

ЛЕЧЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

В. В. Недогода, З.С. Скворцова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Волгоградской медицинской академии

Заболевания кишечника с невыясненной этиологией, такие как неспецифический язвенный колит (НЯК), болезнь Крона, в центре внимания многих специалистов: морфологов, иммунологов, генетиков, химиков-фармакологов и, конечно, клиницистов.

Неспецифический язвенный колит - это хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся геморрагическим гнойным воспалением с развитием общих и местных симптомов.

Большую проблему в терапевтической практике представляют купирование сложных метаболических реакций в слизистой оболочке толстой кишки, влияние на химические посредники воспаления: метаболиты арахидоновой кислоты, простагландины, лейкотриены.

Так как заболевание относят к иммунокомплексной патологии, в патогенезе которого ведущим механизмом является изменение иммунной реактивности, в связи с этим главной задачей в лечении становится коррекция иммунологического статуса.

"Пусковые агенты" разнообразны: это и пищевая аллергия (многие больные не переносят цитрусовые, орехи, томат, картофель, молоко), стрессовые ситуации, острые вирусные заболевания, усиленно обсуждается роль клостридий, бактериоидов, патогенных штаммов *E. Coli*, применение некоторых лекарственных препаратов.

Наибольшее значение в развитии язвенного колита имеют 3 антигена:

1. Пищевой (алиментарный).
2. Бактериальный (бактерии и вирусы).
3. Аутоантиген.

Лечение представляет определенные сложности, часто даже при использовании самых современных схем и препаратов добиться успеха не удается, так как игнорируются основные заповеди гастроэнтерологии не выдерживаются: 1) режим питания, 2) требования к диете, 3) не проводится элиминация в пищевом рационе "провокационных продуктов", способных инициировать и затягивать обострение, 4) недостаточно активно воздействие на биоценоз кишечника, 5) игнорируются давно известные и прошедшие проверку временем так называемые "вспомогательные средства", в том числе фитотерапия.

Главным направлением терапевтических мероприятий следует считать купирование воспалительного процесса, токсических проявлений, индукцию ремиссии, подтвержденную ректороманоскопией, поддержание достигнутого улучшения и профилактику новых обострений.

Больной должен быть ориентирован, что нарушение диеты, курение, прием оральных контрацептивов могут способствовать рецидиву.

Известно изменение психологического статуса у этих больных, и в ряде случаев необхо-

дим визит к психоневрологу. В формировании немедикаментозного базиса у всех групп больных должны быть грамотные рекомендации по питанию.

Основные требования к диете

Существенные ограничения имеются при обострении, тяжелых рецидивирующих вариантах течения.

У большинства больных нарушена толерантность к молоку; желательнее исключить молочные продукты, хотя у некоторых больных достаточно высокая переносимость свежеприготовленного кальцинированного творога. Чаще всего используются различные варианты диеты № 4.

При среднетяжелом и тяжелом течении в связи со значительным нарушением процессов всасывания, дефицитом массы тела требуется не менее 45 ккал на 1 кг массы тела. В пищевом рационе увеличивается количество белка (нежирное мясо, рыба в виде кнелей, фрикаделей, суфле, яйца всмятку). Количество жира ограничивается до 60 г в сутки (сливочное масло добавляется по 5-10 г к блюду). Углеводы ограничиваются до 200-250 г. Порции небольшие, но прием каждые 3 часа. Иногда прибегают к энтеральному питанию, используют монодиеты, содержащие протеины с исключением лактозы и клетчатки, обеспечивающие 50-70 ккал на 1 кг массы тела.

Увеличение содержания белка имеет большее значение, особенно у тех больных, которые получают глюкокортикоиды.

Полное парентеральное питание назначают при потере массы тела более чем на 15%, через подключичную вену вводят незаменимые аминокислоты, белковые препараты, жировые эмульсии с витаминами, прибегают к такому виду питания только при неэффективности энпитов.

В пищевом рационе могут присутствовать отруби, как известно, они могут с успехом применяться как при запорах, так и при поносах.

Начинают с 1 чайной ложки, заваривают кипятком и добавляют в пищу 3-4 раза в день. Допустимы настои и компоты из черемухи, черники.

Фитопрепараты используются как вспомогательное средство, они хороши при нетяжелых формах заболевания, при выходе из обострения, некоторые сборы применяются внутрь, другие в виде клизм, турунд, свечей, наиболее популярными являются: сборы, содержащие льняное семя, корень солодки, корень алтея, траву тысячелистника, спорыша, листья ореха, кору дуба, чернику, ромашку, лапчатку прямостоячую; при кровотечениях традиционно применяют корневище кровохлебки, траву пастушьей сумки; есть готовые аптечные сборы с антидиарей-

ным действием, содержащие и дубильные и вяжущие вещества и слизи.

В последние годы стал широко применяться прополис: прополисное масло для турунд и прополисные свечи. Для микроклизм используют масло шиповника, рыбий жир, отвары и настои ромашки, подорожника, чистотела, настой шалфея, облепиховое масло.

Конечно, все вариации фитотерапии не решают проблемы купирования обострения, но могут быть отнесены к разряду вспомогательных средств.

Фармакотерапия

Этиотропная терапия при НЯК отсутствует. Основной медикаментозный базис составляют препараты, воздействующие на основные звенья патогенеза:

- 1) ликвидацию иммунного воспаления в слизистой толстой кишки;
- 2) коррекцию дисбактериоза;
- 3) нарушения психологического статуса.

Министерством здравоохранения РФ разработаны стандарты - основные схемы по обследованию больных НЯК с перечнем основных препаратов, доз, сроков лечения в зависимости от степени клинических проявлений и тяжести течения. Они хорошо известны практикующим врачам и гастроэнтерологам. Это краткое руководство является азбукой ведения больных с неспецифическим язвенным колитом в стационаре. Безусловно, проблема лечения только обозначается этими стандартами, но не исчерпывается полностью. Ряд положений требует комментария.

Альфа и омега фармакотерапии - азосоединения салициловой кислоты и сульфопиридин, в тяжелых случаях необходимы глюкокортикоиды.

В англосакской литературе предлагается ступенчатый подход в назначении препаратов.

Здесь важно отметить, что сульфасалазин и 5-аминосалицилаты применяются при слабой и умеренной активности, но главным образом, длительно при выписке из стационара для поддержания ремиссии.

Сульфасалазин впервые применен полвека назад и позволяет "выйти" в ремиссию 80-95% больных. При его приеме бывают побочные эффекты (тошнота, головная боль, анорексия), но привлекательность лечения сульфасалазином в его относительной дешевизне. Начальная доза 0,5/2 раза в сутки. При хорошей переносимости дозу медленно повышают до 0,5-1,5/4 раза в сутки. Во время ремиссии доза до 2,0 г в сутки (1,0/2 раза в сутки).

Сульфасалазин относится к сульфаниламидам короткого действия. Имеются отечественные аналоги сульфасалазина пролонгированного действия: салазопиридазин, в котором 5-аминосалициловая кислота сочетается с сульфопиридазином, и сульфадиметоксин, где сульфаниламидом является сульфадиметоксин.

Считается, что в этой группе препаратов входящая в состав 5-аминосалициловая кислота оказывает противовоспалительное действие, ингибируя медиаторы воспаления (антициткиновый эффект), а сульфаниламидный компонент воздействует на условно патогенную флору, способствуя нормализации кишечного биоценоза, но именно сульфаниламидный ингридиент обуславливает побочные эффекты (тошнота, рвота, аллергические реакции, гематологические осложнения в виде агранулоцитоза, панцитопении, метгемоглобинемии). Поэтому на начальных этапах лечения периферическую кровь исследуют каждые 1-2 недели.

В случае хорошей переносимости сульфасалазин может быть назначен до 8 граммов в сутки на 4 приема, а салазодиметоксин и салазопиридазин 2-4 грамма в сутки на 2 приема. Есть лекарственная форма сульфосалазина для местного применения в виде свечей, суспензий.

При длительном приеме во время поддерживающей терапии сульфопрепаратами, которая иногда продолжается 3-6-12 месяцев, надо учесть, что сульфасалазин уменьшает всасывание фолиевой кислоты, поэтому сульфасалазин назначают параллельно с фолиевой кислотой.

Есть еще одно обстоятельство, где следует проявить осторожность при назначении сульфасалазина: он способен ухудшить показатели спермогенеза, и молодым мужчинам лучше назначать другие препараты 5-аминосалициловой кислоты: это **месалазин** (салофальк), клаверсил, которые сохраняют высокую активность, присущую сульфасалазину, но в то же время лишены его многих побочных действий. Суточная доза **месалазина** (салофалька) 1,5-3,0 г в сутки в 4 приема. Формы выпуска не только в виде таблеток, но и в виде ректальных свечей, клизм; ректальные формы дороги, кроме того, у месалазина имеются побочные эффекты (возможно усиление диареи, болей в животе, редкими осложнениями являются миокардит, нейропатия, панкреатит, препарат нефротоксичен).

Асакол - заключенная в особую оболочку лекарственная форма месалазина, которая высвобождается при pH > 7,0.

Олсалазин - димер 5-аминосалициловой кислоты, форма действует в дистальных отделах кишечника, но иногда может усиливать понос.

Пентаса - микрогранулярная форма месалазина - высвобождается уже в тонкой кишке, может применяться и при болезни Крона, считается лучшим средством при НЯК с диареей.

Белсалазид переносится лучше, чем месалазин, эффективен при остром, умеренно тяжелом и тяжелом течении НЯК.

Но какой бы препарат ни выбрать, для подавления повышенной активности требуются значительные дозы - до 3,5-4,0 г в сутки.

Некоторые гастроэнтерологи используют в качестве препаратов первой линии метронидазол и ципрофлоксацин, на которых также можно

достичь ремиссии, но рецидивы наступают раньше.

Глюкокортикоиды и иммунодепрессанты

ГКС являются препаратами выбора при язвенном колите - это следующая ступень, если недостаточно эффективны салазопиридазин или месалазин. Основные параметры их благоприятного действия: торможение созревания иммунокомпетентных лимфоцитов, блокада в очагах воспаления и освобождения арахидоновой кислоты, предотвращение образования медиаторов воспаления, уменьшение проницаемости сосудов, влияние на тканевой фибринолиз. Различают и системное действие ГКС при введении их парентерально и внутрь. Местно они применяются в виде орошений, клизм, аэрозолей. Длительный их прием часто дает побочные эффекты. Традиционно ГКС применяются при тяжелом течении НЯК и формах средней тяжести. Они сочетаются с приемом препаратов 5-аминосалициловой кислоты. Если поражения изолированы пределами прямой кишки, ограничиваются ректальным введением (преднизолон, гидрокортизон). При более обширном поражении назначают преднизолон 20—40 мг в сутки. Улучшение наступает обычно в течение 1-2 недель, и тогда переходят на сульфасалазин и постепенно в течение 2-3 месяцев "уходят" от преднизолона до полной отмены.

Начальная доза преднизолона при парентеральном введении до 120 мг в сутки. При неэффективности дозу можно увеличить, при достижении клинического улучшения дозу снижают. Ряд других авторов рекомендуют при отсутствии эффекта от приема ГКС per os внутривенное введение гидрокортизона 50-100 мг каждые 6 часов или метилпреднизолона 20-40 мг 2 раза в сутки. К сожалению, от глюкокортикоидов часто полностью уйти не удастся. Быстро развивается обострение, и если в течение нескольких месяцев необходимо не менее 15 мг преднизолона ежедневно, надо ставить вопрос о хирургическом лечении.

Оптимальным является вариант, когда с глюкокортикоидов удастся перейти на сульфасалазин или его аналоги.

Расширяется диапазон препаратов глюкокортикоидов для местного применения: будесонид, беклометазон, тиксокортол, а в фазе затухающего обострения используют гормональные мази: лоринден, фторокорт.

С целью воздействия на иммунологические нарушения при неэффективности базисных средств рекомендуется назначение иммунодепрессантов: азатиоприна, 6-меркаптопурина, циклофосфана, метотрексата, циклоспорина.

Сведения об их эффективности крайне противоречивы. Некоторые полагают, что они не играют самостоятельной роли в лечении НЯК.

Обычно назначают азатиоприн 1,5-2,0 мг/кг в сутки или меркаптопурин до 1,5 мг/кг в сутки. Они применяются в сочетании с ГКС, что позво-

ляет снизить суточную дозу глюкокортикоидов. Азатиоприн и 6-меркаптопурин следует принимать не менее 3 месяцев, они снижают количество Т-лимфоцитов и нарушают синтез иммуноглобулинов. Но при их применении должен быть тщательный врачебный контроль за состоянием костномозгового кроветворения, функциями печени.

Метотрексат ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу, которая участвует в синтезе фолиевой кислоты, иммуномодуляторная активность препарата связана с ингибированием интерлейкина-1 и супрессией Т-лимфоцитов. Парентеральное введение еженедельно 25 мг подкожно или внутримышечно у лиц с высокой активностью процесса давало положительный клинический эффект. Лечение метотрексатом также требует контроля за периферической кровью и печеночными маркерами.

В ряде случаев при отсутствии успеха с использованием достаточно высоких доз преднизолона - 60 мг per os и до 200 мг парентерально в сутки прибегают и к пульс-терапии: в течение 2-3 дней ежедневно вводят по 500 мг преднизолона внутривенно капельно; есть сообщения, что в качестве пульс-терапии используется циклофосфан по 400 мг внутривенно капельно в течение 2 дней.

В настоящее время несколько новых методов лечения проходят клинические испытания - применение моноклональных антител против отдельных цитокинов, таких как IL-12 и против рекомбинантных цитокинов IL-11, IL-12. Препараты вводятся внутривенно. Применение их ограничено из-за высокой стоимости.

Биологические препараты

Активно изучается их применение в лечении заболеваний, где необходимо иммуномодуляторное воздействие. Из этих препаратов заслуживает внимания инфликсимаб - моноклональный глобулин, который связывает циркулирующий и фиксированный на мембранах фактор некроза опухоли (TNF α). Инфликсимаб может лизировать активированные Т-лимфоциты и макрофаги. Однократное внутривенное введение 10-20 мг/кг массы тела вызывает у *большинства больных* клиническую и эндоскопическую ремиссию! Позволяет уменьшить либо вовсе отказаться от ГКС. Побочные эффекты: головная боль, аллергические реакции.

В последние годы усиленно разрабатывается применение сандиммуна-циклоспорина-А и сандиммуна-Неорал в лечении НЯК и болезни Крона. Если сандиммун-циклоспорин-А применяется внутривенно до 2 недель и потом внутрь в капсулах 6-8 мг/кг, то неорал в дозе 5 мг/кг веса оказался более эффективным и менее токсичным. Предлагается алгоритм использования сандиммуна и неорала. Всасывание у неорала на 25% выше, чем у других форм, побочные эффекты обратимы. Стоимость лечения ниже, а качество жизни выше.

Есть единичные сообщения (США, Чикаго) о применении стволовых клеток - аутотерапия при болезни Крона, рассеянном склерозе и СКВ. По мнению специалистов, эмбриональные стволовые клетки могли бы привести к более лучшим результатам. Иммунологи полагают, что аутотерапия стволовыми клетками может помочь пациентам при тяжелых аутоиммунных поражениях.

Большой интерес вызывает также применение ингибиторов липоксигеназы и переживающего второе рождение талидомида, который является сильным ингибитором фактора некроза опухоли (TNF α), разрабатываются его новые аналоги. Но это терапия не сегодняшнего дня. Говоря об интенсификации лечения НЯК, а это необходимо при тяжелом течении, помимо традиционной связки сульфасалазин - глюкокортикостероиды - иммуномодуляторы - иммунодепрессанты, требуются инфузионная терапия для снижения токсемии (полиоксидоний, гемодез, гипохлорит натрия), нормализация микроциркуляции (реополиглюкин, трентал), коррекция электролитных нарушений (хлорид калия, раствор Дисоль, глюконат кальция, панангин). С целью элиминации токсинов применяются гемосорбция и плазмаферез, для поддерживающей терапии и пролонгирования ремиссии - ГБО.

Лечение дисбактериоза

Рациональное лечение дисбактериоза зависит от грамотно проведенного бактериологического исследования содержимого толстой кишки и его трактовки. При диарейном синдроме до получения этих результатов можно ограничиться энтеролом, энтеросорбентами. Обычно больным необходимы бифидобактерин, бификол, бифилин, нутровин В (содержит *B.bifidum*, витамины В₁, В₂, никотинамид). С учетом бактериологических посевов при нагноительных процессах в зависимости от патогенного агента приходится назначать и антибиотики. При стафилококковом дисбактериозе макролиды, при иерсениозе - интетрикс, левомецетин. Лечение дисбактериоза является важной и очень трудной задачей, частота его выявления и степень выраженности коррелируют с тяжестью воспалительного процесса в толстой кишке. В составе измененной кишечной флоры есть микроорганизмы, способные вырабатывать токсические продукты, "ферменты агрессии", что поддерживает воспалительный процесс в толстой кишке.

Условно-патогенные бактерии способствуют развитию суперинфекции, микробной аллергии и аутоиммунным процессам в организме. Выявляется дисбактериоз у 70-100% больных. Основные подходы к лечению, рациональное сочетание биологических препаратов, пробиотиков и пищевых добавок уже рассматривались в выпусках журнала ранее.

Вспомогательные средства

В качестве средств, улучшающих репарацию при НЯК, давно применяется актовегин внутривенно, внутримышечно, в свечах, мазях.

Широко применяются антиоксиданты. Полезны витамин Е, аевит, липоевая кислота. Предлагается для местного применения олипек - в микроклизмах по 2,0 с разведением в 30 мл физиологического раствора 1 раз в сутки в течение 10-12 дней; этот препарат действует внутриклеточно, имеет хороший антиоксидантный эффект. На исходе острого периода применяют ГБО.

В нашей клинике с успехом мы использовали внутривенную озонотерапию, которая была эффективной при тяжелой форме НЯК с множественными внекишечными проявлениями и массивными спонтанными некрозами мягких тканей.

При нарушении питания, гиповитаминозе, прогрессирующей потере массы тела парентерально больным назначают электролиты, альбумин, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, витамин В₁, жировые эмульсии. При анемии необходимы препараты железа.

Учитывая частое развитие астено-ипохондрического, депрессивного синдрома, канцерофобии, необходима нормализация психологического статуса. Это и психотерапия, и применение транквилизаторов у больных с выраженной тревогой - элениум, седуксен, рудотель, при депрессии - небольшие дозы трициклических антидепрессантов: amitриптилин, иногда полезны комбинации транквилизаторов и малых нейролептиков, особенно при фобическом синдроме.

Особо выделяют лечение при молниеносном течении, которое встречается у 5-10% больных, при этом отмечаются профузный понос с кровью, боли в животе, высокая температура тела, дегидратация, возможен перитонит. Токсической мегаколон, атония и дилатация толстой кишки развиваются в 1-2% случаев. При этом отмечается расширение просвета толстой кишки до 6 см и более (измеряется в середине поперечно-ободочной кишки на обзорной рентгенограмме в положении лежа, больной должен находиться под наблюдением хирурга). Проводятся следующие мероприятия:

1. Аспирация содержимого желудка через назогастральный зонд, полный голод, при необходимости парентеральное питание.
2. Коррекция водно-электролитных нарушений.
3. Антибиотики широкого спектра действия внутривенно.
4. Кортикостероиды внутривенно (гидрокортизон по 100 мг каждые 6 часов).
5. Тотальная колэктомия показана, если через 48 часов не наступило улучшения.

При гнойных осложнениях проводится лечение антибиотиками широкого спектра действия короткими курсами.

Хирургическое лечение показано в тех случаях, когда колит носит молниеносный характер или когда при адекватном лечении ремиссии не достигается.

В дебюте заболевания, если имеется острое начало, с лихорадкой, профузными поносами и ректальными кровотечениями, госпитализация должна быть немедленной. Анемия (гемоглобин менее 100 г/л), СОЭ более 30 мм/час, альбумин менее 35 г/л являются дополнительными показателями тяжести. Глюкокортикоиды должны быть назначены немедленно и внутривенно.

Диспансеризация. Больные неспецифическим язвенным колитом должны находиться на диспансерном учете у гастроэнтеролога (оптимальный вариант) или участкового терапевта. Основные цели диспансерного наблюдения – пролонгирование ремиссии, предупреждение обострений, своевременная диагностика осложнений, особенно малигнизации.

При благоприятном течении больной осматривается 1 раз в квартал; если принимает поддерживающие дозы сульфасалазина или преднизолона – ежемесячно. Ректороманоскопия не реже 1 раза в год или чаще при ухудшении состояния.

Необходимо трудоустройство больного: работа без ночных смен, командировок. Необходимо рациональное питание.

Санаторно-курортное лечение больным язвенным колитом в фазе обострения не показано. В стадии ремиссии возможно лечение в местных санаториях (г. Дубовка, "Волгоградец") или санаториях группы Кавказских Минеральных Вод, Карловы Вары.

Что сказать больному? Как ориентировать его при наличии заболевания в плане лечения?

У вас заболевание, которое будет продолжаться всю жизнь и которое невозможно полностью излечить. Иногда воспаление будет отступать, и вас при этом не будут беспокоить проявления заболевания. Такие периоды называются ремиссиями. Наша задача состоит в том, чтобы ремиссии максимально продлить. Время от времени, иногда довольно долго, вам придется принимать противовоспалительные лекарства,

чтобы достичь ремиссии и предотвратить рецидивы заболевания.

Для женщин детородного возраста нет причин, по которым вам нельзя было бы забеременеть и иметь здорового ребенка.

У некоторых больных беременность может привести к обострению заболевания, у других она, наоборот, улучшает состояние. Если возможно, заранее информируйте нас о планируемой беременности, чтобы мы могли подобрать безопасные для плода препараты.

Последние несколько лет болезнь у вас протекала в мягкой форме, поэтому весьма вероятно, что она будет носить такой же характер и в будущем. Разумеется, мы будем продолжать тщательно наблюдать за ее течением, чтобы удостовериться в этом.

У нас есть несколько листовок для больных, в которых вы можете найти более подробную информацию. Если у вас возникнут какие-либо вопросы, мы охотно ответим на них.

В большинстве случаев заболевание протекает в легкой форме, для лечения которой достаточно приема таблеток.

Приходится признать, что у небольшого числа больных язвенный колит приобретает тяжелую форму, из-за чего иногда приходится удалять толстую кишку. Это может означать, что у больного на кожу живота будет выведена толстая кишка (с калоприемником), но у таких пациентов позднее обычно удается восстановить непрерывность кишечника и естественное прохождение кишечного содержимого.

При правильном лечении вам станет лучше, и вы сможете продолжить вести полноценную и активную жизнь.

Если заболевание поражает всю толстую кишку, то приблизительно через 8-10 лет вам надо будет регулярно проходить колоноскопии – раз в год или раз в два года. Это делается для того, чтобы не пропустить редкие случаи развития раковых изменений на фоне длительного воспаления.

С очень большой осторожностью следует относиться к мониторингу очистки кишечника с применением современных аппаратов (АМОК-2 и другие).

Литература

1. Рысс Е.С., Фижзон-Рысс Ю.М. Некоторые особенности клинической картины и лечения неспецифического язвенного колита и болезни Крона // Терапевтический архив. - 1990. — № 2. - С. 150-153.
2. Григорьев П.Я., Печатников Л.М., Мальков Р.Е. Использование пульс-терапии циклофосфаном при тяжелом течении неспецифического язвенного колита // Клиническая медицина. — 1994. - № 1. — С. 54-56.
3. Shivananda S., Lennard-Jones J., Logan R., Fear N. и др. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south results of the European collaborative study of inflammatory Bowel Disease (EC-JBD) JUT, 1996, 39/5. P. 690-697.
4. Inflammatory Bowel Disease. Allan. R et al. (eds). - London. Churchill Livingstone, 1997.
5. Green J.R., Lobo A.J., Holdsworth C.D., Leicser R.J. and other. Balsalazid is more effective and better tolerated than mesalazine in the treatment of acute ulcerative colitis. The Abacus Investigator Group. Gastroenterology. 1998, 114 (1), p. 15-22.
6. Actis G.C., Aimo G., Priolo G. of other. Efficacy and efficiency oral microemulsion cyclosporin versus intravenous and soft gelatin capsule cyclosporini in the treatment of severe steroid-refractory ulcerative colitis: An open-label retrospective trial. JBD 4 (4) 1998, p. 276-279.
7. Jurgens Scholmerich. Immunosuppressive treatment refractory ulcerative colitis where do we stand and where are we going? European Journal of Gastroenterology and Hepatology 9 (9), 1997, p. 842-849. Jewel, Advances in IBD, International symposium, Amsterdam, Netherlands, 12-13 March 1998.