

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА БОЛЕЗНИ КРОНА

Щукина О.Б.

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России (ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова); 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41,
Российская Федерация

В обзоре литературы рассмотрен ряд демографических, клинических, лабораторных, генетических, иммуногистохимических, эндоскопических, гистологических и визуализирующих признаков, которые могут быть полезными в клинической практике в качестве предикторов болезни Крона.

Ключевые слова: болезнь Крона, факторы прогноза.

PROGNOSTIC FACTORS IN CROHN'S DISEASE

Shchukina O.B.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya ul., Saint-Petersburg, 191015,
Russian Federation

The paper contains a review of the literature data concerning the demographic, clinical, laboratory, genetic, immunohistochemical, endoscopic, and imaging features with a potential role of prognostic factors for clinical management of patients with Crohn's disease.

Key words: Crohn's disease, prognostic factors.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) – многофакторное гетерогенное заболевание с прогрессирующим течением, характеризующееся хроническим воспалением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. За десятилетний период наблюдения стриктурирующие или пенетрирующие осложнения развиваются у каждого второго пациента с БК, а частота рецидивирования достигает 90% [2].

С появлением терапии, способной приостановить прогрессирование БК, оценка прогноза на ранней стадии приобретает большое значение для разработки плана лечения с учетом степени тяжести заболевания [3, 4, 5, 6, 7, 8]. В проведенных исследованиях предложено множество определений неблагоприятного (прогрессирующего) или тяжелого (инвалидизирующего, осложненного) течения БК, сформулированных на основании особенностей развития болезни в процессе определенного периода наблюдения. При этом оценивалось изменение фенотипа БК, то есть переход воспалительной формы заболевания в стриктурирующую или пенетрирующую форму с развитием соответствующих этим формам осложнений, которые могут способствовать не-

обратимому повреждению ЖКТ. Определялась также потребность в госпитализации, в хирургическом лечении, учитывались отсутствие ответа на терапию, непрерывное или часто рецидивирующее течение, наличие тяжелых внекишечных проявлений, развитие стероидозависимости или стероидорезистентности, необходимость раннего назначения стероидов и иммуносупрессоров, низкое качество жизни и др.

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ И ПРОГНОЗ БОЛЕЗНИ КРОНА

В нескольких источниках литературы содержатся данные, свидетельствующие о наличии связи между гендерными различиями и исходами БК. N. Gupta и соавт. показали повышенный риск хирургических вмешательств у больных БК женского пола в педиатрической практике [9], в то время как в двух других исследованиях фактором риска хирургического лечения [10, 11] и повторного оперативного вмешательства по поводу БК был мужской пол [10]. В ретроспективном популяционном исследовании, в котором приняли участие 1936 па-

циентов с БК, женский пол являлся фактором риска развития послеоперационного рецидива [12]. Однако согласно недавно опубликованным результатам проспективного исследования, охватившего длительное наблюдение 736 пациентов с БК, фактором прогрессирования фенотипа БК с развитием стриктурирующих и пенетрирующих осложнений оказался мужской пол ($p < 0,001$) [8].

ВОЗРАСТ НА МОМЕНТ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА

В двух проспективных исследованиях больных с БК возраст менее 40 лет был назван независимым фактором риска повышения потребности в последующем оперативном вмешательстве [2, 13]. В исследовании L. Beaugerie и соавт. этот возраст авторы сочли независимым фактором риска тяжелого течения БК в последующие 5 лет наблюдения [14]. Протективная прогностическая роль возраста 40 лет и более относительно потребности в оперативном лечении и частоты клинического рецидивирования была продемонстрирована в исследовании F.L. Wolters и соавт. [15]. Однако в ретроспективном популяционном исследовании, включившем 1936 пациентов с БК, авторы связали возраст от 45 до 59 лет с более высоким риском хирургического вмешательства [12]. С результатами этого исследования согласуются данные K.M. Tarrant и соавт., согласно которым, больные БК пожилого возраста на момент установления диагноза скорее всего уже имеют стриктуры [16].

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

P. Munkholm и соавт. в своем исследовании выявили корреляцию частоты рецидивирования БК в первый год с момента установления диагноза и в течение последующих двух лет с таковой в течение следующих пяти лет ($p = 0,00001$) [17]. В свою очередь, авторы двух более поздних исследований связали частоту рецидивирования с развитием пенетрирующих осложнений ($p = 0,0001$) [18] или прогрессированием воспалительной формы БК до пенетрирующей и стриктурирующей формы заболевания [19].

ФЕНОТИП ПРИ ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА КАК ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА

Локализация болезни

Несмотря на то что в исследовании E. Louis и соавт. локализация БК оставалась устойчивым признаком на протяжении длительного периода наблюдения, именно этот фактор является лучшим предиктором, связанным с формой (фенотипом) заболевания: вовлечение подвздошной кишки чаще приводит к формированию стриктурирующей формы БК, а ободочной кишки – пенетрирующей ($p < 0,05$) [20]. В другом исследовании этих же авторов показана прогностическая роль подвздошной локализации БК в формировании стриктурирующей формы заболевания ($p = 0,0009$) [18]. В многолетнем популяционном исследовании выявлено, что локализация БК в тонкой кишке и стриктурирующая форма болезни на момент установления диагноза служат отрицательными прогностическими факторами для хирургического лечения [13]. Независимыми предикторами прогрессирования фенотипа БК от воспалительной до стриктурирующей и/или пенетрирующей формы в исследовании P.L. Lakatos и соавт. были признаны тонкокишечная локализация болезни ($p = 0,001$) и наличие перианальных поражений ($p < 0,001$) [19].

Вовлечение верхнего отдела ЖКТ сопряжено с более частым развитием стриктурирующей и пенетрирующей форм БК ($p < 0,0001$), потребностью в дополнительной госпитализации ($p < 0,0001$), большей частотой хирургических вмешательств ($p < 0,0001$) [21]. По данным F. Magro и соавт., вовлечение верхнего отдела ЖКТ, а также использование стероидов связаны с ранним прогрессированием БК от воспалительного фенотипа до стриктурирующего или пенетрирующего ($p < 0,001$) [8].

G. Hellers и соавт. обнаружили, что неблагоприятным прогностическим признаком проведения колопроктэктомии являлось сочетание поражения БК прямой кишки с перианальными свищами [22]. Наличие перианальной БК и потребность в стероидах при установлении диагноза были независимыми факторами риска последующего инвалидизирующего течения заболевания, которое, по определению авторов, подразумевало любой из следующих

Щукина Оксана Борисовна – канд. мед. наук, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.
Для корреспонденции: Щукина Оксана Борисовна – 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. Тел.: +7 (812) 235 10 93.
E-mail: burmao@gmail.com

Shchukina Oksana Borisovna – PhD, Associate Professor, Department of Gastroenterology and Nutrition, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Correspondence to: Shchukina Oksana Borisovna – 41 Kirochnaya ul., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 235 10 93.
E-mail: burmao@gmail.com

признаков: два или более курса стероидов в год, госпитализацию, прием иммуносупрессоров, хирургическое лечение, формирование стероидозависимости, наличие постоянных симптомов (более 12 месяцев) [14]. В ретроспективном исследовании, включавшем 361 больного БК, независимыми прогностическими факторами тяжелого течения заболевания с развитием клинически значимого необратимого повреждения кишечника были названы наличие перианальных поражений, подвздошно-толстокишечная локализация, стриктурирующая форма заболевания, уменьшение массы тела более чем на 5 кг и потребность в приеме стероидов при постановке диагноза [23]. Наличие перианальной болезни на момент постановки диагноза было связано с переходом к более тяжелым формам БК, в том числе к стриктурирующей [16, 19].

Значение фенотипических признаков БК на момент постановки диагноза в качестве предикторов частоты клинического обострения и потребности в хирургическом лечении показано в многоцентровом исследовании, куда вошли 358 больных БК, находившихся под наблюдением в течение 10 лет [15]. У пациентов с поражением верхнего отдела ЖКТ на момент постановки диагноза был повышенный риск возникновения клинического рецидива, тогда как язвенный колит имел протективное значение для хирургического вмешательства (резекции). Защитную роль локализации БК в толстой кишке в отношении раннего хирургического вмешательства (в течение 3 лет после установления диагноза) показали В.Е. Sands и соавт. в проспективном исследовании, включавшем 345 пациентов. В этой же работе факторами риска, связанными с ранней операцией, были поражение тонкой кишки и потребность в стероидах в течение первых 6 месяцев заболевания [24]. В ретроспективном популяционном исследовании с участием 1936 пациентов с БК риск хирургического вмешательства и послеоперационного рецидивирования был выше при вовлечении любого сегмента тонкой кишки и наличии перианальных свищей на момент постановки диагноза [12]. Результаты недавнего исследования показали, что пациенты с локализацией БК в тощей кишке имеют значительно более высокий риск развития стриктурирующей формы болезни [25]. Указание на аппендэктомия в анамнезе было связано с развитием стриктурирующей формы БК [26].

Курение и прогноз болезни Крона

Согласно данным метаанализа девяти исследований, курение вдвое повышает риск развития БК [27]. Многофакторный анализ результатов исследования, включившего 3000 пациентов с БК, показал,

что у некурящих был меньший временной интервал активной болезни по сравнению с умеренными (1-10 сигарет в день) и заядлыми (более 10 сигарет в день) курильщиками (33% против 38 и 41 соответственно; $p < 0,0001$) [28].

При сравнении фенотипа заболевания у 311 больных БК с длительностью установленного диагноза менее 8 лет было выявлено независимое влияние курения на вероятность развития воспалительной формы заболевания (снижение на 91%), то есть на прогрессирование БК до стриктурирующей или пенетрирующей формы [29].

У курильщиков с БК – по сравнению с некурящими – определялись более высокие риски развития тяжелого течения заболевания (в том числе его стриктурирующей и пенетрирующей форм) и потребности в хирургическом вмешательстве [18]. В проспективном исследовании, включавшем 345 пациентов с БК, курение также было фактором риска раннего хирургического вмешательства [24].

Недавно опубликованные результаты когортного исследования, куда вошли 3224 пациента с БК, свидетельствуют о том, что у курильщиков реже наблюдается БК толстой кишки, чем у некурящих (7,9% против 10,9; $p < 0,05$), но более вероятно перианальная БК (29,5% против 26,2; $p < 0,05$) [30]. Данные этого исследования также показали, что у курильщиков чаще, чем у некурящих больных БК, встречается стриктурирующая форма болезни (22,5 и 19,3% соответственно, $p < 0,05$). Негативная роль курения как фактора риска прогрессирования заболевания от воспалительной до стриктурирующей или пенетрирующей формы была также показана в исследовании I.C. Lawrance и соавт. [31]. Ретроспективное исследование, включавшее 506 больных БК, обнаружило, что у курильщиков по сравнению с некурящими отношение шансов (ОШ) прогрессирования воспалительной формы заболевания в стриктурирующую или пенетрирующую форму БК было 2,02 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,3-3,16) [32].

В некоторых исследованиях, в ходе которых изучали зависимость локализации БК от курения, была показана положительная корреляция курения с локализацией болезни в подвздошной кишке [33, 34], в других была продемонстрирована отрицательная корреляция курения и БК толстой кишки [30, 34, 35], а ряд исследований вообще не показал никакой связи между курением и локализацией заболевания [36, 37, 38]. Авторы систематического обзора по данной теме предположили, что одним из возможных объяснений этому является отсутствие единообразия в определении статуса курения [39]. Они предложили использовать следующие термины: «курильщик в настоящее

время», «бывший курильщик» и «никогда не куривший».

Интересны результаты исследований, показавших влияние курения на потребность в хирургическом вмешательстве у пациентов с БК. Десятилетнее наблюдение, включавшее 174 пациента с БК, показало, что у курильщиков был увеличенный на 29% риск оперативного вмешательства по сравнению с некурящими, особенно выраженный у женщин: ОШ=4,2; 95% ДИ 2,0-4,2 (у мужчин ОШ=1,5; 95% ДИ 0,8-6,0) [40]. В исследовании с участием 182 пациентов, перенесших операцию по поводу БК, курение было независимым фактором риска развития клинического, эндоскопического и хирургического послеоперационных рецидивов (коэффициент риска (КР) 2,0; 95% ДИ 1,2-2,3) [41].

При ретроспективном анализе эндоскопической баллонной дилатации стриктур кишечника, связанных с БК, обнаружено, что курильщики чаще требуют последующего хирургического лечения, чем некурящие: КР 2,5 (95% ДИ 1,14-5,50) [42].

Была продемонстрирована роль курения при ответе на медикаментозную терапию больных БК. Анализ клинических результатов одного из исследований показал, что ответ на эпизодическое применение инфликсимаба был у 73% некурящих и лишь у 22% курильщиков ($p < 0,001$) [43]. Вместе с тем курение не изменило клинический исход у пациентов со свищевой формой БК. Согласно результатам проспективного исследования, проведенного у 74 пациентов с БК, получивших одну инфузию инфликсимаба, ответ на терапию у курильщиков был значительно реже, чем у некурящих (ОШ=0,22; 95% ДИ 0,08-0,41), длительность ответа была значительно больше у некурящих больных БК ($p = 0,003$) [44]. Опрос 1170 пациентов с БК в Испании обнаружил, что курение было независимым предиктором потребности в иммуносупрессорах и биологической терапии для поддержания ремиссии [30].

В связи с отрицательным влиянием курения на развитие заболевания, его прогрессирование и потребность в хирургическом и медикаментозном лечении, отказ от курения представляется полезным для пациентов с БК. В одном из исследований 474 пациента с БК, выкуривавшие более двух сигарет в день, согласились бросить курить, при этом им была оказана поддержка в виде консультативной помощи и никотинзаместительной терапии [45]. На протяжении двух лет наблюдения данные 59 пациентов (12%), отказавшихся от курения в течение по крайней мере одного года (само сообщение об абстиненции подтверждалось анализом котинина в моче), сравнивали с данными того же числа некурящих и курящих

больных БК. Риск обострения болезни, использования стероидов и иммуносупрессоров у тех пациентов, которые прекратили курить, был ниже, чем у тех, кто продолжал курить ($p < 0,001$ для всех трех групп), причем какая-либо разница между бывшими курильщиками и некурящими отсутствовала [45].

Статус курения положительно коррелировал с послеоперационным рецидивом БК, тогда как отказ от курения имел протективный эффект в отношении потребности в повторной операции (КР 0,45; $p = 0,018$) [46]. Наконец, в недавно опубликованном исследовании было показано, что курение служило независимым фактором риска развития БК и способствовало развитию более тяжелого, рефрактерного течения болезни [47].

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ И ПРОГНОЗ БОЛЕЗНИ КРОНА

С-реактивный белок

Во многих исследованиях С-реактивный белок (СРБ) рассматривается в основном в целях диагностики БК и контроля активности заболевания, а также для прогноза рецидива или ответа на терапию [48, 49, 50].

В исследовании Y. Consigny и соавт. с целью верификации прогностической роли биологических маркеров воспаления каждые 6 недель оценивался уровень лабораторных параметров у пациентов с индуцированной клинической ремиссией БК [51]. Рецидив возник у 38 из 71 пациента, при этом с помощью многофакторного анализа были выбраны два маркера, прогнозирувавшие рецидив: уровень СРБ более 20 мг/л и скорость оседания эритроцитов более 15 мм/ч. Была получена бинарная биологическая прогностическая оценка: негативная – когда оба показателя были ниже этих пределов, и позитивная – когда они были выше. При позитивной прогностической оценке наблюдался высокий риск возникновения краткосрочного рецидива (ОШ=8,0; 95% ДИ 2,8-22,9) с чувствительностью 89% и специфичностью 43%. Авторы сделали вывод о том, что такая оценка простых лабораторных показателей может помочь в прогнозе ремиссии у больного БК в течение ближайшего периода времени [51].

Прогностическая ценность уровня СРБ для исхода БК была продемонстрирована в популяционном исследовании, которое включало 200 больных БК [52]. Различия в уровнях СРБ в зависимости от фенотипа БК на момент постановки диагноза отсутствовали. Однако значимая связь между уровнем СРБ в дебюте БК и риском возникновения потребности в операции была обнаружена у больных

с терминальным илеитом, и риск в этой подгруппе возрастал при уровне СРБ выше 53 мг/л (ОШ=6,0; 95% ДИ 1,1-31,9; $p=0,03$). На основании этих данных авторы пришли к следующему заключению: СРБ является предиктором хирургического вмешательства у больных БК.

Сывороточные маркеры

В исследовании W. Reinisch и соавт. помимо оценки клинической значимости уровня интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке 136 больных БК изучалась его роль в прогнозировании рецидива заболевания. Было установлено, что уровень IL-6 является клинически значимым параметром для БК, который коррелирует с воспалительной активностью и служит предиктором клинического рецидива на 9-й неделе после индуцированной стероидами ремиссии [53].

Попытка оценить прогностическую роль уровня растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R) в риске рецидивирования БК проводилась у 58 больных с установленным диагнозом. Уровень sIL-2R в сыворотке коррелировал с клинической активностью, дополняя другие воспалительные маркеры в прогнозировании рецидива заболевания. Авторы пришли к выводу: sIL-2R может быть использован в мониторинге БК и особенно в прогнозировании ее рецидива [54].

В ходе недавнего ретроспективного исследования, проведенного у 119 больных БК с целью выявления суррогатных маркеров в качестве предикторов заживления слизистой оболочки, изучены 35 биомаркеров сыворотки [55]. С помощью множественного логистического регрессионного анализа установлено, что предикторами заживления слизистой оболочки выступали возраст ($p=0,010$), фактор роста гепатоцитов (HGF) ($p=0,001$), бета-целлюлин (BTC) ($p=0,003$), TNF-(фактор некроза опухоли) подобный слабый индуктор апоптоза (TWEAK) ($p=0,014$) и молекула адгезии сосудистого эндотелия (VCAM) ($p=0,012$). Был разработан общий балл прогнозирования путем объединения этих пяти прогностических факторов: возраст менее 29,5 года, HGF<11,42 пг/мл, BTC>11,44 пг/мл, TWEAK>20,62 пг/мл и VCAM<4200 мкг/мл. На основании кумулятивного прогностического балла, который характеризовался четырьмя сывороточными маркерами и одним клиническим параметром, удавалось значительно повысить степень прогнозирования процесса заживления слизистой оболочки ($p<0,001$) [55].

Серологические маркеры

Поиск серологических маркеров при воспалительных заболеваниях кишечника привел к открытию специфических антител. Наиболее из-

вестные из них – перинуклеарные антитела к нейтрофилам (anti-pANCA), которые выявляются у больных с язвенным колитом или БК, имеющей фенотип, подобный язвенному колиту, и антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (anti-ASCA), что характерно в основном для БК [56, 57]. Позже были идентифицированы три других серологических маркера, связанные с иммунным ответом на бактерии. Это антитела к порину С наружной мембраны *Escherichia coli* (anti-OmpC), к компонентам *Pseudomonas fluorescens* (anti-I2) и к бактериальному флагеллину cBir1 (anti-cBir1) [58]. Многие исследования проводились с целью оценки прогностической роли этих серологических маркеров при БК. Обнаружено, что реактивность anti-ASCA, anti-OmpC, anti-I2 и anti-cBir1 была связана с ранним началом БК, стриктурирующей или пенетрирующей формой заболевания и потребностью в ранней операции по поводу БК тонкой кишки [59, 60, 61]. Эти данные согласуются с результатами исследований, которые показали связь некоторых серологических маркеров со стриктурирующей формой БК и более высокой потребностью в хирургическом лечении [62, 63].

При наблюдении 139 детей, больных БК, оказалось, что положительный статус anti-ASCA в начале заболевания был связан с более ранним развитием осложнений, рецидивирующим течением и потребностью в оперативном лечении [64]. Было также показано, что вероятность развития стриктурирующей и пенетрирующей форм БК была самой высокой при наличии всех четырех сывороточных маркеров – anti-ASCA, anti-OmpC, anti-I2 и anti-cBir1 ($p=0,03$) [65]. При этом присутствие anti-pANCA было сопряжено с менее тяжелым течением БК, фенотипом, напоминающим язвенный колит, и отрицательно коррелировало с развитием осложненной тонкой кишки [59, 66].

Чтобы уточнить взаимосвязь антител ASCA с фенотипом БК и риском возникновения потребности в хирургическом лечении, три независимых эксперта провели метаанализ 10 когортных исследований, в которые совокупно вошли 2365 пациентов, и 14 исследований «случай-контроль», объединивших в общей сложности 1887 пациентов. Оказалось, что ASCA-положительный статус являлся фактором риска для начала БК в раннем возрасте, вовлечения подвздошной кишки, развития осложненной формы болезни, перианальной БК и потребности в хирургическом лечении [67].

Таким образом, результаты исследований серологических предикторов тяжести БК показывают, что пациенты с более сильным иммунным ответом к антимикробным пептидам склонны к развитию ранних осложнений БК [68].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

До применения метода полногеномного анализа ассоциаций (Genome-Wide Association Studies – GWAS) влияние генетических факторов на течение БК изучалось путем сравнения семейных и спорадических случаев заболевания. Выяснили, что отягощенный семейный анамнез воспалительных заболеваний кишечника увеличивает риск повышения восприимчивости к БК, тем не менее связи между тяжестью заболевания и семейным анамнезом найдено не было [69].

Поскольку вариабельность генов с течением времени не меняется, идея идентификации генетических вариантов, которые могли бы предсказать прогноз БК, оставалась весьма привлекательной. Однако, несмотря на растущее число выявленных локусов предрасположенности к БК [70], лишь очень немногие варианты были статистически значимо сопряжены с исходом болезни и ее прогнозом [71]. Установлена связь гена NOD2/CARD15 с предрасположенностью к БК. Кроме того, было показано, что наличие его полиморфных аллелей (Arg702Trp, Gly908Arg и Leu1007insC) ассоциируется с агрессивным течением заболевания, то есть более высоким риском развития стриктур кишечника [72, 73, 74], а также ранним возникновением потребности в первой операции по поводу БК [74] и сокращением послеоперационного периода клинической ремиссии [75].

В исследовании, включавшем 1656 пациентов с БК, ее более тяжелое течение, определяемое молодым возрастом начала заболевания и более высокой потребностью в хирургических вмешательствах, коррелировало также с увеличением числа вариантов генов NOD2, IBD5, DLG5, ATG16L1, IL23R [76].

Результаты многих исследований стали доказательством того, что основные варианты CARD15/NOD2 тесно связаны с подвздошной локализацией болезни [77, 78, 79, 80, 81, 82]. Повышение риска развития стриктурирующей формы БК при наличии хотя бы одной полиморфной аллели гена NOD2/CARD15 было продемонстрировано в метаанализе 42 исследований (ОШ=1,94; 95% ДИ 1,61-2,34) [83]. Но ассоциация гена NOD2/CARD15 со стриктурирующей формой заболевания наблюдалась не во всех работах [18]. Тем не менее недавно опубликованные результаты многоцентрового европейского ретроспективного исследования показали: ген NOD2/CARD15 является наиболее значимым прогностическим фактором подвздошной локализации, стенозирующей и пенетрирующей формы БК [71]. В этом же исследовании было обнаружено, что мутация гена янус-киназы 2 (JAK2) выступает в качестве пре-

диктора вовлечения подвздошной кишки и стенозирующей формы БК. Результаты исследования M. Prager и соавт. продемонстрировали повышение эпителиальной проницаемости кишечника у пациентов с замещением А>С в rs10758669 гена JAK2 [84]. Авторы предположили, что влияние полиморфизма на прогрессирование формы БК может быть связано с изменениями барьерной функции кишечника, таким образом объяснив роль гена JAK2 в патогенезе заболевания.

В ходе многоцентрового европейского исследования, в котором изучалась роль генов в развитии определенного фенотипа заболевания, проводилось не менее чем десятилетнее наблюдение 1528 больных БК. Отмечено, что с подвздошной локализацией БК связана вариабельность двух генов – NOD2 ($p=0,000036$) и JAK2 ($p=0,031$), тогда как со стриктурирующим фенотипом БК ($p=0,00015$) и риском резекции кишки ($p=0,00021$) – только NOD2 [85].

При исследовании 66 пациентов с илеоцекальной локализацией БК потребность в хирургическом вмешательстве статистически значимо коррелировала с наличием однонуклеотидного полиморфизма rs4958847 в гене IRGM. Выявлена также отрицательная ассоциация между вариабельностью S602I гена TLR1 и поражением подвздошной кишки [86].

Интересно, что вариабельность гена NOD2/CARD15 была сопряжена не только с ранней резекцией кишечника, но и с необходимостью последующих хирургических вмешательств по поводу БК [74].

Чтобы идентифицировать генетические варианты, связанные с риском повторной операции, проведено исследование, включившее 194 пациента, которым выполнена по крайней мере одна резекция [46]. Клиническими предикторами повторной операции были стриктурирующая (КР 4,18; $p=0,022$) и пенетрирующая (КР 3,97; $p=0,024$) формы БК. Гомозиготность SMAD3 для аллели риска была независимо связана с повышенным риском повторной операции (КР 4,04; $p=0,001$) и более коротким временным интервалом до нее. В этом исследовании ген NOD2 не ассоциировался с повышенным риском возникновения хирургического рецидива [46].

Считается, что молекулы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов играют ключевую роль в аномальном фиброгенезе, который у больных БК лежит в основе развития стриктур кишечника. Аллельный состав исследованных однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в генах, кодирующих матриксную металлопротеиназу-3 (MMP-3) и тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), влияет на предрасположенность к БК и ее фенотип, то есть локализацию поражения

и свищевую или стриктурирующую форму заболевания. В частности, существует связь между генотипом 5T5T гена MMP-3-1613 и риском развития стриктур при БК, однако данный вариант играет протективную роль в отношении вовлечения толстой кишки [87]. Установлено также наличие ассоциации между вариантом +372 T/C гена TIMP-1 и подверженностью БК, но вне зависимости от фенотипа заболевания [87]. В работе F. Rieder и соавт. была показана связь некоторых матриксных протеиназ и их ингибиторов со стриктурирующей формой БК [88].

В когорте из 875 пациентов с БК гомозиготность rs1363670 G-аллели гена, кодирующего гипотетический белок возле гена IL12B, была независимо связана со стриктурирующей формой заболевания ($p=0,007$), при этом наблюдался более короткий временной интервал формирования стриктуры ($p=0,01$), особенно у больных с вовлечением подвздошной кишки ($p=0,0002$). Пациенты мужского пола с хотя бы одной rs12704036 T-аллелью в гене desert имели самое короткое время до формирования неперипанального свища ($p<0,0001$). Наличие C-аллели гена CDKAL1 однонуклеотидного полиморфизма rs6908425 и отсутствие мутаций гена NOD2 были независимо связаны с развитием перипанальных свищей ($p=0,004$), особенно при вовлеченности толстой кишки и активном курении [89]. Проведенный недавно метаанализ показал, что наличие двух мутаций гена NOD2 служит предиктором осложненного течения заболевания высокой степени значимости, в то время как роль одной мутации является слабой [90].

Таким образом, полиморфизм генов, ассоциированных с БК, имеет большое значение в прогрессировании заболевания и его определение может быть полезным для выявления пациентов, нуждающихся в раннем начале агрессивного лечения.

Некоторые исследователи пытались выявить связь вариативности генов с ответом на медикаментозную терапию. Полиморфизм генов множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1), TNF и фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF) был связан с рефрактерностью или, наоборот, чувствительностью к терапии стероидами у больных БК и язвенным колитом [91, 92, 93]. Эффективность инфликсимаба отчасти объясняется индукцией апоптоза в активированных T-лимфоцитах. Были обнаружены полиморфизмы в генах апоптоза, прогнозирующие ответ на терапию инфликсимабом при воспалительной и свищевой форме БК [94].

Следует отметить, что из-за большой роли факторов внешней среды в патогенезе заболева-

ния генетические маркеры, вероятно, никогда не смогут полностью предсказать течение БК и развитие осложнений. Но в целях создания соответствующей многокомпонентной прогностической методики они должны быть соотнесены с другими признаками – например, с клиническими данными [68].

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Результаты многих исследований демонстрируют корреляцию между заживлением слизистой оболочки и лучшими исходами БК: снижением частоты обострений, сокращением потребности в госпитализации и хирургическом вмешательстве [95, 96, 97, 98, 99, 100]. Соответственно, сохранение тяжелых эндоскопических поражений слизистой оболочки толстой кишки являлось независимым прогностическим фактором более агрессивного течения заболевания с увеличенной потребностью в колэктомии [101].

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

С целью поиска прогностических признаков потребности в раннем хирургическом вмешательстве проведено шестилетнее наблюдение 201 больного с вновь установленным диагнозом БК [102]. Более высокая степень тяжести заболевания по данным микроскопического исследования ассоциировалась с более коротким временем до проведения хирургической резекции ($p=0,031$).

Патогномоничным гистологическим признаком БК является присутствие неказеозных гранулам в биопсийном или операционном материале. Их прогностическая роль была продемонстрирована в исследовании, включавшем 307 пациентов с БК [103]. Гранулемы были обнаружены в 27% случаев у пациентов более молодого возраста на момент постановки диагноза (средний возраст – 19 лет против 27, $p<0,0001$) и имеющих больший риск возникновения потребности в хирургическом лечении (55,3% против 34,8; $p=0,002$).

РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПРОГНОЗЕ БОЛЕЗНИ КРОНА

Проведено несколько исследований с целью идентифицировать раннее развитие фиброза кишечника с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Было показано, что такие МРТ-признаки, как утолщение стенки кишечника и повышение интенсивности (усиление контрастности) сигнала кишечной стенки обладают большой точностью при оценке тяжести заболевания [104, 105, 106]. Кроме того, МРТ-признаки заметно-

го утолщения стенки кишки без контрастного усиления имеют отрицательную ассоциацию с ответом пациента на медикаментозную терапию и положительную – с наличием невоспалительного фиброза [107]. Сужение просвета кишечника и престенотическая дилатация свидетельствуют о хроническом процессе и сопряжены с меньшей частотой ответа пациентов с БК на медикаментозную терапию и большей потребностью в хирургическом лечении [106]. Однако все вышеперечисленные признаки скорее можно отнести не к прогнозирующим стриктурирующую форму БК, а к диагностическим, так как они позволяют идентифицировать стриктуру на более ранней стадии заболевания, чем клинические симптомы.

Литература

1. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*. 1998;115(1):182-205.
2. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I; IBSEN Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1430-8.
3. Rieder F, Lawrance IC, Leite A, Sans M. Predictors of fibrostenotic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(9):2000-7.
4. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4):862-9.
5. Szamosi T, Banai J, Lakatos L, Czegledi Z, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp M, Papp J, Lakatos PL. Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(7):872-9.
6. Papay P, Reinisch W, Ho E, Gratzner C, Lissner D, Herkner H, Riss S, Dejaco C, Miehsler W, Vogelsang H, Novacek G. The impact of thiopurines on the risk of surgical recurrence in patients with Crohn's disease after first intestinal surgery. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1158-64.
7. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Robinson AM, Huang B, Lomax KG, Pollack PF. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(3):213-21.
8. Magro F, Rodrigues-Pinto E, Coelho R, Andrade P, Santos-Antunes J, Lopes S, Camila-Dias C, Macedo G. Is it possible to change phenotype progression in Crohn's disease in the era of immunomodulators? Predictive factors of phenotype progression. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):1026-36.
9. Gupta N, Cohen SA, Bostrom AG, Kirschner BS, Baldassano RN, Winter HS, Ferry GD, Smith T, Abramson O, Gold BD, Heyman MB. Risk factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1069-77.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время требуется проведение проспективных исследований для изучения возможностей использования комбинаций прогнозирующих факторов. Это поможет обеспечить врачей помощью в прогнозировании течения БК. В то же время мы по-прежнему полагаемся на собственный клинический опыт, используя знания о клинических и эндоскопических особенностях заболевания, результаты методов визуализации и определения лабораторных биомаркеров, чтобы своевременно принять рациональные клинические решения, которые, насколько это возможно, направлены на изменение течения заболевания и замедление его прогрессирования.

10. Wang JP, Huang MX, Yin L, Qian Q, Lan P, Wang T, He XS. Risk factors of operation and reoperation in patients with Crohn disease. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2007;10(3):208-11.
11. Mazor Y, Maza I, Kaufman E, Ben-Horin S, Karban A, Chowers Y, Eliakim R. Prediction of disease complication occurrence in Crohn's disease using phenotype and genotype parameters at diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2011;5(6):592-7.
12. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg*. 2000;231(1):38-45.
13. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, Van Deursen C, Hameeteman WH, Wolters FL, Russel MG, Stockbrügger RW. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):371-83.
14. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):650-6.
15. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Ambergen T, Odes S, Riis L, Langholz E, Politi P, Qasim A, Koutroubakis I, Tsianos E, Vermeire S, Freitas J, van Zeijl G, Hoie O, Bernklev T, Beltrami M, Rodriguez D, Stockbrügger RW, Moum B. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut*. 2006;55(8):1124-30.
16. Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM, Gearry RB. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype—results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(12):3082-93.
17. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(7):699-706.
18. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, El Yafi F, Colombel JF, Belaiche J. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut*. 2003;52(4):552-7.
19. Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp J, Lakatos L. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in

- patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(28):3504-10.
20. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut.* 2001;49(6):777-82.
 21. Chow DK, Sung JJ, Wu JC, Tsoi KK, Leong RW, Chan FK. Upper gastrointestinal tract phenotype of Crohn's disease is associated with early surgery and further hospitalization. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(4):551-7.
 22. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmström B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut.* 1980;21(6):525-7.
 23. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(8):948-54.
 24. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, Alsahli M, Bailen L, Banks P, Bensen S, Bousvaros A, Cave D, Cooley JS, Cooper HL, Edwards ST, Farrell RJ, Griffin MJ, Hay DW, John A, Lidofsky S, Olans LB, Peppercorn MA, Rothstein RI, Roy MA, Saletta MJ, Shah SA, Warner AS, Wolf JL, Vecchio J, Winter HS, Zawacki JK. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2712-8.
 25. Lazarev M, Huang C, Bitton A, Cho JH, Duerr RH, McGovern DP, Proctor DD, Regueiro M, Rioux JD, Schumm PP, Taylor KD, Silverberg MS, Steinhardt AH, Hutfless S, Brant SR. Relationship between proximal Crohn's disease location and disease behavior and surgery: a cross-sectional study of the IBD Genetics Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):106-12.
 26. Cosnes J, Seksik P, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Gendre JP. Prior appendectomy and the phenotype and course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(8):1235-42.
 27. Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, Galandiuk S. The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables. *Dig Dis Sci.* 2007;52(11):2897-903.
 28. Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(5):734-41.
 29. Picco MF, Bayless TM. Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(2):363-8.
 30. Nunes T, Etchevers MJ, Domènech E, García-Sánchez V, Ber Y, Peñalva M, Merino O, Nos P, Garcia-Planella E, Casbas AG, Esteve M, Taxonera Samsó C, Montoro Huguet M, Gisbert JP, Martín Arranz MD, García-Sepulcre MF, Barreiro-de Acosta M, Beltrán B, Alcaide Suárez N, Saro Gismera C, Cabriada JL, Cañas-Ventura A, Gomollón F, Panés J; Tobacco-Eneida Study Group of GETECCU. Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(7):752-60.
 31. Lawrance IC, Murray K, Batman B, Geary RB, Grafton R, Krishnaprasad K, Andrews JM, Prosser R, Bampton PA, Cooke SE, Mahy G, Radford-Smith G, Croft A, Hanigan K. Crohn's disease and smoking: is it ever too late to quit? *J Crohns Colitis.* 2013;7(12):e665-71.
 32. Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Szita I, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(5):1010-7.
 33. Lindberg E, Järnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut.* 1992;33(6):779-82.
 34. Russel MG, Volovics A, Schoon EJ, van Wijlick EH, Logan RF, Shivananda S, Stockbrügger RW. Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group. *Inflamm Bowel Dis.* 1998;4(3):182-6.
 35. Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Smith LA, Arnott ID, Satsangi J. Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease? Analysis using the Montreal classification. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):577-88.
 36. Tobin MV, Logan RF, Langman MJ, McConnell RB, Gilmore IT. Cigarette smoking and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1987;93(2):316-21.
 37. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1996;110(2):424-31.
 38. Zabana Y, Garcia-Planella E, Van Domselaar M, Mañosa M, Gordillo J, López San Román A, Cabré E, Domènech E. Does active smoking really influence the course of Crohn's disease? A retrospective observational study. *J Crohns Colitis.* 2013;7(4):280-5.
 39. Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, Galandiuk S. The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables. *Dig Dis Sci.* 2007;52(11):2897-903.
 40. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;98(5 Pt 1):1123-8.
 41. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M, Traina M, Tonelli F, Pagliaro L. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1994;106(3):643-8.
 42. Gustavsson A, Magnuson A, Blomberg B, Andersson M, Halfvarson J, Tysk C. Smoking is a risk factor for recurrence of intestinal stricture after endoscopic dilation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(4):430-7.
 43. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, Brzezinski A. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;123(3):707-13.
 44. Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1451-7.
 45. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology.* 2001;120(5):1093-9.
 46. Fowler SA, Ananthakrishnan AN, Gardet A, Stevens CR, Korzenik JR, Sands BE, Daly MJ, Xavier RJ, Yajnik V. SMAD3 gene variant is a risk factor for recurrent surgery in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(8):845-51.

47. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis*. 2014;8(8):717-25.
48. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child*. 1995;73(4):354-5.
49. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, Moodie SJ, Risley P, Theodosi A, Mendall MA. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(4):409-12.
50. André C, Descos L, Vignal J, Gillon J. C-reactive protein as a predictor of relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Scott Med J*. 1983;28(1):26-9.
51. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lémann M, Mary JY; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):551-7.
52. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*. 2008;57(11):1518-23.
53. Reinisch W, Gasché C, Tillinger W, Wyatt J, Lichtenberger C, Willheim M, Dejaco C, Waldhör T, Bakos S, Vogelsang H, Gangl A, Lochs H. Clinical relevance of serum interleukin-6 in Crohn's disease: single point measurements, therapy monitoring, and prediction of clinical relapse. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(8):2156-64.
54. Louis E, Belaiche J, Van Kemseke C, Schaaf N, Mahieu P, Mary JY. Soluble interleukin-2 receptor in Crohn's disease. Assessment of disease activity and prediction of relapse. *Dig Dis Sci*. 1995;40(8):1750-6.
55. De Bruyn M, Bessisow T, Billiet T, Cleylen I, Kirkland R, Liu X, Hauenstein S, Drake K, Singh S, Ferrante M, Rutgeerts P, Van Assche G, Arijis I, Opdenakker G, Vermeire S. Biomarker panel for prediction of mucosal healing in patients with Crohn's disease under infliximab therapy. *J Crohns Colitis*. 2014;8 Suppl 1:S45-6.
56. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, Charrier G, Targan SR, Colombel JF, Poulain D. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut*. 1998;42(6):788-91.
57. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998;115(4):822-9.
58. Landers CJ, Cohavy O, Misra R, Yang H, Lin YC, Braun J, Targan SR. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology*. 2002;123(3):689-99.
59. Vasiliauskas EA, Kam LY, Karp LC, Gaiennie J, Yang H, Targan SR. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut*. 2000;47(4):487-96.
60. Arnott ID, Landers CJ, Nimmo EJ, Drummond HE, Smith BK, Targan SR, Satsangi J. Sero-reactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with disease severity and progression, but not NOD2/CARD15 genotype. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(12):2376-84.
61. Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MJ, Cong Y, Papadakis KA, Vasiliauskas E, Elson CO, Hershberg RM. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128(7):2020-8.
62. Rieder F, Lawrance IC, Leite A, Sans M. Predictors of fibrostenotic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(9):2000-7.
63. Bien AC, Kuemmerle JFK. Fibrosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis Monit*. 2012;12(3):102-9.
64. Amre DK, Lambrette P, Law L, Krupoves A, Chotard V, Costea F, Grimaud G, Israel D, Mack D, Seidman EG. Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(5):1005-11.
65. Dubinsky MC, Lin YC, Dutridge D, Picornell Y, Landers CJ, Farrow S, Wrobel I, Quiros A, Vasiliauskas EA, Grill B, Israel D, Bahar R, Christie D, Wahbeh G, Silber G, Dallazadeh S, Shah P, Thomas D, Kelts D, Hershberg RM, Elson CO, Targan SR, Taylor KD, Rotter JI, Yang H; Western Regional Pediatric IBD Research Alliance. Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: immune responses predict disease progression. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):360-7.
66. Vasiliauskas EA, Plevy SE, Landers CJ, Binder SW, Ferguson DM, Yang H, Rotter JI, Vidrich A, Targan SR. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1810-9.
67. Zhang Z, Li C, Zhao X, Lv C, He Q, Lei S, Guo Y, Zhi F. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(11):2944-54.
68. Beaugerie L, Sokol H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World J Gastroenterol*. 2012;18(29):3806-13.
69. Carbonnel F, Macaigne G, Beaugerie L, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease severity in familial and sporadic cases. *Gut*. 1999;44(1):91-5.
70. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307-17.
71. Cleylen I, González JR, Figueroa C, Franke A, McGovern D, Bortlik M, Crusius BJ, Vecchi M, Artieda M, Szczypiorska M, Bethge J, Arteta D, Ayala E, Danese S, van Hogezaand RA, Panés J, Peña SA, Lukas M, Jewell DP, Schreiber S, Vermeire S, Sans M. 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.
72. Lesage S, Zouali H, Cézard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain C, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Modigliani R, Gower-Rousseau C, Macry J, Merlin F, Chamailard M, Jannot AS,

- Thomas G, Hugot JP; EPWG-IBD Group; EPIMAD Group; GETAID Group. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet.* 2002;70(4):845-57.
73. Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, Hang T, Gaiennie J, Landers CJ, Vasiliaskas EA, Kam LY, Rojany M, Papadakis KA, Rotter JI, Targan SR, Yang H. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;123(3):679-88.
74. Alvarez-Lobos M, Arostegui JI, Sans M, Tassies D, Plaza S, Delgado S, Lacy AM, Pique JM, Yagüe J, Panés J. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg.* 2005;242(5):693-700.
75. Renda MC, Cottone M. Prevalence of CARD15/NOD2 mutations in the Sicilian population. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):248-9.
76. Weersma RK, Stokkers PC, Cleyne I, Wolfkamp SC, Henckaerts L, Schreiber S, Dijkstra G, Franke A, Nolte IM, Rutgeerts P, Wijmen-ga C, Vermeire S. Confirmation of multiple Crohn's disease susceptibility loci in a large Dutch-Belgian cohort. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):630-8.
77. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, Jahnsen J, Moum B, Klump B, Krawczak M, Mirza MM, Fölsch UR, Vatn M, Schreiber S. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet.* 2002;359(9318):1661-5.
78. Heliö T, Halme L, Lappalainen M, Fodstad H, Paavola-Sakki P, Turunen U, Färkkilä M, Krusius T, Kontula K. CARD15/NOD2 gene variants are associated with familiarly occurring and complicated forms of Crohn's disease. *Gut.* 2003;52(4):558-62.
79. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJ, Mascheretti S, Sanderson J, Forbes A, Mansfield J, Schreiber S, Lewis CM, Mathew CG. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2002;122(4):867-74.
80. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de Silva A, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI, Jewell DP. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;122(4):854-66.
81. Vavassori P, Borgiani P, D'Apice MR, De Negris F, Del Vecchio Blanco G, Monteleone I, Biancone L, Novelli G, Pallone E. 3020insC mutation within the NOD2 gene in Crohn's disease: frequency and association with clinical pattern in an Italian population. *Dig Liver Dis.* 2002;34(2):153.
82. Brant SR, Picco MF, Achkar JP, Bayless TM, Kane SV, Brzezinski A, Nouvet FJ, Bonen D, Karban A, Dassopoulos T, Karaliukas R, Beaty TH, Hanauer SB, Duerr RH, Cho JH. Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9(5):281-9.
83. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, Tsianos EV, Ioannidis JP. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(12):2393-404.
84. Prager M, Büttner J, Haas V, Baumgart DC, Sturm A, Zeitz M, Büning C. The JAK2 variant rs10758669 in Crohn's disease: altering the intestinal barrier as one mechanism of action. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(5):565-73.
85. Figueroa C, Cleyne I, Franke A, McGovern DP, Bortlik M, Crusius JBA, Vecchi M, Artieda M, Szczypiorska M, Arteta D, Ayala E, González JR, Danese S, van Hogezaand RA, Peña AS, Lukas M, Jewell DP, Schreiber S, Vermeire S, Sans M. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype, but do not predict it. Results from the IBDChip European Project. *Gastroenterology.* 2010;138(5 Suppl 1):S677-8.
86. Pierik M, Joossens S, Van Steen K, Van Schuerbeek N, Vlietinck R, Rutgeerts P, Vermeire S. Toll-like receptor-1, -2, and -6 polymorphisms influence disease extension in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(1):1-8.
87. Meijer MJ, Mieremet-Ooms MA, van Hogezaand RA, Lamers CB, Hommes DW, Verspaget HW. Role of matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase and tumor necrosis factor-alpha single nucleotide gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(21):2960-6.
88. Rieder F, Lawrence IC, Leite A, Sans M. Predictors of fibrostenotic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(9):2000-7.
89. Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I, Cleyne I, Franke A, Schreiber S, Rutgeerts P, Vermeire S. Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(9):972-80.
90. Adler J, Rangwala SC, Dwamena BA, Higgins PD. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):699-712.
91. Cucchiara S, Latiano A, Palmieri O, Canani RB, D'Inca R, Guariso G, Vieni G, De Venuto D, Riegler G, De'Angelis GL, Guagnozzi D, Bascietto C, Miele E, Valvano MR, Bossa F, Annesse V; Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha but not MDR1 influence response to medical therapy in pediatric-onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(2):171-9.
92. Farrell RJ, Kelleher D. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *J Endocrinol.* 2003;178(3):339-46.
93. Potocnik U, Ferkolj I, Glavac D, Dean M. Polymorphisms in multi-drug resistance 1 (MDR1) gene are associated with refractory Crohn disease and ulcerative colitis. *Genes Immun.* 2004;5(7):530-9.
94. Hlavaty T, Pierik M, Henckaerts L, Ferrante M, Joossens S, van Schuerbeek N, Noman M, Rutgeerts P, Vermeire S. Polymorphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(7):613-26.
95. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007;133(2):412-22.
96. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Vatn M, Mourn B. Mucosal healing after initial treatment may be a prognostic marker for long-term outcome in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2008;57(Suppl II):A15.

97. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, Stokkers P, Hommes D, Rutgeerts P, Vermeire S, D'Haens G; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):463-8.
98. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(9):1295-301.
99. Af Björkstén CG, Nieminen U, Sipponen T, Turunen U, Arkkila P, Färkkilä M. Mucosal healing at 3 months predicts long-term endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(5):543-51.
100. Colombel JF, Rutgeerts P, Sandborn WJ. Achievement of early deep remission predicts better long-term outcomes for adalimumab-treated patients with Crohn's disease: data from EXTEND. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:S434-5.
101. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):947-53.
102. Nuij V, Looman C, Rijk M, Beukers R, Ouwendijk R, Quispel R, van Tilburg A, Tang T, Smalbraak H, Bruin K, Lindenburg F, Peyrin-Biroulet L, van der Woude CJ. Microscopic severity is related to earlier surgery in newly diagnosed CD patients: results from the DELTA cohort ECCO. *J Crohns Colitis*. 2013;7 Suppl 1:S182.
103. Mazor Y, Karban A, Neshet S, Weiss B, Leshinsky-Silver E, Levine A, Eliakim R. Granulomas in Crohn's disease: are newly discovered genetic variants involved? *J Crohns Colitis*. 2010;4(4):438-43.
104. Bodily KD, Fletcher JG, Solem CA, Johnson CD, Fidler JL, Barlow JM, Bruesewitz MR, McCollough CH, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Crownhart BS. Crohn Disease: mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT Enterography—correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation. *Radiology*. 2006;238(2):505-16.
105. Low RN, Sebrechts CP, Poltoske DA, Bennett MT, Flores S, Snyder RJ, Pressman JH. Crohn disease with endoscopic correlation: single-shot fast spin-echo and gadolinium-enhanced fat-suppressed spoiled gradient-echo MR imaging. *Radiology*. 2002;222(3):652-60.
106. Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, García-Bosch O, Aceituno M, Llach J, Ayuso C, Ricart E, Panés J. 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.
107. Lawrance IC, Welman CJ, Shipman P, Murray K. Correlation of MRI-determined small bowel Crohn's disease categories with medical response and surgical pathology. *World J Gastroenterol*. 2009;15(27):3367-75.