

## НАУЧНИ ОБЗОРИ

## БОЛЕСТ НА СРОHN – ИСТОРИЧЕСКИ ПРЕГЛЕД НА КЛАСИФИКАЦИИТЕ

П. Пенчев

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна” – София

## CROHN'S DISEASE – HISTORICAL REVUE OF CLASSIFICATIONS

P. Penchev

Clinic of Gastroenterology, University Hospital "Tsaritsa Yoanna" – Sofia

**Резюме:** Болестта на Крон е хетерогенно, хронично грануломатозно възпаление, локализирано в ГИТ, най-често в терминалния илеум и началната част на дебелото черво. Многообразната фенотипна характеристика на болестта създава изключителни затруднения при изработването на стандартизирани критерии за намиране на корелации с предполагаемите етиологични фактори (генетични и от околната среда), за преценка на еволюцията и за оценка на ефекта от лечението. За тези цели последователно са разработени определени критерии, залегнали в приетите през 1998 г. Виенска класификация и през 2004 г. – Монреалска класификация.

**Ключови думи:** болест на Крон, Виенска класификация, Монреалска класификация

**Адрес за кореспонденция:** Д-р П. Пенчев, Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна”, ул. „Бяло море” № 8, 1527 София, тел. (02)9432519, e-mail: penchev.dr@gmail.com

**Summary:** Crohn's disease is a heterogeneous, chronic, granulomatous inflammation, localized in the gastrointestinal tract, predominantly in the terminal ileum and the proximal part of the colon. The variety of phenotype characteristics of the disease causes extreme difficulties in setting up standardized criteria for finding correlation between possible etiologic factors (genetic and environmental), for assessment of the disease evolution and evaluation of the effect of the treatment. For this purpose, consistently defined criteria have been developed, which are basic principles in the Vienna classification accepted in 1998 and the Montreal classification in 2004.

**Key words:** Crohn's disease, Vienna classification, Montreal classification

**Address for correspondence:** P. Penchev, MD, Clinic of Gastroenterology, University Hospital "Tsaritsa Yoanna", 8 Bialo more str., Bg-1527 Sofia, tel. (02)9432519, e-mail: penchev.dr@gmail.com

Клиничните класификации на болестите се основават на това, дали е известна причината за болестта, или не. Класификацията по причинител на болестта, който е налице при всички случаи и липсва при други болести, разграничава най-точно дадено заболяване от всички останали. Когато причинителят е неизвестен или недоказан, класифицирането става по симптомите, структурните промени в организма и изхода от болестта при всички условия за хетерогенност, която остава между случаите на една нозологична единица.

## ИСТОРИЯ НА ПОЗНАНИЯТА ЗА БОЛЕСТТА НА СРОHN

През 850 г. от н.е. крал Алфред Велики – „Любимецът на Англия”, е страдал от хронично

гастроинтестинално заболяване, започнало на около 20-годишна възраст и обяснявано с магия или наказание за неговото неверие. Понастоящем се спекулира, че е страдал от болестта на Crohn, която евентуално е имала отношение и към смъртта му. Същевременно болестта му е „унаследена“ от сина му Едуард.

Morgagni през 1769 г. описва аутопсионно дълбоки язви, стенотични промени в терминалния илеум непосредствено до границата с колона и тумороподобни изменения в прилежащите лимфни възли при 20-годишен мъж, който през голяма част от живота си е страдал от рецидивиращи епизоди с диария и мъчителни коремни болки, понякога с треска. Последната криза, довела до смъртта му, е продължила около месец. Вероятно това е първото добре документи-

рано описание на грануломатозно хронично възпаление на червата, общоизвестно в медицинската общност като IBD (inflammatory bowel disease) [2].

През първата половина на XIX век Combe и Saunders, а по-късно Abercrombie описват случаи на задебеление на терминалния илеум, които от днешна гледна точка бихме отнесли към болестта на Crohn. През втората половина на XIX век д-р Fielding намира за един обзор около 50-60 подобни описания [2, 3].

Най-значимата статия за болестта на Crohn, преди знаковата публикация на самия Crohn, е издадена в BMJ през 1913 г. от шотландския хирург д-р Dalziel. Той описва 9 оперирани с трансмурално грануломатозно възпаление на илеума, йеюна и колона, при което червото придобива плътност на „вкочанена змиорка“, а прилежащите лимфни възли, макар и увеличени, са неказеифицирали. Д-р Dalziel отбелязва, че гигантоклетъчните грануломи при микроскопското изследване може би са патогномонични, но тогавашното медицинско общество не обръща внимание на този факт [2].

През 1932 г. в JAMA е публикувана статията на Burrill Crohn, Leon Ginzburg и Gordon Oppenheimer „Регионален илеит: патологична и клинична същност“. В статията тенденциозно е фокусирано вниманието върху находката при 14 оперирани от един и същ хирург – д-р Berg от Mount Sinai Hospital, при които са намерени престенотична дилатация, стенози на терминалния илеум с дължина 8-12 инча (20-30 cm), свързващи непосредствено до Баухиновата клапа, задебеление на стената на илеума, разязвяване на лигавицата и формиране на фистули към съседните бримки на дебелото черво и коремната стена. Микроскопски се установява различностепенна неспецифична възпалителна инфилтрация, състояща се от полиморфонуклеарни и кръгли клетки, плазмоцити и фибробласти. Авторите намират за изненадващо наличието на гигантски клетки при някои от заболелите. Цитираните случаи са така подбрани сред значително по-големия хирургичен материал, че да демонстрират и докажат съществуването на отделно, самостоятелно възпалително заболяване на червата, което има свой морфологичен субстрат – „подостро и хронично некротизиращо и цикатризиращо възпаление“ на терминалния илеум. „Разязвяването на мукозата е придружено от непропорционална съединителнотъканна реакция на останалата част от стената на засегнатото черво... и води до стеноза на лумена заедно с формиране на множество фистули“ [8].

Тази морфология отговаря на определен симптоматоксикоз при млади пациенти с продължителни оплаквания, които авторите групират по следния начин:

1. Симптоми на остро интраабдоминално възпаление с перитонеално дразнене;
2. Симптоми на „язвен ентерит“;
3. Симптоми на хронична тънкочревна обструкция;
4. Персистиращи интраконтрабилни фистули в десния долен коремен квадрант след дренаж на интраабдоминални колекции [8].

Описаните случаи са добре разграничени от други характерни за зоната изменения като: усложнения на остър апендицит, грануломатозни заболявания, най-вече илеоцекална туберкулоза, но също паразитози и сифилис, както и грануломи, дължащи се на чужди тела. Остава обаче отворен въпросът за участието на колона във възпалителния процес [8]. Още по време на дискусиата на доклада пред годишната среща на Американската медицинска асоциация, изнесен от д-р Crohn и предшествващ публикацията в JAMA, възниква въпросът за съчетаване на подобни изменения в терминалния илеум с тежък улцерозен колит, който по това време е добре известен (д-р L. Hirschman, Detroit) [3].

Един от най-интересните аспекти при ранните описания на болестта на Crohn е разграничаването от улцерозния колит. Wilks и Moxon описват улцерозния колит през 1875 г. и до 20-те години на XX век той става добре разпознаваема диагноза. През 1930 г. Vargen и Weber описват в хирургичен материал 23 случая с „регионален мигриращ хроничен улцерозен колит“ [3]. При 17 от пациентите ректумът е бил без изменения, а трима са имали перианални фистули. Това е може би едно от първите документирания на грануломатозното хронично възпаление на колона, въпреки че и д-р Dalziel (1913 г.) описва засягане на колона при няколко пациенти (вж. по-горе). Crohn и Rosenberg от Mount Sinai Hospital описват „комбинирани форми на илеит и колит“, различни от backwash ileitis, при които са наблюдавали пръснати изменения в колона с прескачане през нормална лигавица или продължаващи изменения от терминалния илеум в цекума и колон асценденс. Самите те обаче, в продължение на много години, не приемат разпространението на регионалния илеит в колона, а смятат, че съществува коморбидност между улцерозен колит и болестта на Crohn [3, 12].

През 1952 г. Wells отбелязва, че сегментният колит е по-скоро форма на болестта на Crohn, отколкото вариант на улцерозния колит [12].

През 1958 г. Dafner и Brown намират „илеоколит“ при 37% сред 100 пациенти с болестта на Crohn [12].

През 1960 г. излиза класическата статия на Lockhart-Mummery и Morson, в която са публикувани ясни патологични критерии за разграничаването на „грануломатозния колит“ като проява на болестта на Crohn в дебелото черво от истинския улцерозен колит [14]. Статията е и първи сериозен опит за класифициране на измененията в колона не само според локализацията и разпространението, но и според протичането и прогнозата. Това е втората публикация, която отваря „нова ера“ в разбиранията на медицинското общество за същността на IBD.

### ИСТОРИЯ НА КЛАСИФИКАЦИИТЕ НА БОЛЕСТТА НА CROHN

Макар и първоначално описана като единна патологична и клинична същност, скоро се натрупват достатъчно данни за голямото разнообразие от демографски, клинични и морфологични характеристики, различна еволюция и непредсказуем отговор към лечение на болестта. Тези различия наложиха да се правят опити за отделяне на подгрупи, които се различават по естественото си протичане, по усложненията, по отговора към лечението и евентуално по прогнозата.

През последното десетилетие, във връзка с новите открития, се наложи да се прилагат класификационни системи, за да се проследи как болестта се проявява фенотипно при фамилии с множество засегнати членове и съответен генотип и дали отговорът към дадено лечение зависи също от генотипа [11]. За да се определи въздействието на генетичното предразположение, е необходимо да се разграничат фенотипно хомогенни групи, които да бъдат изследвани и проследявани.

Първият опит за класифициране на болестта на Crohn е по анатомичната локализация (Farmer и сътр., 1975 г.). По-късно анатомичното разпространение е изследвано и съпоставено във връзка с отговора на лечението, индикациите за хирургично лечение, вероятността за следоперативен рецидив, а по-късно и с определени серологични и генетични маркери (Vienna, 1998) [9, 24].

В класификацията на IBD на Lennard-Jones от St. Mark's Hospital в Лондон (1989) се представят надеждни клинични инструментални и патоморфологични критерии за IBD, но самите нозологични единици не са субкласифицирани, а само са представени от гледище на диферен-

циалната диагноза между улцерозния колит и болестта на Crohn и други възпалителни заболявания с известна етиология [13].

През 1988 г. Greenstein и сътр. от Mount Sinai Hospital, NY, говорят за „перфориращ“ и „неперфориращ“ тип заболяване в зависимост от първоначалните индикации за хирургично лечение [10, 24]. Авторите намират, че и при рецидив, настъпил след хирургичното лечение, болестта запазва своя тип на протичане като перфориращ (фистула, абсцес, открита перфорация) или неперфориращ (обструкция, медикаментозно неповлияване, кървене, токсична дилатация). При пациентите с първия тип болестта е рецидивирала по-бързо и те са имали същите индикации за последващо хирургично лечение. На по-късен етап двата типа се свързват и с разлика в експресията на молекулни маркери – IL-1-рецепторен антагонист, IL-1 $\beta$ .

Първата класификация на болестта на Crohn е разработена от т.нар. Римска работна група от специалисти в началото на 90-те години на XX век и се основава на фенотипните белези „локализация“, „протичане (behavior)“, „разпространеност“ и „хирургична история“ [21]. Тя е доста детайлна и теоретично допуска образуването на над 700 подгрупи. Макар че са правени статистически проучвания на приетите критерии, Римската класификация не е получила валидност, не е добила популярност и не е общоприета, най-вече поради неясните дефиниции за „протичането“ на болестта, което води до значителни разлики при интерпретацията на измененията от различните изследователи [9, 24, 25].

Така се стига до сформирването на международна работна група, която да изработи по-простена класификация на болестта на Crohn, с точни дефиниции и възпроизводими клинични променливи. Такава е Виенската класификация, приета на Световния конгрес по гастроентерология във Виена през 1998 г. [9]. Работната група приема, че характеристиките на болестта могат да се опишат като постоянни или флукуиращи. Постоянните имат значение за дълготрайната прогноза, докато флукуиращите параметри са по-подходящи за определяне активността на болестта. Работната група се съсредоточава върху постоянните характеристики. В рамките на година и половина са тествани няколко работни проекта, които включват комбинации от характеристики, като локализация, разпространение, протичане (behavior), възраст при поява на оплакванията, фамилна анамнеза за IBD, екстраинтестинални прояви, отговор на стероиди и др. Променливите са изследвани

както ретроспективно върху големи бази данни, включващи хиляди пациенти, така и проспективно – върху над 800 пациенти от 10 центъра в Европа и Северна Америка. Тъй като първоначалната идея на работната група е била да се получат минимален брой взаимно изключващи се подгрупи, а такъв е възможен при заложен малък брой променливи, в крайна сметка е приета класификация с три променливи и 24 подгрупи. За най-подходящи като променливи са приети:

- възраст при поставяне на диагнозата (A1 < 40 год. ≥ A2),
- локализация (L1 – терминален илеум, L2 – колон, L3 – илеоколон, L4 – горен ГИТ),
- тип протичане (B1 – нестенозиращ, непенетриращ, B2 – стенозиращ, B3 – пенетриращ).

Що се отнася до останалите наблюдавани променливи, предложението е да се включат в отделна секция „по-нататъшно натрупване на данни“, без да бъдат част от класификацията. В тази секция са включени пол, раса/етническа принадлежност, фамилна анамнеза за IBD, екстраинтестинални прояви. Отговорът към стероиди като променлива е отпаднал на по-ранен етап, тъй като е бил флукуиращ, труден за дефиниране и неприложим при 17% от пациентите, които никога не са приемали стероиди.

Преди официалното приемане, освен чрез начина на изработване, Виенската класификация е вътрешно валидирана чрез надеждни статистически методи (кръстосани таблици,  $\chi^2$ , метод на Bonferroni-Holm) [9].

Основната цел на Виенската класификация е да стандартизира описанието на групи пациенти в клиничните проучвания и да улесни намирането на корелации между предполагаемите етиологични фактори (генетични и от околната среда) с определени клинични фенотипове [7, 15]. За да постигне тази цел, Виенската класификация стъпва на добре дефинирани клинични и патологични променливи, които определят обзорим брой възможни подгрупи.

От самото начало е ясно, че постигането на такава цел води до неизбежни компромиси. Такъв е например изключването от класификацията на потенциално важни променливи, като фамилната анамнеза и екстраинтестиналните прояви [6, 9, 19]. Ограничения се получават и вътре в подгрупите на приетата класификация. Ясен пример за ограничение е приемането на две възможни възрастови подгрупи (< 40 год. и ≥ 40 год.) при поставяне на диагнозата. Това отразява може би обективно двата пика при изявата на болестта, но възрастта 40 год. е избрана субек-

тивно, за да не се формира специфична детска подгрупа. Последващите наблюдения показват, че такова възрастово разделяне не отразява достатъчно реалните фенотипи [18, 24]. През последните години се натрупаха доста доказателства за генетично детерминирани срокове на изява на болестта, които са свързани както с локализацията, така и с типа протичане [11]. Например засягане само на колона се среща по-често над 60-годишна възраст; илеалната локализация и изменения в горния ГИТ се срещат по-често при млади, но под 20-годишна възраст, а не под 40 год. При деца в много ранна възраст, под 8 години, е характерно засягането на колона, докато при по-големите подрастващи проявите са по-често от тънкочревната локализация на IBD и стенозиращия тип протичане (B2) [15, 24]. Това са често срещани фенотипове, които Виенската класификация не разграничава добре.

Според локализацията Виенската класификация допуска четири зони, които са добре дефинирани и взаимно изключващи се. L4 локализация по дефиниция е „всяко засягане на стомашно-чревния тракт проксимално от терминалния илеум (изключва устата) със или без засягане на терминалния илеум и колона“. През следващите години L4 локализацията става обект на редица дискусии. Първо – базите данни, които са използвани при изработването на класификацията, съдържат много малко данни за разпространение на болестта в йеюнума и проксималния илеум, тъй като прецизните технологии, с които се обективизира това (капсулна ендоскопия, балонна ендоскопия) се развиват по-късно. Второ – пациентите само със засягане на проксималния ГИТ без локализация в терминалния илеум или колона са малко, дори по-малко от тези с екстраинтестинални прояви [6]. При това положение L4 подгрупата е като че ли изкуствено създадена, ако не отразява основната локализация от L1 до L3 [23, 24].

Дискусиите относно категорията B (behavior) започват още в хода на приемането на класификацията. Перианалната болест е включена във Виенската класификация като тип протичане на болестта на Crohn (B), но не и като локализация (такова предложение е имало, но не е прието) [9]. Това само по себе си създава известен смут в разбирането и прилагането на класификацията по-късно. Второ, остава дискусивно доколко еднакви или подобни по протичане са перианалните фистули и вътрешните фистули. Трето, спори се по водещия тип протичане – „стенозиращ“ (B2) или „пенетриращ“ (B3), и при-

покриването между тях. Остава неясно дали фистулите, които се намират при стеноза, са етап в естествения ход на стенозиращия тип, или са проява на пенетриращ тип. Всички тези въпроси са поставени в хода на приемането и впоследствие при изследването на резултатите от приложението на Виенската класификация [18, 22, 24]. На част от тях отговаря ревизията на класификацията, завършила с приемането на нова класификация на Световния конгрес по гастроентерология в Монреал през 2005 г., известна като Монреалска класификация [24].

Основните промени, които се въвеждат с Монреалската класификация, са:

– Променя се вариабилната А (възраст при поставяне на диагнозата), като се въвеждат три възрастови групи –  $A1 \leq 16$  год.  $> A2 \leq 40$  год.  $< A3$ .

– Допуска се кокласифициране в основните групи:

- L4 (горен ГИТ) престава да бъде взаимно изключваща на другите категории, а се добавя към L1-3 като модификатор;
- периааналната болест се добавя като модификатор (р) към трите възможни типа протичане (B1-3).

Виенската класификация допуска 24 възможни подгрупи, но прилагането ѝ през следващите години изясни, че разпределението вътре в категориите е неравномерно. Например локализацията корелира с типа протичане в много случаи, а някои подгрупи са изключително редки (засягане само на горния гастроинтестинален тракт). Това разпределение може реално да отразява редкостта на определени фенотипове, но създава практически затруднения при статистически анализ на данните.

Въвеждането на три възрастови подгрупи при изява на болестта от Монреалската класификация е мотивирано от наблюденията, споменати по-горе. Самите граници на възрастовите групи обаче са подбрани консенсусно – преди всичко да се позволи отделянето на педиатрична подгрупа, което е избегнато от Виенската класификация. Приема се, че в бъдеще, когато се натрупат достатъчно данни от генетични и серологични изследвания, вероятно ще се наложи прекласифициране на А категорията (например изява в ранна детска възраст и над 60-годишна възраст) [23].

Монреалската класификация отрежда двойна интерпретация на L4 – като самостоятелна подгрупа, когато става въпрос за засягане само на горния гастроинтестинален тракт (под 1% от случаите), и като модификатор към останалите

основни локализации. По този начин се избягва изкуственото създаване на голяма L4 подгрупа, която включва пациенти с различен фенотип [24]. Уточнено е, че като L се класифицира първоначалната локализация – преди евентуалното хирургично лечение, а когато има множество резекции, се взема предвид максималната известна екстензия на болестта преди първата резекция [24]. Монреалската класификация не променя дефинициите на L1 до L3, приети от Виенската класификация, но в доклада на работната група те не са цитирани, което води до известно объркване при интерпретациите им (например L1 допуска преминаване на възпалението от терминалния илеум в цекума, докато L3 означава засягане на илеума и която и да е друга част от колона) [18, 20].

Какво значение за протичането и прогнозата на болестта на Crohn имат периааналните фистули и абсцеси? Едно и също нещо ли са периааналните и интраабдоминалните пенетриращи форми на заболяването? В литературата се намират сериозни данни в подкрепа на различното протичане на тънчочревната и колонната локализация по отношение на периааналните изменения [15, 22]. От друга страна, периааналните изменения статистически достоверно усложняват протичането на болестта при равни други обстоятелства [5, 17, 26]. Ето защо Монреалската класификация „отделя“ периааналната болест като модификатор в останалите типове протичане (B1-B3). Друг важен момент от типа протичане, който се интерпретира от Монреалската класификация, е факторът време, в което ще се прояви даденият тип протичане [1, 7, 24]. От направените наблюдения се изясни, че за разлика от останалите категории – възраст при диагнозата и първоначална локализация, които са относително стабилни, типът протичане на болестта търпи промени във времето. Препоръчителният срок за определяне на преобладаващия тип протичане за клиничната практика е 5 години, с уговорка, че за целите на научни изследвания, които проучват генотип-фенотипните корелации, този срок може да бъде удължен на 10 или 20 години според преценката на изследователите [23, 24]. Класифицирането по категория В при първоначалното поставяне на диагнозата се приема за временно [24].

И накрая – при Монреалската класификация се прави опит за интегриране на данните от последните достижения на науката в серологичните и молекулярногенетичните изследвания при IBD. Наред с по-известните и широко използвани p-ANCA и ASCA, които досега намират

приложение предимно за разграничаването на неklasифицируемото IBD и за прогнозата при евентуалното създаване на илеоанален резервоар (pouch), при болестта на Crohn през последните години са открити и други серологични маркери – anti-OmpC, anti-I2, anti-CBir1 флагелин антитела. Комбинацията от тези маркери вероятно е свързана с по-агресивното протичане и нуждата от хирургично лечение и вероятно в бъдеще ще доведе до субстратифициране на част от пациентите по серологичен тип [23]. Работната група в Монреал на този етап не включва серологичните маркери в класификацията и смята за недостатъчно оправдано използването им в клиничната практика при вземане на терапевтични решения поради ограничената чувствителност на наличните маркери. Подчертава се само, че успехите в тази посока, които допринасят за изясняване на патофизиологията на заболяването и серотип-фенотипните връзки, могат да навлязат в клинична употреба [24].

Откриването на NOD2/CARD15 генотипа катализира множество изследвания, но все още генотипната предизпозиция при IBD, в частност при болестта на Crohn, се смята за неизяснена, поради което не се препоръчва включване на генетични маркери в клиничната класификация на болестта. Намерените разлики в расовото и географското разпределение на този генотип подсказват значителни вариации в значимостта му за предизпозицията към болестта на Crohn. Докато при азиатци, араби, африканци и афроамериканци значението му е много малко до липсващо, в Централна Европа и особено в Северна Европа е обратното [5, 7, 11, 23, 26]. Все още ролята за генетичната предизпозиция при болестта на Crohn и етническо-географското разпределение на други генетични локуси, като MDR1, DLG5, TLR4, гени от HLA системата, е в доста ранен стадий на уточняване, поради което не могат да бъдат включени в класификационна система. От друга страна, се натрупват данни от фенотипни анализи, които показват, че мутациите в NOD2/CARD15 може би предопределят илеална локализация с по-ранна изява на заболяването, със стенозиращ и/или пенетриращ тип протичане при засегнатите европейци и американци [1, 4, 16, 23]. На този етап в клиничната практика при вземането на решения Монреалската класификация не препоръчва използването както на серологичните маркери, така и на NOD2/CARD15 [24].

В заключение може да се каже, че до окончателното изясняване на етиопатогенезата на IBD, в частност на болестта на Crohn, едва ли е

възможна окончателна класификация. Настоящият обзор отразява накратко в хронологична последователност развитието на схващанията за това хронично заболяване, което има голямо въздействие върху качеството на живот на много млади хора. Познанията ни еволюираха от по-общото разбиране за грануломатозно заболяване на червата [2, 3], през по-тясното понятие регионален илеит като единна клинична и патологична същност [8], към все по-ново и ново натрупване на данни за хетерогенност в описанията за локализацията, разпространеността и начина на прогресиране на болестта. Понастоящем вече говорим за фенотипни изяви на определена генетична предизпозиция и имунна реактивност към определени антигени, произлизащи от чревната флора. Доколко верни са днешните представи, ще реши бъдещето, но част от отговорите се коренят в миналото. Големите въпроси са: една локализация – един ген/причинител? Или – много варианти на едно заболяване (ген/причинител)? Или – група отделни заболявания, протичащи по сходен начин, но причинени от различни гени/причинители [1]?

#### БИБЛИОГРАФИЯ

1. Arnott, I. et S. Satsangi. Crohn's disease or Crohn's diseases. – *Gut*, **52**, 2003, № 4, 460-461.
2. Aufses, A. H. The history of Crohn's disease. – *Surg. Clin.*, **81**, 2001, № 1, 1-11.
3. Baron, J. H. Inflammatory bowel disease up to 1932. – *Mt. Sinai J. Med.*, **67**, 2000, № 3, 174-189.
4. Caprilli, R. Why does Crohn's disease usually occur in terminal ileum? – *J. Crohns*, **2**, 2008, № 4, 352-356.
5. Chow, D. K. L. et al. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the Chinese population: Validation of the Montreal classification system. – *Inflamm. Bowel Dis.*, **14**, 2008, № 4, 536-541.
6. Cohen, R. et al. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001-2002. – *Inflamm. Bowel Dis.*, **14**, 2008, № 6, 738-746.
7. Cosner, J. et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. – *Inflamm. Bowel Dis.*, **8**, 2002, № 4, 244-250.
8. Crohn, B. B., L. Ginsburg et G. D. Oppenheimer. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. – *Mt. Sinai J. Med.*, **67**, 2000, № 3, 263-268 (reprint from *JAMA*, **99**, 1932, 1323-1329).
9. Gasche, C. et al. A Simple Classification of Crohn's I disease: Report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. – *Inflamm. Bowel Dis.*, **6**, 2000, № 1, 8-15.
10. Greenstein, A. et al. Perforating and pop-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. – *Gut*, **29**, 1988, № 5, 588-592.

11. Halfvarson, J. et al. Longitudinal concordance for clinical characteristics in a Swedish-Danish twin population with Inflammatory bowel disease. – *Inflamm. Bowel Dis.*, **13**, 2007, № 12, 1536-1544.
12. Janowitz, J. D. Inflammatory bowel disease after 1932. – *Mt. Sinai J. Med.*, **67**, 2000, № 3, 190-197.
13. Lennard-Jones, J. E. Classification of Inflammatory bowel disease. – *Scand. J. Gastroenterol.*, **24**, 1989, Suppl. 170, 2-6.
14. Lockhart-Mummery, H. E. et B. C. Morson. Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. – *Gut*, **1**, 1960, № 1, 87-105.
15. Louis, E. et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. – *Gut*, **49**, 2001, № 6, 777-782.
16. Louis, E. et al. 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*, **52**, 2003, № 4, 552-557.
17. Odes, S. et al. Effect of phenotype on health care costs in Crohn's disease: A European study using the Montreal classification. – *J. Crohns*, **1**, 2007, № 1, 87-96.
18. Oeffelbauer-Ernst, A. et al. Impact of interobserver disagreement on phenotype associations in Crohn's disease. – *Inflamm. Bowel Dis.*, **13**, 2007, № 2, 156-163.
19. Oostenbrug, L. et al. Clinical outcome of Crohn's disease according to the Vienna classification: disease location is a useful predictor of disease course. – *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, **18**, 2006, № 3, 255-261.
20. Peyrin-Birolet, L. Is ileocaecal Crohn's disease L1 or L3 according to the Montreal classification? – *Gut*, **57**, 2008, № 3, 427.
21. Sachar, D. et al. Proposed classification of patient subgroups in Crohn's disease. – *Gastroenterol. Int.*, **5**, 1992, № 2, 141-154.
22. Sachar, D. B. et al. Is perianal Crohn's disease associated with intestinal fistulization? – *Am. J. Gastroenterol.*, **100**, 2005, № 7, 1547-1549.
23. Satsangi, J. et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. – *Gut*, **55**, 2006, № 6, 749-753.
24. Silverberg, M. S. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of IBD: Report of the Working Party of the 2005 Montreal World congresses of Gastroenterology. – *Can. J. Gastroenterol.*, **19**, 2005, Suppl A., 5A-36A.
25. Steinhard, H., N. Girgrah et R. McLeod. Reliability of a Crohn's disease classification scheme based on disease behavior. – *Inflamm. Bowel Dis.*, **4**, 1998, № 3, 228-234.
26. Tarrant, K. M. et al. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype – results of a population-based study of Inflammatory bowel disease phenotype. – *Am. J. Gastroenterol.*, **103**, 2008, № 12, 3082-3093.

*Постъпила – 14 октомври 2008 г.*

#### ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:

- на корица – 600 лв.;
- в книжното тяло – 480 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 120 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 0.50 лв./брой.

4. Отпечатване на черно-бяло рекламно каре 10/17 см – 60 лв.

*При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.*

*По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.*

*Всеки рекламодател получава книжки от списанието.*