմքում ընկած են այնպիսի ներքին խոչընդոտներ ինչպիսիք են անհատ բժշկներին գիտելիքները և հմտությունները թերությունները համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ։ Բացի այդ մի շարք դեղորայքներ, օրինակ՝ ամինոսալիցիլաթթվի պրեպարատներ, ազաթիոպրին, պաշտոնապես գրանցված չեն Հայաստանում։ Կենսաբանական ազենները՝ հակա-TNF, չափազանց թանկարժեք են, և դժվարամատչելի Հայաստանում։ Հայաստանում ներդեցություններ դրաման արտաքին խոչընդոտներին կարելի է նշել .

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

- գործողությունները և առողջապահական ներտնտեսաբանական արդյունքները դեկավարները տեղեկատվական գրադիտությունը ցածր մակարդակի վրա,
- Ուղեցունյցում նշված ախտորոշման ստանդարտացված մեթոդները անբավարար առկայությունը Հայաստանում
- Բնական ներգրավված շահառուները ոչ արդյունավետ կոմունիկացիան և համագործակցությունը
- նրավավորված կադրային ներուժի պակասը
- Ֆինանսական բեռը

Այնուամենայնիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ բնական վերունշյալ խոչընդոտները հախթահարելի են համակարգված քաղաքականություն, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումները և Կրոնի հիվանդությունը ամբողջապես տեսնելի շահերի գերակայությունը նրդեգրման պայմաններում:

**Գրականությունը և ցանկ**

1. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdya P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):423-39.
2. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(12): 1424-9.
3. Polito II JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996;111(3):580-6.
4. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(3):509-23.

5. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135(4):1114–22.
6. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135(4): 1106–13.
7. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(6):953–61.
8. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371(9613):660–7.
9. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012;61(11):1619–35.
10. Rismo R, Olsen T, Ciu G, Paulssen EJ, Christiansen I, Florholmen J, et al. The effect of adalimumab for induction of endoscopic healing and normalization of mucosal cytokine gene expression in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(10): 1200–10.
11. Kierkus J, Dadalski M, Szymanska E, Oracz G, Wegner A, Gorczewska M, et al. The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(5):495–500.
12. Laharie D, Reffet A, Belleannee G, Chabrun E, Subtil C, Razaire S, et al. Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease: a prospective comparative study with azathioprine and infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(6):714–21.
13. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138(2):463–8 [quiz e10-1].
14. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(6):1415–22.
15. Rimola J, Ordas I, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Aceituno M, Llach J, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(8): 1759–68.
16. Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(10):1221–9.



17. Walters TD, Griffiths AM. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6(9):513–23.
18. Bailey DA. The Saskatchewan pediatric bone mineral accrual study: bone mineral acquisition during the growing years. *Int J Sports Med* 1997;18(Suppl 3):S191–4.
19. Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, Markowitz J, Rosh J, Mack D, et al. Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with Crohn disease despite current treatment paradigms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(2):168–74.
20. Escher JC. Mucosal healing in pediatric Crohn's disease: pro/con balance. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(4):484.
21. Bousvaros A. Mucosal healing in children with Crohn's disease: appropriate therapeutic goal or medical overkill? *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(4):481–3.
22. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130(3): 650–6.
23. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease 1199 exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):947–53.
24. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Seksik P. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut* 2012;61(8):1140–5.
25. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. The ESPGHAN Revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 [Epub of print].
26. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(6):1314–21.
27. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:Cd000542.
28. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(1): 8–15.
29. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(6):795–806.
30. Thomas AG, Taylor F, Miller V. Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17(1):75–81.
31. Sanderson IR, Udeen S, Davies PS, Savage MO, Walker-Smith JA. Remission induced by an elemental diet in small bowel Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1987;62(2):123–7.

32. Seidman E, Lohoues MJ, Turgeon J, Bouthillier L, Morin CL. Elemental diet versus prednisone as initial therapy in Crohn's disease: early and long term results. *Gastroenterology* 1991;100:A250.
33. Terrin GCR, Ambrosini A. A semielemental diet (Pregomin) as primary therapy for inducing remission in children with active Crohn's disease. *Ital J Pediatr* 2002;28:401-5.
34. Seidman EGA, Jones A, Issenman R. Semi-elemental (S-E) diet versus prednisone in pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993;104:A778.
35. Ruuska T, Savilahti E, Maki M, Ormala T, Visakorpi JK. Exclusive whole protein enteral diet versus prednisolone in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19(2):175-80.
36. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(6):744-53.
37. Grogan JL, Casson DH, Terry A, Burdige GC, El-Matary W, Dalzell AM. Enteral feeding therapy for newly diagnosed pediatric Crohn's disease: a double-blind randomized controlled trial with two years follow-up. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(2):246-53.
38. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(4):293-307.
39. Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, Newby E, Akobeng AK, Sawczenko A, et al. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(Suppl 1): S14-34.
40. Teahon K, Pearson M, Smith T, Bjarnason I. Alterations in nutritional status and disease activity during treatment of Crohn's disease with elemental diet. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(1):54-60.
41. Bannerjee K, Camacho-Hubner C, Babinska K, Dryhurst KM, Edwards R, Savage MO, et al. Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(3):270-5.
42. Buchanan E, Gaunt WW, Cardigan T, Garrick V, McGrogan P, Russell RK. The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(5):501-7.
43. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengline H, Talbotec C, Schmitz J, Canoni D, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(12):1332-9.
44. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006;55(3):356-61.
45. Akobeng AK, Miller V, Stanton J, Elbadri AM, Thomas AG. Double-blind

randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(1):78–84.

46. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammar L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004;93(3):327–35 [Oslo, Norway : 1992].

47. Verma S, Brown S, Kirkwood B, Giaffer MH. Polymeric versus elemental diet as primary treatment in active Crohn's disease: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2000;95(3): 735–9.

48. Rodrigues AF, Johnson T, Davies P, Murphy MS. Does polymeric formula improve adherence to liquid diet therapy in children with active Crohn's disease? *Arch Dis Child* 2007;92(9):767–70.

49. Afzal NA, Van Der Zaag-Loonen HJ, Arnaud-Battandier F, Davies S, Murch S, Derkx B, et al. Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(2): 167–72.

50. Gailhoustet L, Goulet O, Cachin N, Schmitz J. Study of psychological repercussions of 2 modes of treatment of adolescents with Crohn's disease. *Arch Pediatr* 2002;9(2): 110–6.

51. Critch J, Day AS, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(2):298–305.

52. Whitten KE, Rogers P, Ooi CY, Day AS. International survey of enteral nutrition protocols used in children with Crohn's disease. *J Dig Dis* 2012;13(2):107–12.

53. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(3):281–9.

54. Afzal NA, Davies S, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Walker-Smith JA, Murch S, et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Dig Dis Sci* 2005;50(8):1471–5.

55. Knight C, El-Matary W, Spray C, Sandhu BK. Long-term outcome of nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Clin Nutr* 2005;24(5):775–9.

56. Day AS, Whitten KE, Lemberg DA, Clarkson C, Vitug-Sales M, Jackson R, et al. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(10):1609–14.

57. Berni Canani R, Terrin G, Borrelli O, Romano MT, Manguso F, Coruzzo A, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006;38(6):381–7.

58. Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A, Huggett AC, Domizio P, MacDonald TT, et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8(6):609–15.
59. Cameron FL, Gerasimidis K, Papangelou A, Missiou D, Garrick V, Cardigan T, et al. Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(6):622–9.
60. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(3):340–61.
61. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):590–9 [quiz 600].
62. Escher JC. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(1):47–54.
63. Levine A, Weizman Z, Broide E, Shamir R, Shaoul R, Pacht A, et al. A comparison of budesonide and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(2):248–52.
64. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119(4):895–902.
65. Tung J, Loftus Jr EV, Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton III LJ, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(12):1093–100.
66. Sidoroff M, Kolho KL. Glucocorticoids in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(7):745–50.
67. Byron MA, Jackson J, Ansell BM. Effect of different corticosteroid regimens on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and growth in juvenile chronic arthritis. *J R Soc Med* 1983;76(6): 452–7.
68. Shepherd HA, Barr GD, Jewell DP. Use of an intravenous steroid regimen in the treatment of acute Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1986;8(2):154–9.
69. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(Suppl 1):S1–S13.
70. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology* 1990;98(4):811–8.

71. Olaison G, Sjdahl R, Tagesson C. Glucocorticoid treatment in ileal Crohn's disease: relief of symptoms but not of endoscopically viewed inflammation. *Gut* 1990;31(3):325–8.
72. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, Roussos A, Koilakou S, Petraki K, et al. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(3):375–82.
73. Markowitz J, Hyams J, Mack D, Leleiko N, Evans J, Kugathasa nS, et al. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(9):1124–9.
74. Kolho KL, Raivio T, Lindahl H, Savilahti E. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with Consensus Guidelines of ECCO/ESPGHAN inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(6): 720–5.
75. Jakobsen C, Munkholm P, Paerregaard A, Wewer V. Steroid dependency and pediatric inflammatory bowel disease in the era of immunomodulators—a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(8):1731–40.
76. Levine A, Broide E, Stein M, Bujanover Y, Weizman Z, Dinari G, et al. Evaluation of oral budesonide for treatment of mild and moderate exacerbations of Crohn's disease in children. *JPed* 2002;140(1):75–80.
77. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:Cd000296.
78. Nunes T, Barreiro-de Acosta M, Marin-Jimenez I, Nos P, Sans M. Oral locally active steroids in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(3):183–91.
79. De Cassan C, Fiorino G, Danese S. Second-generation corticosteroids for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: more effective and less side effects? *Dig Dis* 2012;30(4):368–75.
80. Levine A, Kori M, Dinari G, Broide E, Shaoul R, Yerushalmi B, et al. Comparison of two dosing methods for induction of response and remission with oral budesonide in active pediatric Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(7):1055–61.
81. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010;4(1):28–62.
82. Dilger K, Alberer M, Busch A, Enninger A, Behrens R, Koletzko S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(3):387–96.
83. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1119–24.

84. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96(1): 23–43.
85. Vihinen MK, Kolho KL, Janne OA, Andersson S, Raivio T. Circulating adiponectin as a marker for glucocorticoid-related side effects in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(4):504–6.
86. Sidoroff M, Kolho KL. Glucocorticoid sensitivity in inflammatory bowel disease. *Ann Med* 2012;44(6):578–87.
87. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(1):17–24.
88. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):661–73.
89. Bermejo F, Garrido E, Chaparro M, Gordillo J, Manosa M, Algaba A, et al. Efficacy of different therapeutic options for spontaneous abdominal abscesses in Crohn's disease: are antibiotics enough? *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(8):1509–14.
90. Ursing B, Alm T, Barany F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K, Hoevels J, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. II. Result. *Gastroenterology* 1982;83(3): 550–62.
91. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastr* 1999;94(3):674–8.1201
92. Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of antimycobacterial therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95(3):725–9.
93. Feller M, Huwiler K, Schoepfer A, Shang A, Furrer H, Egger M. Long-term antibiotic treatment for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 2010;50(4):473–80.
94. Levine A, Turner D. Combined azithromycin and metronidazole therapy is effective in inducing remission in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2011;5(3):222–6.
95. Muniyappa P, Gulati R, Mohr F, Hupertz V. Use and safety of rifaximin in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(4):400–4.
96. Barabino A, Torrente F, Ventura A, Cucchiara S, Castro M, Barbera C. Azathioprine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(6):1125–30.
97. Jaspers GJ, Verkade HJ, Escher JC, de Ridder L, Taminau JA, Rings EH. Azathioprine maintains first remission in newly diagnosed pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(9):831–6.

98. Riello L, Talbotec C, Garnier-Lengline H, Pigneur B, Svahn J, Canioni D, et al. Tolerance and efficacy of azathioprine in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(10): 2138–43.
99. Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, et al. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(7):949–54.
100. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1: Cd000067.
101. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, Dawson AM. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971;2(7731): 944–7.
102. Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis* 1975;20(8): 721–6.
103. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978;2(8097):955–7.
104. Summers RW, Switz DM, Sessions Jr JT, Bechtel JM, Best WR, Kern Jr F, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77(4 Pt 2): 847–69.
105. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37(5):674–8.
106. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005;128(7):1812–8.
107. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmen G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2008;135(4):1123–9.
108. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004;127(3): 723–9.
109. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986–2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59(9):1200–6.
110. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut* 2011;60(7):930–6.

111. Cleynen I, Gonzalez JR, Figueroa C, Franke A, McGovern D, Bortlik M, et al. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut* 2013;62(11):1556–65.
112. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145(4):758–65 [e2; quiz e14-5].
113. Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Garcia-Sanchez V, Esteve M, Torres Y, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145(4):766–74 [e1].
114. Fuentes D, Torrente F, Keady S, Thirrupathy K, Thomson MA, Walker-Smith JA, et al. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(7):913–21.
115. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc* 1999;50(5):667–71.
116. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1383–95.
117. Geary RB, Barclay ML, Burt MJ, Collett JA, Chapman BA. Thiopurine drug adverse effects in a population of New Zealand patients with inflammatory bowel disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13(8):563–7.
118. Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, Fagerberg U, Almer S. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(2):331–42.
119. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115(4):813–21.
120. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107(9):1409–22.
121. Baldassano R, Colletti RB, Cucchiara S, Dubinsky M, Escher JC, Faubion WA, et al. 41 serious infections and associated risk factors in patients receiving infliximab and immunotherapies for children with inflammatory bowel disease: develop registry data. *Gastroenterology* 2013;144(5 Suppl 1):S-11.
122. Ledder OD, Lemberg DA, Ooi CY, Day AS. Are thiopurines always contraindicated after thiopurine-induced pancreatitis in inflammatory bowel disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(5):583–6.
123. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122(4): 904–15.



124. Ansari A, Hassan C, Duley J, Marinaki A, Shobowale-Bakre EM, Seed P, et al. Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(10):1743–50.
125. Benkov K, Lu Y, Patel A, Rahhal R, Russell G, Teitelbaum J. Role of thiopurine metabolite testing and thiopurine methyltransferase determination in pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(3):333–40.
126. Dubinsky MC, Reyes E, Ofman J, Chiou CF, Wade S, Sandborn WJ. A cost-effectiveness analysis of alternative disease management strategies in patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 2005;100(10):2239–47.
127. Priest VL, Begg EJ, Gardiner SJ, Frampton CM, Geary RB, Barclay ML, et al. Pharmacoeconomic analyses of azathioprine, methotrexate and prospective pharmacogenetic testing for the management of inflammatory bowel disease. *Pharmacoeconomics* 2006;24(8):767–81.
128. Winter J, Walker A, Shapiro D, Gaffney D, Spooner RJ, Mills PR. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(6):593–9.
129. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnott D, Theoret Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118(4):705–13.
130. Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, Lewis JD. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;130(4):1047–53.
131. Rahhal RM, Bishop WP. Initial clinical experience with allopurinol-thiopurine combination therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(12):1678–82.
132. Gerich ME, Quiros JA, Marcin JP, Tennyson L, Henthorn M, Prindiville TP. 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(5):546–52.
133. Shih DQ, Nguyen M, Zheng L, Ibanez P, Mei L, Kwan LY, et al. Split-dose administration of thiopurine drugs: a novel and effective strategy for managing preferential 6-MMP metabolism. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(5):449–58.
134. Lennard L. Assay of 6-thioinosinic acid and 6-thioguanine nucleotides, active metabolites of 6-mercaptopurine, in human red blood cells. *J Chromatogr* 1987;423:169–78.
135. Dervieux T, Bouliou R. Simultaneous determination of 6-thioguanine and methyl 6-mercaptopurine nucleotides of azathioprine in red blood cells by HPLC. *Clin Chem* 1998;44(3):551–5.
136. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54(8):1121–5.

137. Camus M, Seksik P, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Baumer P, et al. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who respond to azathioprine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(4):389–94.
138. Ashworth LA, Billett A, Mitchell P, Nuti F, Siegel C, Bousvaros A. Lymphoma risk in children and young adults with inflammatory bowel disease: analysis of a large single-center cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(5):838–43.
139. Colletti RB, Cucchiara S, Dubinsky M, Escher JC, Faubion WA, Fell J, et al. 833 malignancies in children receiving infliximab and other inflammatory bowel disease therapies: an inflammatory bowel disease multicenter, prospective, long-term registry of pediatric patients (develop) registry data. *Gastroenterology* 2013;144(5, Supplement 1):S-147.
140. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, 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(1): e1–e41.
141. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141(5): 1621–8 [e1-5].
142. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN. Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141(5): 1612–20.
143. van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, van der Heijden GJ, Siersema PD, Oldenburg B. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012;61(2):235–40.
144. Turner D, Grossman AB, Rosh J, Kugathasan S, Gilman AR, Baldassano R, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102(12):2804–12 [quiz 3, 13].
145. Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cezard JP, et al. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(11): 1053–7.
146. Boyle B, Mackner L, Ross C, Moses J, Kumar S, Crandall W. A single-center experience with methotrexate after thiopurine therapy in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(6):714–7.
147. Mack DR, Young R, Kaufman SS, Ramey L, Vanderhoof JA. Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatr* 1998;132(5):830–5.
148. Ravikumara M, Hinsberger A, Spray CH. Role of methotrexate in the management of Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(4):427–30.
149. Weiss B, Lerner A, Shapiro R, Broide E, Levine A, Fradkin A, et al. Methotrexate treatment in pediatric Crohn disease patients intolerant or resistant to purine analogues. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(5):526–30.

150. Willot S, Noble A, Deslandres C. Methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease: an 8-year retrospective study in a Canadian pediatric IBD center. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(12):2521–6.
151. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1: Cd003459.
152. Patel V, Macdonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4: Cd006884.
153. Nathan DM, Iser JH, Gibson PR. A single center experience of methotrexate in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: a case for subcutaneous administration. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(6):954–8.
154. Hashkes PJ, Becker ML, Cabral DA, Laxer RM, Paller AS, Rabinovich CE, et al. Methotrexate: new uses for an old drug. *J Pediatr* 2014;164:231–6.
155. Kempinska A, Benchimol EI, Mack A, Barkey J, Boland M, Mack DR. Short-course ondansetron for the prevention of methotrexate-induced nausea in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(4):389–93.
156. Valentino PL, Church PC, Shah PS, Beyene J, Griffiths AM, Feldman BM, et al. Hepatotoxicity caused by methotrexate therapy in children with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:47–59.
157. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132(3):863–73 [quiz 1165–6].
158. Ruemmele FM, Lachaux A, Cezard JP, Morali A, Maurage C, Ginies JL, et al. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(3):388–94.
159. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137(2):192–6.
160. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95(11):3189–94.
161. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, et al. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(4):833–8.
162. Cezard JP, Nouaili N, Talbotec C, Hugot JP, Gobert JG, Schmitz J, et al. A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (remicade) in severe pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(5):632–6.

163. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, DeAngelis GL, et al. Response to infliximab is related to diseaseduration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(4):425–31.
164. Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbatom, Mancini V, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004;36(5):342–7.
165. Afzal NA, Ozzard A, Keady S, Thomson M, Murch S, Heuschkel R. Infliximab delays but does not avoid the need for surgery in treatment-resistant pediatric Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007;52(12):3329–33.
166. Wynands J, Belbouab R, Candon S, Talbotec C, Mougnot JF, Chatenoud L, et al. 12-month follow-up after successful infliximab therapy in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(3):293–8.
167. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):644–59 [quiz 60].
168. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion Jr WA, Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab from moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012;143(2):365–74 [e2].
169. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, Goli SR, Mamula P, Noe JD, et al. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104(12):3042–9.
170. Russell RK, Wilson ML, Loganathan S, Bourke B, Kiparissi F, Mahdi G, 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(8):946–53.
171. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130(2):323–33 [quiz 591].
172. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(12):829–38.
173. de Ridder L, Escher JC, Bouquet J, Schweizer JJ, Rings EH, Tolboom JJ, et al. Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric Crohn disease with and without fistulas in The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(1):46–52.
174. Crandall W, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, Zrubek J, Olson A, et al. Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(2):183–90.

175. Teitelbaum JE, Saeed S, Triantafyllopoulou M, Daum F. Infliximab in pediatric Crohn disease patients with enterovesicular fistulas. *JPediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(2):279–82.
176. Afzal NA, Shenoy MU, Haque S, Wilcox D, Shah N. Recognition and treatment of genitourinary complications in paediatric Crohn's disease using infliximab. *Acta Paediatr* 2010;99(7):1042–6 [Oslo, Norway : 1992].
177. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340(18):1398–405.
178. Panaccione R, Loftus Jr EV, Binion D, McHugh K, Alam S, Chen N, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Canadian patients with moderate to severe Crohn's disease: results of the Adalimumab in Canadian Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease (ACCESS) trial. *Can J Gastroenterol* 2011;25(8):419–25.
179. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierik M, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut* 2014;63:292–9.
180. Hyams J, Walters TD, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Blank M, et al. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin* 2011;27(3):651–62.
181. Lamireau T, Cezard JP, Dabadie A, Goulet O, Lachaux A, Turck D, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(6):745–50.
182. Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(11):1424–9.
183. Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, Drolet BA, Raasch C, Binion DG. Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(2):150–4.
184. Escher JC, Stooft TJ, van Deventer SJ, van Furth AM. Successful treatment of metastatic Crohn disease with infliximab. *JPediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(4):420–3.
185. Krishnan S, Banquet A, Newman L, Katta U, Patil A, Dozor AJ. Lung lesions in children with Crohn's disease presenting as nonresolving pneumonias and response to infliximab therapy. *Pediatrics* 2006;117(4):1440–3.
186. Silbermintz A, Krishnan S, Banquet A, Markowitz J. Granulomatous pneumonitis, sclerosing cholangitis, and pancreatitis in a child with Crohn disease: response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(3):324–6.
187. Carpenter E, Jackson MA, Friesen CA, Scarbrough M, Roberts CC. Crohn's-associated chronic recurrent multifocal osteomyelitis responsive to infliximab. *J Pediatr* 2004;144(4):541–4.

188. Lichtenstein GR, Bala M, Han C, DeWoody K, Schaible T. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8(4):237–43.
189. DeBoer MD, Barnes BH, Stygles NA, Sutphen JL, Borowitz SM. Changes in inflammation and QoL after a single dose of infliximab during ongoing IBD treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(4):486–90.
190. Malik S, Ahmed SF, Wilson ML, Shah N, Loganathan S, Naik S, et al. The effects of anti-TNF-alpha treatment with adalimumab on growth in children with Crohn's disease (CD). *J Crohns Colitis* 2012;6(3):337–44.
191. Ryan BM, Russel MG, Schurgers L, Wichers M, Sijbrandij J, Stockbrugger RW, et al. Effect of antitumour necrosis factor-alpha therapy on bone turnover in patients with active Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(8):851–7.
192. Franchimont N, Putzeys V, Collette J, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, et al. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(6):607–14.
193. Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WV, Kugathasan S, Otley AR, et al. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(12):1378–84.
194. Miheller P, Kiss LS, Lorinczy K, Lakatos PL. Anti-TNF trough levels and detection of antibodies to anti-TNF in inflammatory bowel disease: are they ready for everyday clinical use? *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(2):179–92.
195. Vande Casteele N, Compernelle G, Ballet V, Van Assche G, Gils A, Vermeire S, et al. Results on the optimisation phase of the prospective controlled trough level adapted infliximab treatment (TAXIT) trial. *Gastroenterology* 2012;142(5):S211–2.
196. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014;63:919–27.
197. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359(9317):1541–9.
198. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52–65.
199. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58(4):492–500.

200. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C, Marzo M, et al. Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(5):1065–72.
201. Sprakes MB, Ford AC, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. *J Crohns Colitis* 2012;6(2):143–53.
202. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134(7):1861–8.
203. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol* 2013;108(6):962–71.
204. Jones J, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Baidoo L, Devlin S, Melmed GY, et al. Impact of concomitant immunomodulator treatment on efficacy and safety of anti-TNF therapy in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo controlled trials with individual patient-level data. *Gastroenterology* 2013;144(5):S179.
205. Kierkus J, Iwanczyk B, Wegner A, Dadalski M, Grzybowska-Chlebowczyk U, Lazowska I, et al. P525 Efficacy of infliximab with immunomodulator and infliximab alone of maintenance therapy in children with Crohn's disease – multicenter randomized study. *J Crohn's Colitis* 2013;7:S220–1.
206. Cucchiara S, Escher JC, Hildebrand H, Amil-Dias J, Stronati L, Ruemmele FM. Pediatric inflammatory bowel diseases and the risk of lymphoma: should we revise our treatment strategies? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(3):257–67.
207. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:681–8.
208. Reenaers C, Louis E, Belaiche J, Seidel L, Keshav S, Travis S. Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(11–12):1040–8.
209. Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, van Bodegraven AA, Dijkstra G, de Jong D, et al. Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(7):826–31.
210. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, et al. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(6):816–22.
211. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, DH G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348(7):601–8.
212. Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(5):502–8.

213. Candon S, Mosca A, Ruemmele F, Goulet O, Chatenoud L, Cezard JP. Clinical and biological consequences of immunization to infliximab in pediatric Crohn's disease. *Clin Immunol* 2006;118(1):11–9.
214. Lee LY, Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(9):1078–85.
215. Wewer V, Riis L, Vind I, Husby S, Munkholm P, Paerregaard A. Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(1):40–5.
216. de Ridder L, Rings EH, Damen GM, Kneepkens CM, Schweizer JJ, Kokke FT, et al. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(3):353–8.
217. Stephens MC, Shepanski MA, Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Baldassano RN. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at a pediatric inflammatory bowel disease center. *Am J Gastroenterol* 2003;98(1):104–11.
218. Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, Ferry G, Cohen SA, Gold BD, et al. Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(5):442–6.
219. Crandall WV, Mackner LM. Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and a predictive model. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(1):75–84.
220. Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(3):265–9.
221. Kugathasan S, Levy MB, Saeian K, Vasilopoulos S, Kim JP, Prajapati D, et al. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol* 2002;97(6):1408–14.
222. Lahdenne P, Wikstrom AM, Aalto K, Kolho KL. Prevention of acute adverse events related to infliximab infusions in pediatric patients. *Arthritis Care Res* 2010;62(6):785–90.
223. Kolho KL, Ruuska T, Savilahti E. Severe adverse reactions to infliximab therapy are common in young children with inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr* 2007;96(1):128–30 [Oslo, Norway : 1992].
224. Hamalainen A, Lahdenne P, Wikstrom A, Aalto K, Kolho KL. Prevention of infusion reactions to infliximab in paediatric patients with oral acetylsalicylic acid. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(4):590–1.
225. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaeert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009;58(4):501–8.



226. de Bie CI, Escher JC, de Ridder L. Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(5):985–1002.
227. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3(2):47–91.
228. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(6):830–7.
229. Mackey AC, Green L, Leptak C, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(3):386–8.
230. Parakkal D, Sifuentes H, Semer R, Ehrenpreis ED. Hepatosplenic T-cell lymphoma in patients receiving TNF-alpha inhibitor therapy: expanding the groups at risk. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(12):1150–6.
231. Sokol H, Beaugerie L. Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders: the dust is starting to settle. *Gut* 2009;58(10):1427–36.
232. Diak P, Siegel J, La Grenade L, Choi L, Lemery S, McMahon A. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2010;62(8):2517–24.
233. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003;138(10):807–11.
234. Haddock R, Garrick V, Horrocks I, Russell RK. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with Crohn's disease treated with infliximab. *J Crohns Colitis* 2011;5(6):623–7.
235. Hiremath G, Duffy L, Leibowitz I. Infliximab-induced psoriasis in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(2):230–2.
236. De Bie CI, Hummel TZ, Kindermann A, Kokke FT, Damen GM, Kneepkens CM, et al. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in paediatric Crohn's disease is limited. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(2):243–50.
237. Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, Lin K, Steenholdt C, Mantzaris GJ, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(11):2026–33.
238. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C, Ellul P, Rahier JF, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(3):349–57.
239. Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(9):1093–9.

240. Sandborn WJ, Colombel JF, Schreiber S, Plevy SE, Pollack PF, Robinson AM, et al. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(1):141–51.
241. Pariente B, Pineton de Chambrun G, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C, et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(7):1199–206.
242. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(4):444–7.
243. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;137(5):1628–40.
244. Lazzarini M, Martelossi S, Magazzu G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, et al. Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(20):2164–73.
245. Felipez LM, Gokhale R, Tierney MP, Kirschner BS. Thalidomide use and outcomes in pediatric patients with Crohn disease refractory to infliximab and adalimumab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):28–33.
246. Lazzarini M, Martelossi S, Marchetti F, Scabar A, Bradaschia F, Ronfani L, et al. Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(4):419–27.
247. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(5):881–95.
248. Griffiths A, Koletzko S, Sylvester F, Marcon M, Sherman P. Slow-release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small intestinal Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17(2):186–92.
249. Cezard JP, Munck A, Mouterde O, Morali A, Lenaerts C, Lachaux A, et al. Prevention of relapse by mesalazine (Pentasa) in pediatric Crohn's disease: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33(1Pt 1):31–40.
250. 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(3):333–8.
251. Christensen LA, Fallingborg J, Jacobsen BA, Abildgaard K, Rasmussen HH, Rasmussen SN, et al. Bioavailability of 5-aminosalicylic acid from slow release 5-aminosalicylic acid drug and sulfasalazine in normal children. *Dig Dis Sci* 1993;38(10):1831–6.
252. Wiersma H, Escher JC, Dilger K, Trenk D, Benninga MA, van Boxtel CJ, et al. Pharmacokinetics of mesalazine pellets in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(5):626–31.

253. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996;38(4):543–8.
254. Belli DC, Seidman E, Bouthillier L, Weber AM, Roy CC, Pletincx M, et al. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;94(3):603–10.
255. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, Yokoyama H, Takahashi S, Iwabuchi M, et al. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(9):1333–40.
256. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Enteral nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22(1):1–8.
257. Turner D, Shah PS, Steinhart AH, Zlotkin S, Griffiths AM. Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): a systematic review and meta-analyses. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(1):336–45.
258. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, Bar-Meir S, D'Haens G, Bradette M, et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2008;299(14):1690–7.
259. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4: Cd004826.
260. Renna S, Camma C, Modesto I, Cabibbo G, Scimeca D, Civitavecchia G, et al. Meta-analysis of the placebo rates of clinical relapse and severe endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135(5):1500–9.
261. Blum E, Katz JA. Postoperative therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(3):463–72.
262. Pascua M, Su C, Lewis JD, Brensinger C, Lichtenstein GR. Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(5):545–56.
263. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4: Cd006873.
264. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104(8):2089–96.
265. Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1: Cd008414.
266. Regueiro M, El-Hachem S, Kip KE, Schraut W, Baidoo L, Watson A, et al. Postoperative infliximab is not associated with an increase in adverse events in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2011;56(12):3610–5.

267. De Cruz PKM, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany S, Gorelik A, Liew D, et al. Optimising post-operative Crohn's disease management: best drug therapy alone versus colonoscopic monitoring with treatment step-up. the POCER study. *Gastroenterology* 2013;144(5):S164.
268. Doherty GA, Bennett GC, Cheifetz AS, Moss AC. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for postoperative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(8):802–9.
269. Yamamoto T. Prevention of recurrence after surgery for Crohn's disease: efficacy of infliximab. *World J Gastroenterol* 2010;16(43):5405.
270. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, et al. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010;105(8):1893–900.
271. Froslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133(2):412–22.
272. Kim PS, Zlatanic J, Korelitz BI, Gleim GW. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):3254–7.
273. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996;347(8996):215–9.
274. Mantzaris GJ, Roussos A, Christidou A, Koilakou S, Kalantzis CN, Petraki K, et al. The long-term efficacy of azathioprine does not wane after four years of continuous treatment in patients with steroid-dependent luminal Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2007;1(1):28–34.
275. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(1):80–5.
276. Clarke K, Regueiro M. Stopping immunomodulators and biologics in inflammatory bowel disease patients in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(1):174–9.
277. Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(4):693–7.
278. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, Leccese P, Nigro A, Palazzi C. Can we reduce the dosage of biologics in spondyloarthritis? *Autoimmun Rev* 2013;12(7):691–3.
279. Oussalah A, Chevaux JB, Fay R, Sandborn WJ, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Predictors of infliximab failure after azathioprine withdrawal in Crohn's disease treated with combination therapy. *Am J Gastroenterol* 2010;105(5):1142–9.

280. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012;142(1):63–70 [e5;quiz e31].

281. Waugh AW, Garg S, Matic K, Gramlich L, Wong C, Sadowski DC, et al. Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(9): 1129–34.

Հ ա վ ե լ վ ա ծ 1.

Օ ք ա Ֆ ն ր դ ի Ա պ ա գ ու ց ո ղ ա կ ա ն ք ժ շ կ ու թ յ ա ն  
կ ե ն տ ր ո ն ի 2011թ . ա պ ա գ ու յ ց ն ե ր ի դ ա ս ա կ ա ր գ ու մ

Հ ա ր ց ա ն ք ու մ	Ք ա յ լ 1 Մ ա կ ա ր դ ա կ 1	Ք ա յ լ 2 Մ ա կ ա ր դ ա կ 2	Ք ա յ լ 3 Մ ա կ ա ր դ ա կ 3	Ք ա յ լ 4 Մ ա կ ա ր դ ա կ 4	Ք ա յ լ 5 Մ ա կ ա ր դ ա կ 5
Ո ր ք ա ն հ ա ճ ա խ է հ ա ն դ ի պ ն ու մ խ ն դ ի ր ք	Պ ա տ ա հ ա կ ա ն ք ա շ խ մ ա մ ք տ ե դ ա յ ի ն հ ա ր ց ու մ ն ե ր	Պ ա տ ա հ ա կ ա ն ք ա շ խ մ ա մ ք տ ե դ ա յ ի ն հ ա ր ց ու մ ն ե ր ի հ ա մ կ ա ր գ վ ա ծ ա մ փ ո փ ո ւ մ ն ե ր , ո ր ո ն ք թ ու յ լ ե ն տ ա լ ի ս կ ա տ ա ր է լ տ ե դ ա յ ն ա գ ու մ ն ե ր	Ո չ պ ա տ ա հ ա կ ա ն ք ա շ խ մ ա մ ա ք տ ե դ ա յ ի ն հ ա ր ց ու մ ն ե ր	Դ ե պ ք ե ր ի 2 ա ր ք ե ր	Բ ա գ ա կ ա յ ու մ է
Ա ր դ յ ո ք ու ու յ ն ա խ տ ո ր ո շ ի չ կ ա մ մ ո ն ի տ ո ր ի գ ա յ ի ն թ է ս տ ք ճ շ գ ր ի տ է (Ա խ տ ո ր ո շ ու մ )	<b>Cross-sectional</b> հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր ի հ ա մ ա կ ա ր գ վ ա ծ ա մ փ ո փ ու մ ն ե ր կ ու յ ր մ ե թ ո դ ի ն հ դ ու մ ն ե ր ի ս տ ա ն դ ա ր տ ն ե ր ի	Ա ն հ ա տ ա կ ա ն <b>Cross-</b> <b>sectional</b> հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ո ւ ն ն ե ր կ ու յ ր մ ե թ ո դ ի ն հ դ ու մ ն ե ր ի ս տ ա ն դ ա	Ո չ հ ա ջ ո ր դ ա կ ա ն կ ա մ ա ո ա ն ց հ դ ու մ ն ե ր ի ս տ ա ն դ ա ր տ ն ե ր ի կ ի ր ա ո մ ա ն հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր	Դ ե պ ք - ս տ ու գ ի չ փ ո ր ձ ա ր կ ն ու ն ե ր կ ա մ «ց ա ծ ր ո ր ա կ կ ա մ ո չ ա ն կ ա խ հ դ ու մ ն ե ր ի ս տ ա ն դ ա ր	Մ ե խ ա ն ի գ մ ն ե ր ի վ ր ա հ ի մ ն վ ա ծ դ ա տ ո դ ո ւ թ յ ու ն ն ե ր

	կ ի ր ա ն մ ա մ ք	ը տ ն ե ր ի կ ի ր ա ն մ ա մ ք		տ ն ե ր »	
Ի ն չ կ պատահ ի ե թ ե տվյալ բն ժն լ մ ը չ կ ի ր ա ն վ ի (Կան խատե ս ու լ մ )	<b>Inception</b> հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր ի հ ա մ ա կ ա ր գ վ ա ծ ա մ փ ո փ ու մ ն ե ր	<b>Inception</b> կ ո հ ո ր տ ա յ ի ն հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր	Կ ո հ ո ր տ ա յ ի ն հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն կ ա մ Պ Բ Վ Փ-ի ս տ ու լ գ ի չ խ ու մ ք	Դ ե պ ք ե ր ի շ ա ր ք ե ր կ ա մ դ ե պ ք - ս տ ու լ գ ի չ հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր , գ ա ծ ր ո ր ա կ կ ո հ ո ր տ ա յ ի ն կ ա ն խ ա տ ե ս ու լ մ ա յ ի ն հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն	Բ ա գ ա կ ա յ ու մ է
Ա ր դ յ ո ն ք տվյալ մ ի ջ ա մ տ ու թ յ ու ն ը օ գ տ ա կ ա ր է (Բ ու ժ մ ա ն ա ո ա վ ե լ ու թ յ ու ն ն ե ր )	Պ Բ Վ Փ-ը ի հ ա մ ա կ ա ր գ վ ա ծ ա մ փ ո փ ու մ	Պ Բ Վ Փ կ ա մ գ գ ա լ ի /ա գ դ ե ց ի կ ա ր դ յ ու ն ք ն ե ր ո վ դ ի տ ո ր դ ա կ ա ն փ ո ր ձ ա ր կ ու մ	Ո չ պ ա տ ա հ ա կ ա ն բ ա շ խ մ ա մ ք , կ ո հ ո ր տ ա յ ի ն վ ե ր ա հ ս կ վ ո դ փ ո ր ձ ա ր կ ու մ հ ե տ ա գ ա վ ե ր ա հ ս կ մ ա մ ք	Դ ե պ ք ե ր ի շ ա ր ք ե ր կ ա մ դ ե պ ք - ս տ ու լ գ ի չ հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր , պ ա տ մ ա կ ա ն ս տ ու լ գ ի չ խ մ ք ե ր ո վ վ ե ր ա հ ս կ վ ո դ հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր	Մ ե խ ա ն ի գ մ ն ե ր ի վ ր ա հ ի մ ն վ ա ծ դ ա տ ո դ ու թ յ ու ն ն ե ր
Ո ր ո ն ք ե ն հ ա ճ ա խ ա կ ի հ ա ն դ ի պ ո դ ք ա ր դ ու թ յ ու ն ն ե ր ը կ ա մ կ ո դ մ ն ա կ ի ա գ դ ե ց ու թ յ ու ն ն ե ր ը (Բ ու ժ մ ա ն վ ն ա ս ն ե ր )	Պ Բ Վ Փ-ը ի հ ա մ ա կ ա ր գ վ ա ծ ա մ փ ո փ ու մ , դ ե պ ք - ս տ ու լ գ ի չ հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր ի հ ա մ ա կ ա ր գ վ ա ծ ա մ փ ո փ ու մ , <b>off-1 trial</b> , ո ր տ ե դ ն ե ր գ ր ա վ վ ա ծ է տվյալ հ ա ր գ ա դ ր ու մ ո վ պ ա ց ի ե ն տ ը , ա գ դ ե ց ի կ ա ր դ յ ու ն ք ն ե ր ո վ դ ի տ ո ր դ ա կ ա ն փ ո ր ձ ա ր կ ու մ	Ա ն հ ա տ ա կ ա ն Պ Բ Վ Փ կ ա մ Բ ա գ ա ո ի կ ա գ դ ե ց ի կ ա ր դ յ ու ն ք ն ե ր ո վ դ ի տ ո ր դ ա կ ա ն հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն	Ո չ պ ա տ ա հ ա կ ա ն բ ա շ խ մ ա մ ք , կ ո հ ո ր տ ա յ ի ն վ ե ր ա հ ս կ վ ո դ հ ե տ ա գ ա վ ե ր ա հ ս կ մ ա մ ք հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն հ ա վ ա ն ա կ ա ն ա ն ք ա ր ե ն պ ա ս տ ե լ ք ե ր ի Բ ա գ ա ո մ ա ն հ ա մ ա ր ա ն հ ր ա ժ ե շ տ ք ա ն ա կ ն ե ր ո վ : Ե ր կ ա ր ա ժ ա մ կ ե տ	Դ ե պ ք ե ր ի շ ա ր ք ե ր կ ա մ դ ե պ ք - ս տ ու լ գ ի չ հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր , պ ա տ մ ա կ ա ն ս տ ու լ գ ի չ խ մ ք ե ր ո վ վ ե ր ա հ ս կ վ ո դ հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր	Մ ե խ ա ն ի գ մ ն ե ր ի վ ր ա հ ի մ ն վ ա ծ դ ա տ ո դ ու թ յ ու ն ն ե ր

<p>Ուր ան ք          Են          հազվադեպ          հանդիպ          նդ          Բարդու          թյունն          Երբ կամ          կողմնա          կի          ազդեց          Լթյուն          ներք          (Բն ժմա          ն          վնասն          Բ)</p>	<p>ՊԲՎՓ-ը          համակարգ          ծամփոփ          ւմ</p>	<p>ՊԲՎՓ          կամ          Բացառ          կ          ազդեց          կ          արդյուն          նքներ          վ          դիտորդ          ալան          հետազ          տն թյ          ւն</p>	<p>վնասն          քիքու          Ելն          համար          հարկավ          Բավալան          փերկար          վերահս          ն          տնդն          Լթյ          ւն</p>		
<p>Արդյուն          քայլ          վաղ          ախտոր          շման          թետա          արժեք          վոր          (Մշտատ          դարկ          ւմ)</p>	<p>ՊԲՎՓ-ը          համակարգ          ծամփոփ          ւմ</p>	<p>ՊԲՎՓ</p>	<p>Ոչ          պատահ          Բաշխ          կնհո          վերահս          դհետա          վերահս          մբ          հետազ          թյն</p>	<p>Դեպք          2արք          կամ          դեպք -          ստնգ          հետազ          նլթյ          ներ,          պատմ          ն          ստնգ          խմբ          վ          վերահս          վոր          հետազ          նլթյ</p>	<p>Մեխան          զմն          վրա          հիմն          ծ          դատ          Լթյ          ներ</p>

**Հ ապավ ու մ ն ե ր**

ՊԲՎՓ՝ պատահական բաշխում վերահսկվող  
 փորձարկումներ

**Գրական 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>