

Medical Sciences 2021 Vol. 9 (2), p. 155-163

| | | |
|--|--|---|
| e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i> | Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com |  |
|--|--|---|

Ulcerative colitis: clinic, modern diagnostic and treatment options

Vaida Vaitiekūnaitė¹, Giedrius Putriūnas¹, Ligita Bespalovaitė¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

Abstract

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease that affects the mucosa of the large intestine. In patients with ulcerative colitis mucosal inflammation is starting in the rectum that can extend continuously to proximal segments of the colon. In the classic case, the disease begins to manifest in youth, but is sometimes diagnosed in older people as well. Ulcerative colitis usually presents with bloody diarrhoea but symptoms depends on the expansion of disease in the colon. Approximately 15% of patients can initially present with severe disease, which is characterized by systemic symptoms: weight loss, fever, general weakness. Ulcerative colitis characterized by extraintestinal lesions that are found in a third of patients, and a quarter of them have extraintestinal symptoms before presentation of typical ulcerative colitis symptoms. There is no single test method to confirm the diagnosis of this pathology. It is determined based on clinical data, colonoscopy, and histological examination. Laboratory tests are only additional in the diagnosis of ulcerative colitis. Radiological examination is also of little significance in confirming the diagnosis. For mild and moderate ulcerative proctitis topical mesalazine form in enemas or suppositories are recommended as first-line medications. For mild and moderate left colitis or pancolitis combination therapy 5 – ASA>3grams per day with topical mesalazine enemas or suppositories 1 time per day is recommended. Azathioprine is the first-line treatment for severe ulcerative colitis. When conservative treatment is ineffective according to literature golden standard surgical method for patients with ulcerative colitis restorative proctectomy by forming ileum as reservoir.

The aim of this article is to review the clinical manifestations of current colitis, modern diagnostic possibilities, the latest treatment recommendations of the disease based on the latest scientific literature. The object of the research is the topic of ulcerative colitis in publications published in scientific databases. The literature search was conducted in 2020. December 2021 January scientific databases: PubMed, UpToDate, and Clinical Key. Recent scientific articles were analyzed by keywords: ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, toxic colonic enlargement. Consistent methods of publication analysis were applied based on a systematic literature review and a meta-analysis checklist.

Keywords: ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, toxic megacolon.

Opinis kolitas: klinika, šiuolaikinės diagnostikos ir gydymo galimybės

Vaida Vaitiekūnaitė¹, Giedrius Putriūnas¹, Ligita Bespalovaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Opinis kolitas (OK)- tai lėtinė uždegiminė liga, pažeidžianti storosios žarnos gleivinę. Pacientams, sergantiems opiniu kolitu, uždegiminis procesas įprastai prasideda nuo tiesiosios žarnos, vėliau plinta proksimaliai link aklosios žarnos, kartais gali paveikti visą storąją žarną. Klasikiniu atveju, OK pirmieji simptomai pasireiškia jaunystėje, tačiau kartais nustatomas ir vyresniems žmonėms. Pagrindinis sergančiųjų opiniu kolitu skundas- nuolatinis tuštinimasis su krauju, tačiau priklausomai nuo kolito išplitimo storąjoje žarnoje, skiriasi klinikinė išraiška išraiška. Maždaug 15% visų pacientų pasireiškia sunkia ligos forma, kuriai yra būdingi sisteminiai simptomai: svorio mažėjimas, karščiavimas, bendras silpnumas). Opiniui kolitui būdingi ekstraintestinaliai (ne žarnyno) pažeidimai, kurie aptinkami trečdaliui pacientų, o ketvirtadaliui iš jų ekstraintestinaliniai simptomai atsiranda anksčiau nei diagnozuojamas kolitas. Nėra vieno tikslaus tyrimo metodo, kuris leistų patvirtinti opinio kolito diagnozę. Patologija nustatoma remiantis klinikiniais duomenimis, kolonoskopija ir histologiniu tyrimu. Laboratoriniai tyrimai yra tik pagalbinės priemonės opinio kolito diagnostikoje. Radiologinis ištyrimas taip pat mažai reikšmingas diagnozės patvirtinimui. Lengvos ir vidutinio sunkumo eigos opiniui proktitui kaip pirmo pasirinkimo gydymui siūlomos vietiskai naudojamoms melsalazino aplikacijos klizmų arba žvakučių pavidalu. Lengvo ir vidutinio sunkumo kairiajam arba išplitusiam kolitui rekomenduojama kombinuota terapija: 5-ASA medikamentus skirti >3 g/d. su vietiskais naudojamomis melsalazino klizmoms ar žvakutėmis 1 k/d. 8 savaites. Sunkiam OK gydyti kaip pirmo pasirinkimo medikamentas rekomenduojamas azatioprinas. Skiriant palaikomąjį gydymą svarbu tinkamą medikamentą pasirinkti pagal tai, kurių vaistų poveikiui esant buvo pasiekta remisija. Kai neveiksmingas konservatyvus gydymas, literatūroje kaip pirmo pasirinkimo operacinis metodas pacientams sergantiems OK - atkuriamoji proktoektomija suforuojant klubinės žarnos rezervuarą.

Šio straipsnio tikslas- remiantis naujausia mokslinė literatūra apžvelgti opinio kolito klinikinę išraišką, šiuolaikinės diagnostikos galimybes, naujausias gydymo. Atlikto tyrimo objektas – nagrinėjama opinio kolito tema mokslinėse duomenų bazėse paskelbtose publikacijose. Literatūros paieška buvo atliekama 2020m. gruodžio- 2021m. sausio mėnesiais mokslinėse duomenų bazėse: PubMed, UpToDate, ir Clinical Key. Analizuoti naujausi moksliniai straipsniai pagal raktinius žodžius: opinis kolitas, uždegiminės žarnyno ligos, toksinis storosios žarnos išsiplėtimas. Taikyti nuoseklūs publikacijų analizės metodai, remiantis sisteminės literatūros apžvalgos ir metaanalizės kontroliniu sąrašu.

Raktažodžiai: opinis kolitas, uždegiminės žarnyno ligos, toksinis storosios žarnos išsiplėtimas.

Klinikinė ligos išraiška

Mokslinėje literatūroje nurodoma, jog pirmieji opinio kolito simptomai įprastai pasireškia jauno amžiaus žmonėms, tačiau liga gali būti diagnozuota bet kuriame amžiuje. Vienodai dažnai serga tiek vyrai, tiek moterys. Klasikiniu atveju, pacientai skundžiasi tuštinimusi su kraujo priemaiša, staiga atsiradusiu skubiu noru tuštintis, tuštinimusi nakties metu ir tenezmais. Iki 15% [8] atvejų pasireiškia sunkia forma, kuriai būdingi sisteminiai simptomai (karščiavimas, kūno svorio mažėjimas, bendras silpnumas). Opinis kolitas prasideda palaipsniui, progresuoja per kelias savaites ar mėnesius [1, 2, 3]. Priklausomai nuo pažeidimo išplitimo storojoje žarnoje, skiriasi klinikinė ligos forma. Pavyzdžiui, proktitui būdingas skubus noras tuštintis ir tenezmai. Esant pankolitui vyrauja viduriavimas su krauju ir pilvo skausmas. Iki 10% žmonių, sergančių proktitu ar kairiuoju kolitu, gali kamuoti paradoksaliai vidurių užkietėjimas. Dėl viduriavimo sukkelto odos dirginimo, gali atsirasti išangės įtrūkimai ar aplinkinės odos eritema, tačiau perianalinės fistulės turėtų sukelti Krono ligos įtarimą. *Clostridium difficile* infekcija siejama su padidėjusia operacijos ir mirtingumo rizika, todėl esant viduriavimui ir opinio kolito įtarimui, pacientai turi būti ištirti dėl *Clostridium difficile* infekcijos [8, 9, 12]. Remiantis moksliniais tyrimais, nustatyta, kad ekstraintestinalinis pažeidimai būdingi trečdaliui OK sergančių, o ketvirtadaliui šie pažeidimai pasireiškia anksčiau, nei diagnozuojamas opinis kolitas [8]. Liga susijusi su daugybe ekstraintestinalinių manifestacijų, kurios paveikia odą, sąnarius, akis, kepenis rečiau - kitas organų sistemas [2,3,4]. Mazginė eritema, gangreninė pyoderma - tai dažniausiai pasitaikantys imunologiniai odos pažeidimai [4, 5]. Artritas yra labiausiai paplitęs ne virškinimo trakto sutrikimas, susijęs su OK, ir gali būti periferinis arba ašinis.

Periferines artropatijas galima suskirstyti I ir II tipo. I tipas yra ūminio tipo, pauciartikuliarinis (pažeisti <6 sąnariai). II tipas - lėtinis ir apima daugiau nei 6 sąnarius (dažniausiai metakarpofalangealinius). Taip pat gali pasireikšti spondiloartritas bei sakroileitas (būdingas sustingimas ir skausmas, kuris palengvėja mankštinantis). Sergant opinio kolitu didėja osteoporozės rizika, ypač vartojant sisteminius GKS [4, 5, 6]. Opinis kolitas taip pat glaudžiai sietinas su autoimuniniu hepatitu ir pirminiu sklerozuojančiu cholangitu (PSC). Ši patologija yra dažniau aptinkama vyriškos lyties pacientams, kuriems diagnozuojamas išplitęs OK. PSC simptomai (niežulys, gelta, bendras silpnumas), gali pasireikšti vėlai, todėl svarbu, kad būtų atliekamas profilaktinis kepenų fermentų tyrimas. Sergant opinio kolitu ir pirminiu sklerozuojančiu cholangitu turi didesnę riziką susirgti storosios žarnos vėžiu ir cholangiokarcinoma, nei sveika populiacijos dalis, todėl pacientai turi būti tiriami dėl šių susirgimų, periodiškai atliekant profilaktines kolonoskopijas. Su OK siejamos ir akių patologijos: uveitas, skleritas, regos nervo uždegimas [4, 6, 7]. Venų tromboembolijos rizika sergantiems uždegimine žarnyno liga, padidėja tris-keturis kartus ir yra dar didesnė, jeigu pacientas gydomas kortikosteroidais, todėl svarbu taikyti tromboembolijų profilaktiką [9, 10, 11].

Diagnostika

Nėra vieno tyrimo metodo, kuris patvirtintų opinio kolito diagnozę. Visiems pacientams, kuriems įtariamas opinis kolitas, reikia atlikti išmatų tyrimus dėl *Clostridium difficile* infekcijos. Pacientams gali būti nustatyta geležies stokos anemija, leukocitozė ar trombocitozė. Hipoalbuminemija išsivysto esant sunkiai ligos formai ir yra rizikos veiksnys kolektomijai ir prastam atsakui į biologinę terapiją. Uždegimo žymenys, tokie kaip ENG ir CRP, gali būti padidėję (sunkus) arba normalūs (lengvas ar vidutinio sunkumo opinis kolitas) [14, 15, 18]. Neinvaziniai išmatų

biologiniai žymenys yra labai specifiški žarnyno uždegimui nustatyti [12]. Kalprotektinas, baltymas, aptinkamas išmatose, kuris gerai koreliuoja su neutrofilų kiekiu storajame žarnyne, ir gerai tinka uždegiminėms žarnyno ligoms diferencijuoti nuo funkcinų sutrikimų (jei nėra nustatomas kalprotektino kiekio padidėjimas išmatose, tikimybė, kad pacientas sirgs uždegimine žarnyno liga-mažesnė nei 1%) bei padeda įvertinti opinio kolito sergančiųjų atsaką į gydymą ar atkrytį [12, 13, 14].

Opinis kolitas diagnozuojamas esant viduriavimui ilgiau nei keturias savaites, endoskopijos metu nustatyto aktyvaus uždegimo bei biopsijos pokyčių įrodymais. Endoskopijos metu randama: kraujagyslių piešinio išnykimas, eritema, petechijos, edema, erozijos ar kraujavimas. Ankstesnių uždegiminių procesų vietose gali būti aptinkama pseudopolipų. Tyrimo rezultatai vertinami pritaikant įvairias sistemas: viena dažniausiai naudojamų Mayo skalė (1 lentelė). Kolonoskopijos metu randami požymiai nėra specifiniai, todėl žarnyno

gleivinės biopsija yra būtina norint patvirtinti arba atmesti diagnozę. Histologiškai nustatoma netaisyklinga kriptų architektūra, kriptų sutrumpėjimas, kriptų abscesai, pagausėjęs limfocitų ir plazminių membranų skaičius pamatinėje membranoje, mucino sumažėjimas, ar paneto ląstelių metaplazija [14, 15, 16]. Europos Krono ligos ir opinio kolito organizacijos [14] praktinėse gairėse rekomenduojama paimti mažiausiai dvi biopsijas iš šešių skirtingų sričių (galinės žarnos, kylančios, skersinės, nusileidžiančios, sigmoidinės storosios žarnos ir tiesiosios žarnos), įskaitant normaliai atrodančias sritis, nes tik mikroskopijos metu gali būti nustatyti uždegiminiai pokyčiai.

Radiologiniai tyrimai diagnozuojant OK yra mažai reikšmingi. Ūminiu sunkiu opinio kolitu sergantiems pacientams labai svarbu atlikta apžvalginę pilvo rentgenograma dėl toksinio storosios žarnos išsiplėtimo. MRT, KT yra mažai jautrūs ir nespecifiški opiniam kolitui [17].

1 lentelė. Opinio kolito endoskopinio aktyvumo Mayo skalė [18].

| | | |
|---|---------------------|---|
| 0 | Remisija | Normali gleivinė |
| 1 | Mažas aktyvumas | Edema, difuzinė eritema, išnykęs pogleivio kraujagyslių tinklas |
| 2 | Vidutinis aktyvumas | Gleivinės granuliacijos, erozijos, kontaktinis kraujavimas |
| 3 | Didelis aktyvumas | Opos, spontaninis kraujavimas |

Ligos sunkumo įvertinimas

OK būdingas pažeidimo plitimas nuo tiesiosios link aklosios žarnos. Norint paskirti tinkamiausią gydymą, svarbu įvertinti OK sunkumą ir išplitimą. Uždegimo išplitimas yra vertinamas remiantis Monrealio klasifikacija (2 lentelė). Remiantis 2012m. F. Magro ir

kitų bendraautorių atliktais demografiniais-klinikiniais tyrimais [20], 30-60% opinio kolito sergančių pacientų diagnozuojamas proktitas, 16-45%- kairysis kolitas ir 14-35% išplitęs opinis kolitas.

2 lentelė. Opinio kolito išplitimas pagal Monrealio klasifikaciją [9].

| Terminas | Išplitimas | Apibūdinimas |
|----------|-------------------------------|--|
| E1 | Proktitas | Uždegimas tik tiesiojoje žarnoje, iki rektosigminės jungties. |
| E2 | Kairysis kolitas (distalinis) | Uždegimas išplitęs iki blužnies linkio. |
| E3 | Išplitęs kolitas (pankolitas) | Uždegimas išplitęs už blužnies linkio arba visoje storojoje žarnoje. |

Opinio kolito aktyvumo sunkumą galima objektyviai įvertinti naudojant klinikinę ligos aktyvumo skalę. Klinikinėje praktikoje patologijos sunkumui nustatyti dažniausiai naudojama Monrealio klasifikacija (3lentelė). OK sunkumas yra skirstomas: lengvas opinis

kolitas, vidutinio aktyvumo, sunkus opinis kolitas ir remisija, atsižvelgiant į viduriavimo dažnį ir sunkumą, sisteminių simptomų, laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatus [9, 8, 19, 20].

(3 lentelė) Opinio kolito aktyvumo Monrealio klasifikacija [20].

| Terminas | Aktyvumas | Eiga |
|----------|-----------|---|
| S0 | Remisija | Besimptomė |
| S1 | Lengvas | Tuštėjimas ≤ 4 k/d. (su ar be kraujo), nėra sisteminių intoksikacijos požymių, normalūs uždegimo žymenys (ENG); |
| S2 | Vidutinis | Tuštėjimas ≥ 4 k/d. su krauju, minimalūs arba nėra sisteminės intoksikacijos požymių; |
| S3 | Sunkus | Tuštėjimas ≥ 6 k/d. su krauju, pulsas >90 k./min arba $T^{\circ} > 37,5^{\circ}C$, arba, HGB < 105 g/l, arba ENG > 30 mm/h. |

Gydymas

Remisijos indukcija. Gydomo tikslas yra simptomų - viduriavimo, kraujavimo ir storojo žarnyno gleivinės normalizavimas. Gydomo veiksmingumas yra vertinamas remiantis simptomais, laboratoriniais tyrimais, endoskopiniu storosios žarnos tyrimu bei histologiniu storosios žarnos ištyrimu [21-25]. Remiantis tarptautinėmis gastroenterologų rekomendacijomis, lengvos ir vidutinio sunkumo eigos opiniam proktitui, kaip pirmo pasirinkimo vaistai, siūlomi vietiskai naudojamami melsalazino aplikacijos klizmos, žvakučių pavidalu [21,22,26]. Esant vidutiniam ir lengvam proktitui rekomenduojama

pradinė melsalazino dozė 1 g/d., nepasiekus remisijos 2 k/d. keturias savaites, jeigu gydymas veiksmingas dozė mažinama iki 1 g/d. [27]. Remisijos indukcija, literatūros duomenimis, tęsiama 4-6 savaites [21 - 24]. Pacientams, kurie netoleruoja melsalazino, vietoj jo gali būti skiriamas hidrokortizonas, tačiau gliukokortikoidai turėtų būti vartojami ne ilgiau kaip 8 savaites, dėl sukeliama šalutinio poveikio [29]. Pacientui atsisakius vietiskai vartojamo melsalazino, galima skirti tabletinę melsalazino formą >3 g/d. arba sulfalazino 4 g/d. Jeigu gydymas neveiksmingas siūloma prie pradinės vietiškos melsalazino dozės pridėti gliukokortikoidus ar tabletinę melsalazino formą [21,22].

Gydymo gairėse lengvo ir vidutinio sunkumo kairiajam arba išplitusiam kolitui rekomenduojama kombinuotą terapiją 5 – ASA, medikamentus skiriant >3 g/d. su vietiškais naudojamomis melsalazino klizmomis 1 k/d. 8 savaites [21,22]. Meta analizėje, kurioje buvo įtraukti 321 pacientai su kairės pusės ir išplitusiu kolitu, kombinuota terapija peroraliniu ir vietiškai skiriamu 5 – ASA medikamentiniu gydymu lyginant su vienguba terapija buvo veiksmingesnė, remisijos indukcija siekė iki 95 proc. atvejų [23]. Alternatyvų gydymą pacientams, kuriems nepavyko pasiekti remisijos per 2 – 4 savaites, siūloma pakeisti vietiškai naudojamą melsalaziną į gliukokortikoidus, tačiau tęsti 5 – ASA vartojimą. Beje, nesant alternatyvaus gydymo efekto gali būti pridėdamas budenozidas. Rekomenduojama budenozido dozė 9 mg/d. 8 savaites [28]. Atlikti klinikiniai tyrimai rodo, jog pacientams, kuriems remisijos indukcija buvo nesėkminga vartojant budenozidą, tikslingiausia pereiti prie peroralinių gliukokortikoidų [29]. Praktinėse gairėse siūloma pradinę prednizolono dozė pirmą savaitę 40mg, po to dozė mažinama kas savaitę iki minimalios dozės [21,22,29].

Sunkiam opiniam kolitui gydyti, kaip pirmo pasirinkimo medikamentas, rekomenduojamas azatioprinas. Remiantis literatūros duomenimis, pacientams, kurie netoleruoja azatioprino, kaip alternatyva gali būti skiriamas metotreksatas. Vartojant metotreksatą svarbu pridėti 1mg/d. folio rūgšties, virškinamojo trakto protekcijai [34]. Kito pasirinkimo vaistas infliksimabas, remiantis literatūros duomenimis, vartojant azatiopriną su infliksimabu remisijos indukcija buvo geresnė lyginant su monoterapija infliksimabu [24]. Alternatyvus medikamentinis gydymas nepavykus pasiekti remisijo yra tofazitinibas, kurį siūloma vartoti esant neveiksmingam gydymui infliksimabu [35]. Esant sunkiam opiniam kolitui peroraliniai gliukokortikoidai taip pat pasižymi efektyvumu norint greitai pasiekti remisiją. Iš 445 pacientų meta analizės duomenimis 95 proc. gliukokortikoidus vartojančių pacientų pasiekė

remisiją [25]. Kito pasirinkimo medikamentai – intraveniniai gliukokortikoidai esant refrakteriniam opiniam kolitui arba nefektingam gydymui preoraliniais gliukokortikoidus [33].

Remisijos palaikymas. Pagrindinis tikslas apsaugoti nuo OK atkričių. Skiriant palaikomąjį gydymą svarbu tinkamą medikamentą pasirinkti pagal tai, kurių vaistų poveikiui esant buvo pasiekta remisija [21,22]. Remiantis literatūros duomenimis, palaikomoji terapija rekomenduojama, kai pasireiškia >1 ligos paūmėjimo epizodas per metus, o esant kairiajam ar išplitusiam opiniam kolitui, remisijos palaikymo terapija rekomenduojama neatsižvelgiant į paūmėjimų dažnį [31,36]. Dažniausiai naudojami medikamentai 5 – ASA, esant opiniam proktitui taip pat gali būti naudojamos vietiškos melsalazino formos [29]. Sunkiam OK pirmo pasirinkimo medikamentus rinktis stipresnius imunosupresantus, literatūroje rekomenduojamas azatioprinas. Kai gydymas neefektyvus alternatyviam gydymui gali būti pasirinktas infliksimabas arba intraveniniai gliukokortikoidai. Paskutinis konservatyvus gydymo variantas intraveninis ciklosporino, kuriam esant neefektyviam siūloma svarstyti chirurgines intervencijas [31,33].

Chirurginis gydymas. Tarp indikacijų opinio kolito chirurginiam gydymui yra storosio žarnos perforacija, gyvybei pavojingas masyvus kraujavimas bei toksinis žarnos išsiplėtimas [30, 31]. Taip pat esant nuolatiniam OK simptomams, kai neefektyvus konservatyvus gydymas ar pacientams, kurie serga OK ≥ 10 metų, jog išvengtume gaubtinės žarnos vežio rekomenduojamas chirurginis gydymas [31]. Mokslinėse apžvalgose, kaip pirmo pasirinkimo operacinis metodas pacientams, sergantiems OK - atkuriamoji proktoektomija suformuojant klubinės žarnos rezervuarą (ileo – pouch analinė – anastomozė (IPAA)). Dažniausiai ši operacija atliekama dviem etapais, tačiau praktinėse rekomendacijose nurodoma, jog galima ir trijų etapų operacija operuojant skubos tvarka. Skiriami 3 klubinės žarnos rezervuaro suformavimo tipai – „J“, „S“ arba

„W“, iš kurių dažniausiai naudojama „J“ [30,32]. Remiantis klinikinės medicinos šaltinių duomenis, antro pasirinkimo chirurginis metodas - totali kolektomija su ileorektaline anastomoze, kurios metu pašalinama visa storoji žarna, o distalinis plonųjų žarnų galas sujungiamas su tiesiąja žarna. Totali proktokolektomija suformuojant nuolatinę ileostomą atliekama pacientams, kurie neprieštarauja nuolatinės stomos buvimui [31-33].

Išvados

1. Pagrindinis opinio kolito simptomas yra pastovus viduriavimas su krauju. Daliai pacientų liga pasireiškia sunkia forma, kuriai būdingi sisteminiai simptomai.
2. Nėra vieno tyrimo metodo, kuris leistų patvirtinti opinį kolitą. Diagnozė nustatoma remiantis klinikiniais duomenimis, kolonoskopija ir histologiniu tyrimu.
3. Veiksmingai lenvo ir vidutinio sunkumo OK sukkelto proktito gydymas pasiekiamas vietiškomis melsazalino formomis.
4. Skiriant tinkamą gydymą remisijos palaikymui svarbu atsižvelgti į remisijos indukcijai naudotus vaistus.
5. Dažniausiai opinio kolito chirurginis gydymo metodas pasirenkamas esant opinio kolito komplikacijoms šio metu kaip aukštinis standartas naudojama atkuriamoji proktokolektomija.

Šaltiniai

[1] Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2011 Nov 3;365(18):1713-25. doi: 10.1056/NEJMra1102942. PMID: 22047562.

[2] Ford AC, Moayyedi P, Hanauer SB. Ulcerative colitis. *BMJ.* 2013; 346:f432.

[3] Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2011; 365(18):1713-1725.

[4] Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal Manifestations and Complications in Ibd. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10(10):585-595.

[5] Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):730-734.

[6] Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(6):597-605.

[7] Stephan R. Vavricka, MD, Alain Schoepfer, MD, Michael Scharl, MD, Peter L. Lakatos, MD, Alexander Navarini, MD, Gerhard Rogler, MD, Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease, *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 21, Issue 8, 1 August 2015,

[8] Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017 Apr 29;389(10080):1756-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27914657; PMCID: PMC6487890.

[9] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55:749.

[10] Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2016; 10:239–54.

[11] Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, et al. Thromboprophylaxis is associated with reduced post-hospitalization venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12:1905–1

[12] Sands BE. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015; 149:1275–85.e2

[13] Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein,

erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol.* 2015

[14] Vito Annese, Marco Daperno, Matthew D. Rutter, Aurelien Amiot, Peter Bossuyt, James East, Marc Ferrante, Martin Götz, Konstantinos H. Katsanos, Ralf Kießlich, Ingrid Ordás, Alessandro Repici, Bruno Rosa, Shaji Sebastian, Torsten Kucharzik, Rami Eliakim, on behalf of ECCO, European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 7, Issue 12, December 2013, Pages 982–1018,

[15] Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105:501–23;

[16] Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013; 7:982–10

[17] Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis.* 2013; 7:556–85

[18] Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2012; 6:965–90

[19] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;

[20] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel

disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909

[21] Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019 Mar;114(3):384-413. doi: 10.14309/ajg.000000000000152. PMID: 30840605.

[22] Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Ytter Y, Cross RK; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2019 Feb;156(3):748-764. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.009. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30576644; PMCID: PMC6858922.

[23] Singh S, Feuerstein JD, Binion DG, Tremaine WJ. AGA Technical Review on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2019 Feb;156(3):769-808.e29. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.008. Epub 2018 Dec 18. Erratum in: *Gastroenterology.* 2019 Sep;157(3):903. PMID: 30576642; PMCID: PMC6858923.

[24] Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014 Feb;146(2):392-400.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.052. PMID: 24512909.

[25] Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(4):590-9; quiz 600. doi: 10.1038/ajg.2011.70. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21407179.

[26] Malchow H, Gertz B; CLAFOAM Study group. A new mesalazine foam enema (Claversal Foam)

compared with a standard liquid enema in patients with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Mar;16(3):415-23. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01199.x. PMID: 11876694.

[27] Andus T, Kocjan A, Müser M, Baranovsky A, Mikhailova TL, Zvyagintseva TD, Dorofeyev AE, Lozynskyy YS, Cascorbi I, Stolte M, Vieth M, Dilger K, Mohrbacher R, Greinwald R; International Salofalk Suppository OD Study Group. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Nov;16(11):1947-56. doi: 10.1002/ibd.21258. PMID: 20310020.

[28] Sandborn WJ, Travis S, Moro L, Jones R, Gaultille T, Bagin R, Huang M, Yeung P, Ballard ED 2nd. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology.* 2012 Nov;143(5):1218-1226.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.003. Epub 2012 Aug 11. PMID: 22892337.

[29] Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology.* 2015 May;148(5):1035-1058.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.001. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25747596.

[30] Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, Coffey JC, Heneghan HM, Kirat HT, et al. Ileal pouch anal anastomosis: Analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg.* 2013;257(4):679–85.

[31] Bohl JL, Sobba K. Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis. *Surg Clin North Am.* 2015;95(6):1211–32.

[32] Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2012 Nov 3;380(9853):1606-19. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22914296.

[33] Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician.* 2013 May 15;87(10):699-705. PMID: 23939448. (prie gydymo sunkų kolitą.)

[34] Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CE, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Feb;53(2):213-22. doi: 10.1093/rheumatology/ket260. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23946436; PMCID: PMC3894670.

[35] Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panés J; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1723-1736. doi: 10.1056/NEJMoa1606910. PMID: 28467869.