

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

THERAPY

Абдукаххор Вахидович ФАЗЫЛОВ
Азиз Юлдашевич ИБРАГИМОВ
Махаммаджон Ахмедович АХМЕДОВ
Магдия Гафуровна МАКСУДОВА
Фарида Рустамовна КУРБАНОВА

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников
при МЗ РУз, Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

For citation: A.V. Fazilov, A.Y. Ibragimov, M.A. Akhmedov, M.G. Maksudova, F.R. Kurbanova
WAYS TO INCREASE THE EFFICIENCY OF COMBINED THERAPY IN CHRONIC
INFLAMMATORY DISEASES OF THE BOWELS Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol.
6, issue 3, pp. 126-133

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-3-19>

АННОТАЦИЯ

Изучить эффективность комбинированных противовоспалительных препаратов у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника путём применения препаратов 5-АСК – салофальк, антибиотика с коротким курсом альфа-нормикс и пробиотика ирид Б+Л у больных с язвенным колитом и болезнью Крона. Для определения противовоспалительной эффективности, одновременно с клиникой в динамике были применены лабораторно-инструментальные показатели.

Ключевые слова: Воспалительные болезни кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, диагностика, лечение.

Abdukakhkhar Vakhidovich FAZILOV
Aziz Yuldashevich IBRAGIMOV
Makhamadjon Akhmedovich AKHMEDOV
Magdiya Gafurovna MAKSUDOVA
Farida Rustamovna KURBANOVA

Center of the development of professional qualifications of
medical personnel, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

WAYS TO INCREASE THE EFFICIENCY OF COMBINED THERAPY IN CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE BOWELS

ANNOTATION

Researching of the effectiveness of the combined application of medicines for patients with chronic inflammatory bowel disease were exemplified by the administration of 5-ASK salofalk, antibiotics with a short course of Alfa-normic and probiotic IRID BtL – in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. To determine the anti inflammatory efficacy, along with clinical evaluation, the results of laboratory–instrumental methods of oligonosis were applied.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, diagnostic, treatment.

Абдукаххор Вахидович ФАЗЫЛОВ
Азиз Юлдашевич ИБРАГИМОВ
Махамаджон Ахмедович АХМЕДОВ
Магдия Гафуровна МАКСУДОВА
Фарида Рустамовна КУРБАНОВА

Тиббиёт ходиларини касбий малакасини ривожлантириш маркази,
Тошкент Тиббиёт академияси, Тошкент, Ўзбекистон.

СУРУНКАЛИ ИЧАК ЯЛЛИҒЛАНИШ КАСАЛЛИКЛАРИДА КОМБИНАЦИЯ УСУЛИНИ ҚЎЛЛАБ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ САМАРАДОРЛИГИНИ ОШИРИШ

АННОТАЦИЯ

Ишнинг мақсади сурункали йўғон ичак яллиғланиш касалликлари бор бўлган беморларда, яллиғланишга қарши долри воситаларидан бўлган 5-АСК дан – салофальк, антибиотиклардан қисқа курс билан альфа-нормикс ва пробиотиклардан ирид Б+Л ни биргаликда қўллаш орқали даволаш самарадорлигини ошириш ҳақида намоён этилган. Буни эса клиника ва лаборатор-инструментал текшириш орқали самарадолиги динамикада назорат қилиб борилган.

Калитли сўзлар: сурункали ичак яллиғланиш касаллиги, ярали колит, Крон касаллиги, диагностика, даволаш.

Введение. Как известно, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) относятся к заболеваниям, причины которых являются аутоиммунными заболеваниями, при наличии генетической предрасположенности организма и воздействии одного или нескольких триггерных факторов запускается каскад механизмов, направленных против собственных антигенов. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 13, 23, 26, 27)

Неослабевающий интерес к проблеме ВЗК вызван как медицинскими, так и социальными проблемами. Лечебная тактика их особенно при осложненных формах является сложным вопросом для терапевтов, гастроэнтерологов-колопроктологов и хирургов. (6, 7, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 38, 40)

В последние годы отмечаются увеличение частоты случаев ВЗК, так ЯК и БК и нередко регистрируются атипичные их течения. (18,20) Они обычно чаще распространены в Европе более 2,5 млн. человек и Северной Америке более 1,5 (5, 26, 27, 40, 41) млн. чем в других государствах. (4, 8, 9, 25)

Многие авторы (1, 5, 7, 9, 10, 12, 21, 22) отмечают рост частоты встречаемости заболевания во всем мире, как глобальной проблемы. Ситуация усугубляется тем, что этиология ВЗК остаётся как неизвестной, а патогенез изучен не до конца. (1, 5, 20, 25, 26, 33, 34, 40) Заболевание преобладает среди лиц молодого, трудоспособного возраста и склонность их к хронизации, – что отмечает к ухудшению качества жизни больных и способствует высокой потребности в стационарном лечении. (1, 9, 21, 25, 28, 30, 35, 36)

Противовоспалительные методы лечения больных с ВЗК имеют различные влияния на клинические исходы и прогрессирование заболевания с рецидивирующим течением. (5, 12)

Ряд работ (2, 11, 12) демонстрируют, что высокое потребление пищевых волокон (фруктов и овощей) обладает протективным действием от ЯК и БК, а при активной стадии рекомендуется уменьшить количество клетчатки в пище и при переносимости продолжать приема молочных продуктов. (9, 47)

В клинической картине ВЗК до 50% пациентов имеют по крайней мере одно внекишечное проявление (ВКП), (5, 8, 9, 10, 12, 33, 34, 35, 36, 37) которое может как самостоятельно, так и опосредованно представить активность и его осложненное течение – поражение скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой, гепатобиллиарной системы, глаз, кожи и т.д. (9, 18, 19, 20, 25, 29) и вероятность развития возрастает с увеличением длительности анамнеза заболевания (18, 20) ВКП чем ЯК, более характерны для БК, большинство ВКП связаны с активностью заболевания, а также у больных с одновременно имеющимися ВКП. (1, 6, 15, 16, 17, 20)

Долгосрочная монотерапия месалазином доступна при отсутствии признаков прогрессирования в ходе постоянного строгого контроля активности заболевания. (7) По рекомендациям Европейского общества по изучению БК и ЯК (ЕССО) для индукции ремиссии в зависимости от степени тяжести и локализации ВБК использовались препараты 5-АСК или системные стероиды в комбинации с азатиоприном (6, 9, 14, 25, 32, 38, 42, 48, 49) и далее с поддерживающей терапией основывался на эффективности препаратов в фазе индукции ремиссии. При недостаточности эффективности лечения усиливались и иммуносупрессоры или препараты блокатора фактора некроза опухоли (ФНО-а). (6, 7, 25, 30, 38, 40)

ФНО-а как противовоспалительному цитокину приписывается одна из ключевых ролей в развитии воспалительного процесса при ВЗК и так лечение ингибиторами ФНО-а (инфликсимаб) привело к впечатляющим результатам, Инфликсимаб используется как «терапия спасения» при ВЗК рефрактерном к кортикостероидам. (6, 7, 12, 30, 31, 32, 40, 44, 45, 46, 48)

Цель исследования: изучить сравнительный анализ-оценку противовоспалительной эффективности лечения ВЗК, путем применения комбинированной медикаментозной терапии.

Материал и методы: в настоящее исследование было включено 128 больных, находившихся на стационарном лечении в колопроктологическом отделении 1-РКБ с 2019 по 2020 гг. по поводу ВЗК: ЯК и БК больные в возрасте от 18 до 57 лет, средний возраст составил 36,1 лет с подтвержденным клиническим диагнозом ВЗК, с ЯК – 89 и с БК – 39 больных легкой и средней степени тяжести. Средняя продолжительность стационарного лечения составила у больных с ЯК – 12 дней и 16 дней у больных с БК. Мужчин было 77 (60,16%), женщин – 51 (39,84%).

Для установления клинического диагноза ЯК и БК всех поступивших больных, основывались на данные анамнеза, результатах физикального обследования, а также лабораторно инструментальные методы исследований: общий анализ крови, общий анализ кала с бактериологическим посевом; биохимические анализы крови: общий белок и её фракции, С-реактивный белок, а также инструментальных исследованиях: эндоскопических, рентгенологических, ЭФГДС и ультразвуковых исследований желудочно-кишечного тракта. При необходимости применялись и другие: виртуальная колоноскопия, компьютерная томография, а также и другие - для установления окончательного клинического диагноза. (18, 20, 22, 23)

Приоритетным методом диагностики является колоноскопическое исследование толстой кишки, и оно дает возможность эндоскопически не только поставить клинический диагноз, но и визуально установить протяженность и глубину поражения, оценить степень активности воспаления в слизистой оболочке толстой кишки и при необходимости гистологического исследования биоптатов – для исключения других патологических состояний. (12, 14, 22)

В исследование не включались больные с крайне тяжелым и тяжелым состоянием угрожающие жизни больных профузным кровотечением, перфорацией толстой кишки, осложненной токсической дилатацией, стриктура кишки на протяжении, малигнизацией,

псевдополипозом, развитием внекишечными осложнениями, неэффективностью консервативной терапии, прогрессирующим заболеванием и другие.

У больных с осложненной формой ВЗК решение вопроса о медикаментозной терапии принимали путём взаимодействия консультации гастроэнтеролога и колопроктолога после всестороннего обсуждения показаний к хирургическому лечению. (4, 6, 12, 15, 22, 26, 38, 40) С учетом поставленной задачи все обследованные больные были разделены на 2 группы: 1 группа - больные с ВЗК - которые в составе комплексного лечения принимали препараты: салофальк 0,5 гр от 3 до 6 грамм в сутки, антибиотик альфа-нормикс 200 мг до 600 мг с коротким курсом лечения, а также пробиотик ирид В+Л по 1 пакету 3 раза в день до еды. Вторая группа контрольная - 30 больных которые получали комплексное медикаментозное лечение - не принимали вышеуказанные препараты, а принимали их аналоги.

Все поступившие больные с ВЗК: ЯК и БК было проведено комплексное медикаментозное лечение, в зависимости от степени тяжести - базисную терапию с применением 5-АСК, антибиотика, кортикостероиды, теопурины, иммуносупрессоры, пробиотики, биологические препараты, общеукрепляющие и другие группы лекарственных препаратов.

Обследованные больные были разделены по степени тяжести, длительности течения заболевания и протяженности поражения толстой кишки. Анализ полученных данных показал, что при ЯК легкое течение наблюдалось у 21 (23,59%) больных, среднее тяжелое у 68 (76,40%) из 89 больных. А, тогда как при БК легкое течение наблюдалось - у 9 (23,8%) и среднее тяжелое - у 30 (76,9%) из 39 больных.

Анализ по протяженности поражения толстого отдела кишечника выявил: при ЯК у 28 (31,90%) больных дистальное поражение, левостороннее поражение у 35 (39,32%), субтотальное - у 17 (19,1%) и тотальное поражение - у 9 (10,11%) что согласуется с данными авторов. (7) Тогда как при БК у 10 (25,64%) диагностировано левостороннее, у 18 (46,15%) субтотальное, у 2 (5,1%) тотальное и у 9 (25,0%) сегментарное поражение.

У больных по длительности течения особенно при дистальной форме заболевания ВЗК: ЯК и БК в анамнезе до 5 летней давности соответственно составило 46 из 89 и 22 из 39, до 10 летней давности 30 и 11, а более 10 летней давности течения 13 и 6.

После однократного курса лечения у больных с легкой формой заболевания эффективность консервативной терапии ЯК и БК составило соответственно до 5 летней давности у 44 (95,65%) из 46 больных и у 20 (90,9%) из 22, при длительности от 5 до 10 летней давности из 30 у 27 (90,0%) и из 11 у 9 (81,8%), а тогда как более 10 летней давности эффективность лечения составила из 13 у 9 (69,2%) и из 6 у 3 (50,0%) случаев.

Вышеуказанный параллелизм указывает, что длительно протекающие воспалительно-язвенные процессы, по всей вероятности, связаны со снижением комплексаторно-приспособительного механизма в организме больных и её резистентности макро и микроорганизмы, а с последующим она приводит к усугублению деструктивных изменений в толстом отделе кишечника.

А при неэффективности медикаментозной терапии больным проводили повторный курс с соответствующей коррекцией комплексной медикаментозной терапии.

Следует отметить, что у больных с легкой и средней степенью тяжести формой течения заболевания по сравнению с тяжелой формой язвенного процесса, во всех случаях раньше наблюдалось стихание воспалительного процесса толстого отдела кишечника – то есть раньше попадали в стадию ремиссии толстого отдела кишечника.

Ректоромоноскопия, сигмоидоскопия, особенно колоноскопия то есть эндоскопически позволяют осмотреть слизистую оболочку толстой кишки и часть терминального отдела тонкой кишки, и определить характер и степень морфологических изменений выявить эрозии и язвы. При необходимости проводили биопсию для гистоморфологического исследования из слизистой оболочки кишечника.

При колоноскопическом исследовании в зависимости от активности воспалительного процесса ЯК было отмечено: отек слизистой оболочки, наличие сосудистого рисунка,

контактная кровоточивость с гноевидной слизью, зернистость, поверхностные язвы, эрозии иногда псевдо и полипы, свободного крови и гноя в полости кишечника. А при БК отмечены симптомы сужения просвета кишки, звездчатой формы, по цвету слизистой оболочки в области поражения (насыщенно красный) с гладкой слизистой поверхностью, по характеру изменений – глубокие продольные трещины и наличие циркулярных язв с четкими краями.

При ВЗК в зависимости от активности распространения воспалительно язвенного процесса происходят мальабсорции, интоксикации и потери жидкости, белков, электролитов, витаминов и другие факторы которые приводят к расстройству обменных процессов организма больных. Поэтому при проведении медикаментозной терапии мы учитывали мероприятия по их коррекции диспротеинемии, устранить метаболические расстройства, коррекции водно-электролитного баланса, проведение антибактериальной терапии и т.д.

У обследованных групп больных по ходу применения комплексной медикаментозной терапии, в основной группе, клинические симптомы: понос - кашеобразный стул с примесью крови, гноя и слизи с тенезмом; боли в области живота, лихорадка, снижение аппетита, а также, со стороны лабораторного показателя: общий анализ крови при поступлении больных в зависимости от активности и распространенности воспалительно-язвенного процесса были отмечены умеренный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ с гипохромной анемией, положительная реакция на С - реактивный белок.

В дальнейшем, динамика после применения комплексной медикаментозной терапии, вышеуказанные показатели сравнительно раньше нормализовались, что позволяет судить об эффективности медикаментозной терапии при ВБК.

Применение в качестве базисной терапии в легкой и средней степени тяжести при лечении ВЗК препаратами салофалька в сочетании альфа нормикса и пробиотика ирид В+Л дает возможность получить в большинстве до 96% случаев положительные результаты, при ЯК легкой и средней степени тяжести соответственно 21 (88,9%) и 66 (97%), а тогда как при БК – 8 (88,9%) и 28 (93,3%).

Контрольная группа больных, которые получали аналоги этих групп препаратов эта цифра достигла до 90 из 30.

Полученные результаты показали, что эффективность консервативного лечения ЯК и БК напрямую зависит от тяжести клинического течения. Комплексное медикаментозное лечение больных с легкой и среднетяжелой формой течения во всех случаях дало положительный эффект, но у больных с тяжелым течением существенного ожидаемого улучшения не было. При этом отмечается корреляционная связь между эффективностью консервативной терапии и тяжестью течения заболевания. Применение патогенетически обоснованного медикаментозного лечения обеспечило оптимальный лечебный эффект.

После проведенного курса комплексного лечения в обеих группах больных были достигнуты достоверные сдвиги в сторону улучшения, а также в данных лабораторно-инструментальных показателей: общий анализ крови, по данным эндоскопического метода исследования воспалительного язвенного процесса в слизистой оболочке.

Длительность медикаментозной терапии и подбор дозы проводилось в зависимости от степени тяжести, клинической картины заболевания и переносимости лекарственных препаратов, и естественно от индивидуальной особенности больных. При необходимости проводимое лечение дополнялось с включением и других групп препаратов.

Выводы: Своевременная, ранняя диагностика, адекватная медицинская коррекция и разносторонний подход к проблеме ВЗК является актуальной проблемой, а также требованием мирового медицинского сообщества по вопросам их терапии и реабилитации.

Долгосрочная мототерапия препаратами 5-АСК допустима при отсутствии признаков прогрессирования в ходе постоянного строгого контроля активности воспалительного процесса заболевания.

При проведенном нами исследовании показана высокая эффективность комбинированной медикаментозной терапии салофалька с коротким курсом альфа-пормикса и пробиотика ирид В+Л, которая является достаточно эффективной противовоспалительной

схемой лечения.

При применении данной группы препаратов, по сравнению с контрольной группой быстрее купируются основные клинические симптомы воспалительных заболеваний толстого отдела кишечника, а также была отмечена значительная положительная динамика со стороны лабораторно-инструментальных показателей, в том числе и эндоскопических исследований слизистой оболочки кишечника.

Список использованной литературы:

1. Садыгова Г.Г. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: артропатии и артриты. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2016, №6, с. 101-106
2. Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Совалкин В.И. и соавторы. Влияние алиментарного фактора на развитие язвенного колита. Журнал экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2019, №2, с. 24-27.
3. Бабаева Г.Г., Бабаев З.М. Новый подход к оценке клинического состояния больных с язвенным колитом и болезнью Крона. Журнал экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2019, №2, с. 19-23.
4. Третьякова Д.И., Булатова И.А., Щекотова И.П., с соавторами. Влияние полиморфизма гена васкулоэндотелиального фактора роста VEGFA-634 G/C (25 2010963) на прогрессирование язвенного колита. Журнал экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2019, №8, с 78-8.
5. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко О.А. с соавторами. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2018, №3, стр 54-62.
6. Першко А.М., Гриневиц В.Б., Соловьев И.А. и соавторы. Современные стратегии терапевтического и хирургического лечения болезни Крона, журнал экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2020, №4, стр. 89-96.
7. Шукина О.Б., Кондрашина Э.А., Харитидис А.М. с соавторами. Влияние базисной терапии на клинические исходы болезни Крона. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016, №6, с. 112-119.
8. Хусаинова Г.М., Долгушина А.И., Кузнецова А.С. Характеристика составного синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Журнал экспериментальная и клиническая фармакология, 2020, №6, стр. 95-101.
9. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и соавторы. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита, 2017.
10. Фатеннов О.В., Пирогова Ю.Ю., Пуми М.М., с соавторами. Особенности внекишечных проявлений язвенного колита и болезни Крона. Дневник Казанской медицинской школы, 2019; 3(20).
11. Крюкова О.А., Матышева Н.Н., Дрыгин А.Н., с соавторами. Использование индивидуально подобранной гипоаллергенной диеты в лечении больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Журнал экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2019, №2, с. 28-36
12. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. Воспалительная болезнь кишечника, авг. 2015 (WGO, World Gastroenterology Organization)
13. Маев И.В., Андреев д.н., Дычева Д.Т. Болезнь Крона этиопатогенез, диагностика и консервативная терапия. Пособие для врачей. Москва, Прима Прим, 2016, 67 стр.

14. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. 2013, URL: <http://www.gnstro.ru/userfiles/RecomBK.pdf>
15. Molodecky A., Soon J.S., Rabi D.M. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic Gastroenterology review. 2012; 142(1); 46-54; e 42; quiz e 30.
16. Burisch J.; Pedersen N., Cukowic – Cavka S et al. East – West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO – Epi Com inception cohort. Gut 2014; 63 (4); 588-97.
17. De Cruz P., Kamm M.A., Hamilton A.L., et al. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn’s disease recurrence in high risk patients – a POCER study analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 42 (7); 867-79.
18. The first European evidence-based consensus on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. J.Crohn’s and Colitis 2016; 10 (3): 239-50.
19. Words Gastroenterology Organization, 2015; 42.
20. Vavricka S.R., Rogler G., Gantenbein C., et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Inflamm Bowel Dis 2015; 21 (8): 1794-800.
21. Ng S.C., Shi H.Y., Kaplan G.G. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet.2018 Dec 23; 390 (10114): 2769-2778.doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
22. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn’s Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis (2017) 11(1): 3-25.DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>.
23. Edward L., Barnes et al. New Biomarkers for diagnosing Inflammatory Bowel Disease and Assessing Treatment Outcomes. Inflamm Bowel Dis. 2016 Dec; 22(12): 2956-2965.doi: 10.1097/MIB.0000000000000903.
24. Babayeva G.H., Samedova T.A., Babayeva Z.M. et al. O roli defisita vitamina D pri nektorix patologicheskix sostoyaniyax. [About some vitamin D deficiencies in certain pathological conditions]. Saglamliq. 2018, no. 2, pp. 22-32. (In Russ).
25. White J.R., Phillips F., Monaghan T., et al. Novel Oral-targeted Therapies in Inflammatory Bowel Disease. Aliment Pharmacol. Ther. 2018, no. 47(12). pp. 1610-1622.
26. Wintjens D.S., Bogic R.M., et al. Incidence and classification of Postcolonoscopy Colorectal Cancers in Inflammatory Bowel Disease. A Dutch Population based Cohrt study, Crobtis Colitis, 2018, p.34.
27. Chassaing B, Koren O., Goodrich J.K., et al. Dietary imuls fiers impact the mouse got microbiota promoting colit and metabolic syndrome. Nature, 2015, vol. 519, pp. 92-96.
28. Dibley L., Czubor-Dochan W., et al. Patient decision making about Emergency and Planned Stoma Surgery for IBD: A qualitive Exploration of patient and clinician Perspectives. Inflammatory Bowel Diseases. 2018, no. 24(2), pp.235-246
29. Gajerdran M., Loganathan P., et al. A comprehensive review and update on Crogh’s disease. Dis Mon. 2018, pp. 20-57
30. Khanna R., Bressler B., Levesque B.G. Early combined imunnosupression for the management of Crohn disease (REACE), a cluster randomized controlled that Lancet 2015, vol. 386, pp. 1825-1834
31. Eberhardson M., Ludvigsson J.F., Soderling J.K., et al. Anti TNF treatment in Crohn’s disease and risk of bowel resection – a population based cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2017, no. 46, pp. 589-598.
32. Kotzer P.G., Magro D.O., et al. Long time from diagnosis to surgery may increase postoperative complication rates in elective CD intestinal resections: an observational study. Gastroenterol Research and Practice, 2018, pp. 1435-1443.

33. Karreman M.C., Luime J.I., Hazes J.M.W., et al. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease a systematic review and meta-analysis. *J. Crohn's Colitis* 2017; 11:631-642.
34. Yavricka S.R., Schoepfer A., Scharl M. et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug; 21(8): 1982-92.
35. Yamamoto-Furusho J.K., Sarmiento-Aguilar A. Joint involvement in Mexican patients with ulcerative colitis: a hospital-based retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2018, Mar; 37(3): 677-682. doi: 10.1007/s10067-017-3834-z.
36. Hiller A., Biedermann L., Fournier N., et al. The appearance of joint manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *PLoS One*. 2019 Apr. 30;14(4): e0211554. doi: 10.1371/journal.pone.0211554.
37. Varkas G., Ribbens E., Louis E., et al. Expert consensus: practical algorithms for management of inflammatory bowel disease patients presenting with back pain or peripheral arthropathies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 00:1-10, <https://doi.org/10.1111/apt.15519>.
38. Moran G.W., Dubeau M.F., Kaplan G.G., et al. Alberta inflammatory bowel disease consortium. Phenotypic features of Crohn's disease associated with failure of medical treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(3): 434-42.
39. CINDI dietary guide, Copenhagen, WHD Regional office for Europe, 2003-42p. (document EUR/0015018028, E 70041R).
40. De Cruz P., Kamm M.A., Hamilton A.L., et al. Efficacy of thiopurines and adalimumab and preventing Crohn's disease recurrence in high risk patients – a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(7): 867-79.
41. Burisch J., Pedersen N., Cukovich-Cavka S., et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014; 63(4): 588-97.
42. Dignass A, Van Assche G, Zinsay J.O. et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease; Current management. *J. Crohn's colitis* 2010; 4 (1); 28-62.
43. Third European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management Ulcerative Colitis, Paru ½ *J. Crohn's Colitis* jxx 008. Dot: <https://doi.org/101093/ecco-jcc/jxx008>
44. Carbonnel F, Colombel J.F., Filippi J. et al. 745Methotrexate for corticosteroid-dependent ulcerative colitis: results of a placebo randomized controlled trial (abstract). *Gastroenterology* 2015, 148 (4); S-140.
45. U.S.Food and Drug Administration. FDA Drug Safety review update on reports of hepatosplenic T-Cell lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine (Internet). U.S.Food and Drug Administration. Silver Spring, MD; 2011, Accessed October 20, 2015. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm>
46. Costa J., Magro F., Calderia D., Alarcao J. et al. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19; 2098-110.
47. Li F., Liu X., Wang W. et al. Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis//*Eur J. Gastroenter Hepatol*. – 2015, №27, p.623-633.
48. Chassaing B., Van de Wiele T., De Bodt I. et al. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*, 2017, vol. 66, pp. 1414-1427.
49. Carbonnel F., Colombel J.F., Filippi J. et al. Methotrexate for corticosteroid-dependent ulcerative colitis: results of a placebo randomized controlled trial (abstract). *Gastroenterology* 2015; 148(4): S-140.