



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-89-95

## Современные стратегии терапевтического и хирургического лечения болезни Крона

Першко А. М., Гриневич В. Б., Соловьев И. А., Курило Д. П.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, Россия

## Modern strategies of therapeutic and surgical treatment of Crohn's disease

A. M. Pershko, V. B. Grinevich, I. A. Solovyov, D. P. Kurilo

Military medical academy named after S. M. Kirov, 194044, St Petersburg, Russia

**Для цитирования:** Першко А. М., Гриневич В. Б., Соловьев И. А., Курило Д. П. Современные стратегии терапевтического и хирургического лечения болезни Крона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;176(4): 89–95. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-89-95

**For citation:** Pershko A. M., Grinevich V. B., Solovyov I. A., Kurilo D. P. Modern strategies of therapeutic and surgical treatment of Crohn's disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4): 89–95. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-89-95

**Першко Анатолий Михайлович**, профессор 2 клиники (терапии усовершенствования врачей), д.м.н.

**Гриневич Владимир Борисович**, заслуженный врач РФ, заведующий 2 клиники (терапии усовершенствования врачей) д.м.н., профессор

**Соловьёв Иван Анатольевич**, начальник кафедры военно-морской хирургии, д.м.н., профессор

**Курило Денис Петрович**, адъюнкт кафедры военно-морской хирургии

Anatoly M. Pershko, professor of 2 the clinic (therapy of advanced medical), MD, Professor

Vladimir B. Grinevich, honored doctor of the Russian Federation, head of the 2 clinic (therapy improvement of doctors), MD, Professor

Ivan A. Solovyov, head of the Department of naval surgery, MD, Professor

Denis P. Kurilo, adjunct of the Department of naval surgery

✉ *Corresponding author:*

**Курило Денис Петрович**

Denis P. Kurilo

kurildns@yandex.ru

## Резюме

**Цель исследования.** Анализ результатов последних исследований БК с целью понимания возможности модифицирования естественного течения БК терапевтическими или хирургическими методами, возможности полного излечения БК терапевтическими методами.

**Материалы и методы.** В данном обзоре рассмотрены результаты последних исследований, направленных на изучение влияния современных терапевтических методов лечения БК на течение данного заболевания, возможности уменьшения количества оперативных вмешательств.

**Результаты.** Концепция грамотного терапевтического лечения БК в долгосрочном периоде (более 7 лет) не нашла подтверждения. Накапливающийся опыт повторных резекций кишечника при БК, свидетельствует о том, что фенотип заболевания у повторно оперируемых пациентов с БК остается прежним, в независимости от характера проводимого лечения. Однако риск хирургических вмешательств у пациентов с БК в последние годы снижается.

**Заключение.** Ранняя диагностика (КТ, ЯМРТ) и ранее оперативное лечение осложнённых форм вместо назначения терапевтического лечения, эффективная профилактика рецидивов современными препаратами в послеоперационном периоде приводит к тому, что в последнее время наблюдается снижение риска хирургических вмешательств у пациентов с БК. Хирургическая стратегия направлена на применение «экономных» резекций с формированием первичного тонко-тонкокишечного или тонко-толстокишечного анастомоза открытым способом.

**Ключевые слова:** Болезнь Крона, осложнения БК, фенотип БК, биологические препараты, анти-ФНО терапия, 5-АСК, пентаса, свищи, стриктуры, открытый метод лечения, лапароскопический метод лечения

## Summary

**Purpose of the study.** Analysis of the results of recent studies of BC with the aim of understanding the possibility of changing or modifying the natural course of BC with therapeutic or surgical methods, the possibility of a complete cure of BC with therapeutic methods.

**Materials and methods.** This review examines the results of recent studies aimed at studying the effect of modern therapeutic methods for treating CD for the course of this disease and the possibility of reducing the number of surgical interventions.

**Results.** The concept of competent therapeutic treatment of BC in the long term (more than 7 years) has not been confirmed. The accumulating experience of repeated bowel resections in patients with CD, suggests that the phenotype of the disease in the re-operated patients with CD remains the same, regardless of the nature of the treatment. However, the risk of surgical interventions in patients with CD in recent years has decreased.

**Conclusion.** Early diagnosis (CT, MRI) and the earlier treatment of complications instead of prescribing therapeutic treatment, effective prevention of relapses with modern drugs in the postoperative period leads to the fact that recently there has been a decrease in the risk of surgical interventions in patients with CD. Surgical strategy is aimed at the use of "economical" resections with the formation of the primary small-intestinal or small-colonic anastomosis in an open way.

**Keywords:** Crohn's disease, complications of CD, CD phenotype, biological preparations, anti-TNF therapy, 5-ASA, pentas, fistula, strictures, open treatment, laparoscopic treatment

В последние годы воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) становятся весьма чувствительной и даже злободневной проблемой для лечебных учреждений нашей страны. К сожалению, в России точной статистики по распространенности язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) нет. В ряде стран распространенность ЯК и БК приобретает характер эндемий: в странах Западной Европы количество пациентов с ЯК и БК превышает 2,5 млн человек и в Северной Америке более 1,5 млн. [1, 2]. Ситуация усугубляется и рядом других обстоятельств: молодым возрастом начала заболевания, необходимостью пожизненной медикаментозной терапии и высоким риском хирургического вмешательства. Это имеет как большие финансовые последствия, так и негативное влияние на качество жизни пациентов [3, 4, 5].

Вместе с тем несмотря на впечатляющий объем исследований, проводимых в последние годы при БК, причины и механизмы развития заболевания остаются до конца не познанными. Современные впечатляющие достижения молекулярной биологии даже с учетом разнообразных препаратов биологической терапии также не решают данной проблемы. Как показали результаты последних исследований, реальные последствия биологической терапии ВЗК не соответствуют многообещающим результатам, наблюдаемым в рандомизированных контролируемых исследованиях [6, 7, 8]. В мета-анализе, включающем результаты терапии почти 50 000 пациентов с ВЗК в период между 1995 и 2012 годами до и после внедрения в клиническую практику анти-ФНО препаратов, было установлено, что инфликсимаб не снижает частоту госпитализаций, связанных с ВЗК, или операций на кишечнике, по сравнению с группой пациентов, получавших традиционную терапию.

Важной сферой приложения усилий, направленных на улучшение результатов лечения пациентов с БК, могло бы быть определение

консенсуса и сближение позиций гастроэнтерологов и хирургов в рамках единой стратегии терапии. Хирургические методы лечения, безусловно, не исцеляют от БК. Однако благотворное влияние сегментарных резекций кишечника на клиническое течение БК в современной литературе приводится. Так, по данным Wintjens D. и соавт. (2018 г.), изучавших естественную эволюцию БК у 432 пациентов с 1991 г. по 2001 г. было установлено, что важнейшими факторами, позволяющими прогнозировать прогрессирование заболевания, являлись илеоцекальное поражение кишечника и статус курильщика [9]. Напротив, сегментарная резекция кишечника на момент постановки диагноза ассоциировалась с благоприятным течением БК в последующие годы. Вместе с тем, авторы также отмечают, что у 29,6% пациентов после первой атаки наблюдалось безрецидивное течение заболевания с очень низкой активностью на фоне традиционной терапии. Полученные результаты чрезвычайно важны в плане отбора пациентов для проведения биологической терапии и нуждаются в дальнейшем осмыслении [9]. В другом исследовании (Schulberg J. и соавт., 2018 г.) под наблюдением авторов находилось 205 пациентов со стенозирующей формой БК, из них 176 (85%) пациентов имели первичную стриктуру подвздошной или тонкой кишки и 122 (59%) пациентов – вторичную [10]. За 45 мес. наблюдения первичной и/или вторичной резекции кишечника подверглись 68 (33%) пациентов и эндоскопической дилатации тонкой кишки – 42 (20%). Авторы констатируют, что фактором риска в необходимости проведения оперативного лечения стриктуры кишечника являлась предшествующая высокая активность заболевания. Напротив, фактор первичной резекции кишечника имел достоверную связь обратной направленности с необходимостью проведения хирургического лечения в последующие годы. При этом не было выявлено существенных различий среди пациентов,

кто получал и не получал анти-ФНО-препараты и при этом нуждался в проведении оперативного лечения [10].

В современной литературе представлены доказательства, согласно которым до 80% пациентов с БК подвергаются хирургическим вмешательствам на протяжении своей жизни, и предполагается, что примерно 40% из них может потребоваться несколько операций [3, 11]. Наиболее распространенным хирургическим вмешательством является сегментарная резекция кишечника, а показанием к нему – стриктура, внутренний свищ или межкишечный абсцесс [2]. Согласно результатам популяционных исследований, примерно 20% пациентов имеют осложненное течение БК в момент постановки диагноза, а через 2 года после начала заболевания, используя методы КТ – и МРТ – энтерографии, осложненные формы БК определяются уже среди 40% пациентов [12]. В этой связи самый обсуждаемый среди гастроэнтерологов вопрос: «Возможно ли модифицировать естественное течение БК таким образом, чтобы избежать развития осложненных и требующих резекции кишечника форм заболевания?»

Согласно Монреальской классификации (2005), по клиническому течению выделяют непенетрирующей, нестриктурирующей (внутрипросветной), пенетрирующей и стриктурирующей варианты течения БК [13]. Ответ на вопрос: «иницируется ли каждый фенотип БК с самого начала заболевания или развитие свищей, абсцессов и стенозов является осложнениями внутриполостного варианта БК, остается открытым» [14]. С одной стороны, результаты двойных слепых рандомизированных исследований с использованием цитостатиков и препаратов биологической терапии показывают, что лечение пациентов с БК с анамнезом заболевания до 2-х лет существенно снижает частоту ремиссии и увеличивает продолжительность ремиссии. Так, в исследовании Lindsay J. O. и соавт., (2013), на фоне терапии анти-ФНО препаратами в течение 2-х лет резекция кишечника была выполнена только у 13,1% пациентов [1]. В ретроспективном анализе, проведенном Leombruno J. P. и соавт. показано, что хирургическое лечение выполнено у 10,1% пациентов, леченных анти-ФНО препаратами против 16,7% пациентов, леченных традиционно [15]. В более позднем инновационном исследовании REACT, в которое вошли 1727 пациентов из 41 гастроэнтерологических клиник, было установлено, что на фоне комбинированной терапии (step-up) с использованием адалимумаба и иммуносупрессантов на протяжении 2-х лет резекция кишечника выполнялась у 6,6% пациентов против 9,5% пациентов в контрольной группе, которым проводилась традиционная терапия [16]. Особенность исследования заключалась в том, что 56% пациентов при включении в исследование уже находились в состоянии ремиссии [16]. Самое продолжительное исследование проанализировано Schnitzler F. et al., (2009). На фоне терапии анти-ФНО препаратами в течение 4,6 лет к хирургическому лечению прибегали у 23,5% пациентов, тогда как в контрольной группе хирургическому вмешательству подверглись 75% пациентов [7]. Это

исследование также имело свои особенности, которые заключались в том, что в нем учитывались все виды хирургического лечения, включая поражения перианальной области.

В общем итоге следует отметить, что практически все двойные, слепые рандомизированные исследования по изучению эффективности препаратов биологической терапии при БК имеют свои особенности. Они, как правило, краткосрочны (1–2 года), мало внимания уделяется хирургическим аспектам и проводятся все они с изначально заданными критериями включения/исключения [7, 16, 17, 18]. В этом контексте разговора более убедительными являются результаты популяционных исследований. Так, в Шведском популяционном исследовании авторы M. Eberhardson et. al. (2017г) провели масштабное исследование 1856 пациентов с БК (51% пациентов – женщины) с января 2006 г. по июнь 2013г [19]. Средний возраст пациентов при постановке диагноза составил 24,9 (17,9–36,1) г. и при включении в исследование составил (22,8–47,1) г. Изолированное поражение подвздошной кишки наблюдалось лишь у 15% пациентов, при этом перианальная форма БК диагностировалась только у 22%. В исследование были включены пациенты после 12 месяцев от момента постановки диагноза БК с последующим лечением. Резонансный результат данного исследования заключается в том, что доля пациентов, которым было проведено хирургическое лечение через 7 лет терапии, равнялась 28%. В краткосрочном периоде эффективность биологической терапии, согласно результатам данного исследования, достаточно высока (через год терапии всего 7% прооперированных), но чем больше исследуемый промежуток времени, тем больше количество пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении (через 2 года – 13%, через 3 года – 17%, через 4 года – 20%, через 5 лет – 23%, через 6 лет – 25%). В итоге через 7 лет биологической терапии доля прооперированных пациентов была сопоставима с таким же показателем (33% прооперированных) для пациентов, не принимающих данное лечение [19].

Следовательно, можно сделать вывод, что эффект от биологической терапии при лечении БК в долгосрочном периоде крайне незначителен. Значит, в настоящее время концепция эффективности биологического лечения не нашла подтверждения, т.е. БК в долгосрочном периоде развивается в своем темпе независимо от вида терапевтического лечения.

Более того, накапливающийся опыт повторных резекций кишечника при БК, свидетельствует о том, что фенотип заболевания у повторно оперируемых пациентов с БК остается прежним в независимости от характера проводимого лечения. Становится очевидным, что конечный фенотип БК инициируется началом заболевания, а не сменяется на другой в результате неадекватной терапии внутрипросветных форм, хотя это утверждение не является бесспорным. Остается также неясным, почему у одних пациентов прогрессирование заболевания до осложненных форм происходит быстро, а у других – многие годы. Вместе с тем, продолжая анализ современной литературы, следует отметить,

что все же большинство авторов констатирует, что риск хирургических вмешательств у пациентов с БК в последние годы имеет тенденцию к снижению [20, 21]. Возможно, это связано не только с внедрением в клиническую практику новых современных лекарственных средств, но и лучшей осведомленностью практических врачей о БК.

Одним из наиболее распространенных осложнений БК, требующих хирургического вмешательства, является пенетрирующий фенотип заболевания. Развитие свищей у пациентов с БК наиболее часто ассоциируется с гранулематозным поражением толстой кишки и/или илеоцекального отдела кишечника (у 71,2% пациентов), высокой активностью заболевания и уровнем С-реактивного белка. При этом простые свищи имеют место у 28,6% пациентов и сложные – у 71,4%. В современной литературе препараты биологической терапии позиционируются как абсолютное показание к назначению при свищевом фенотипе БК. Клиническая эффективность этих препаратов по результатам многочисленных исследований колеблется от 18,8% до 39% и не является «золотым» стандартом [7, 22]. Более того, в результате оперативного лечения пациентов, у которых до оперативного лечения был диагностирован единичный свищ, зачастую обнаруживаются множественные внутренние свищи, что подтверждается результатами наших исследований.

Четкого определения (дефиниции) стриктуры тонкой и/или толстой кишки, включая Монреальскую классификацию, нет. Большинство авторов сходится во мнении, что к стриктурам кишечника следует относить сужение просвета кишки по меньшей мере на 50% от его первоначального размера. По клиническому течению выделяют бессимптомные, субкомпенсированные и декомпенсированные стриктуры [21].

Консенсус экспертов ECCO (2017) рекомендует проведение резекции дистального отдела подвздошной кишки при отсутствии в ней воспаления. Однако присутствие фиброза в стенке кишки не исключает наличия в ней воспаления, и наоборот [23]. Это делает очень сложным выполнение рекомендаций экспертов.

Равным образом до конца остаются неясными и механизмы развития стриктур при БК. Традиционно мы всегда рассматривали развитие стриктур кишечника как проявление фиброэпителиального процесса. Результаты собственных гистологических исследований демонстрируют тот факт, что в основе стриктуры доминирует не столько фиброз стромы, сколько гипертрофия и гиперплазия мышечных элементов стенки кишечника. Аналогичный процесс наблюдается и при НПВС-ассоциированных энтеро- и колонопатиях с развитием стриктур тонкой и толстой кишки. Поскольку точкой приложения в механизмах действия нестероидных противовоспалительных средств и препаратов 5-аминосалициловой кислоты является арахидоновая кислота, возникает естественный вопрос, является ли обоснованным назначением лечебных средств при БК с поражением подвздошной кишки, влияющих на обмен арахидоновой кислоты? По мнению других

авторов [24], стенозирующая форма БК является результатом дисбаланса между двумя основными механизмами, ответственными за развитие заболевания, а именно, воспалением и фиброзом. Действительно, в настоящее время подозревается роль единственного изолированного механизма, способствующего фиброзированию вне зависимости от воспаления. При этом обсуждается ведущая роль и участие в этом процессе эозинофилов, тучных клеток и трансформирующего фактора роста. Более того, как показано в исследовании [23], что ранняя терапия анти-ФНО препаратами ассоциируется с положительными эффектами при пенетрирующем фенотипе болезни, практически не влияет, а даже усугубляет, клиническое течение стенозирующего варианта БК.

Идентификация полиморфизма NOD2 при БК открыла новую перспективу его потенциальной роли в клинической практике. Может ли полиморфизм гена NOD2 использоваться в качестве диагностического теста при БК? Ответы противоречивы. Часть авторов дают отрицательный ответ [25, 26], мотивируя это тем, что у подавляющего большинства людей, которые несут мутации NOD2 или даже являются гомозиготами по мутациям NOD2, БК не развивается. С другой стороны, проведенный нами ретроспективный анализ оперированных пациентов по поводу стеноза дистального отдела подвздошной кишки выявил у 7 из 12 полиморфизм NOD2. Этот тест приобретает диагностическую значимость и при вариантах неопределенного колита, когда речь идет о дифференциальной диагностике между БК и ЯК. Следовательно, можно предположить, что наличие стенозирующего процесса в дистальном отделе толстой кишки при положительном результате полиморфизма NOD2 может явиться прямым показанием к сегментарной резекции подвздошной кишки, а не новых попыток проведения медикаментозной терапии [27, 28].

В настоящее время хирургическое вмешательство при БК осуществляется 2 способами: открытым и лапароскопическим. В последнее время этому вопросу уделяют особое внимание. Открытый способ хорошо зарекомендовал себя на протяжении многих лет, незаменим при острых осложнениях болезни Крона, при осложнениях, требующих обширного вмешательства. Данный метод рекомендуется к применению при предшествующих множественных хирургических вмешательствах (более 4-х). В то же время, лапароскопический метод хорошо показал себя при лечении БК в форме первичного неосложненного илеоколита. При использовании данного метода сокращается время послеоперационного восстановления, уменьшается количество послеоперационных осложнений, достигается лучший косметический эффект и быстрое восстановление функций кишечника [12].

Нельзя не отметить и недостатки данных методов. Открытый способ характеризуется длительным периодом послеоперационного восстановления, увеличением объема кровопотери, болезненным послеоперационным периодом, большей вероятностью возникновения послеоперационных осложнений, значительной длиной кожного разреза, вероятностью возникновения

синдрома короткой кишки при множественных вмешательствах (более 4-х). Лапароскопический же метод имеет ряд ограничений по применению: при острых септических осложнениях (перитонит, перфорация кишки), при ряде других осложнений (рецидивирующие стенозирующие формы с множественными стриктурами), ограничен к применению у пациентов с предшествующими множественными вмешательствами (более 4-х). Практичность и безопасность использования при осложненном течении БК в настоящее время еще подвергаются сомнению. Таким образом, лапароскопический метод в настоящее время находится еще в процессе изучения, а открытый метод хирургического вмешательства признан ведущим способом выполнения операций. По нашему мнению, предпочтителен к применению открытый способ хирургического вмешательства. В качестве хирургической тактики при осложненном течении БК рекомендуем применение «экономных» резекций с формированием первичного тонко-тонкокишечного или тонко-толстокишечного анастомоза при локализации патологического процесса в тонкой кишке, илеоцекальной зоне и выполнение обструктивных резекций – в левых отделах толстой кишки открытым способом.

Несмотря на то, что после оперативного лечения у части пациентов болезнь может длительное время не рецидивировать, частота гистологических, эндоскопических и клинических рецидивов остается чрезвычайно высокой. Так, для пациентов с БК, перенесших самую распространенную операцию – резекцию илеоцекального отдела кишечника, частота эндоскопических рецидивов через 1 и 3 года после операции составляла, соответственно, 73 и 85% (5–8), при этом риск клинического рецидива оценивался как 20–25% в год. Согласно последним исследованиям [8], гистологический рецидив БК может возникнуть уже в течение одного года после резекции пораженного участка кишечника у 70%–90% пациентов.

Анализ литературы, посвященный оценке эффективности современных лекарственных средств в профилактике послеоперационных рецидивов при БК, крайне противоречив. Так, Американский колледж гастроэнтерологии (ACG) рекомендует в качестве профилактических средств метронидазол и месалазин, могут рассматриваться тиопурины или инфликсимаб. В свою очередь, Европейская организация по изучению язвенного колита и болезни Крона (ЕССО) отмечает преимущества азатиоприна над препаратами 5-АСК или рекомендует использование имидазола. Напротив, британское общество гастроэнтерологов (BSG) не разделяет эту точку зрения. Учитывая крайнюю противоречивость таких подходов, большинство гастроэнтерологов приняли весьма прагматичный подход в выборе противорецидивных средств: цена, эффективность, побочные эффекты.

Так, азатиоприн (АЗА) используется многими исследователями как препарат выбора после операции с целью предотвращения рецидива. Доказательства эффективности такого выбора были приведены в двух исследованиях [4, 6, 8]. В проспективном открытом рандомизированном

исследовании были изучены результаты 142 пациентов, которые принимали АЗА (2 мг / кг / день) или месалазина (месаламин) (3 г / сут.) в течение двух лет. Результаты показали, что после двух лет противорецидивного лечения, группа, в которой пациенты принимали АЗА, оказалась с меньшим количеством рецидивов, чем группа, в которой пациенты принимали терапию месалазином (OR = 4,83; 95% ДИ: 1.47–15.8). Второе исследование представлено Napauer S. и соавт., в котором сравнили результаты терапии посредством меркаптопурина (МП), месалазина и плацебо для профилактики клинического, эндоскопического и рентгенографического рецидива после резекции при БК. В общей сложности 131 пациент были рандомизированы. В течение двух лет наблюдалась клиническая картина рецидива заболевания во всех трех группах. Он был самым низким у пациентов, получавших МП (50%) по сравнению с месалазином (58%) или плацебо (77%). Эндоскопический рецидив был самым низким у пациентов, получавших МП (43%), по сравнению с другими группами (63% месалазин и 64% в группе плацебо). Однако оба эти исследования недостаточно достоверны, на что указывают полученные данные. Применение АЗА не сказалось на уменьшении рецидивов у всех пациентов. Возможно, в дальнейшем молекулярные маркеры смогут играть дополнительную роль в оптимизации послеоперационного профиля риска.

Проведенный нами анализ соотношения эффективности и экономических затрат показывает, что тиопурины обладают наиболее благоприятным профилем в отношении эффективности и затрат. Всего под нашим наблюдением находилось 36 пациентов с болезнью Крона в возрасте от 22 до 48 лет, которым выполнялась резекция илеоцекального отдела кишечника по поводу наличия протяженной стриктуры, внутренних свищей и абсцессов, ассоциированных с поражением данной области. Мужчин было 22, женщин – 14. Средняя продолжительность заболевания варьировала в широких пределах, начиная с момента первой атаки у 12 (33,3%) пациентов, и у большей части пациентов (26 (66,7%)) она составляла 8,6 + 4,1 г. Пациенты первой группы получали препараты 5-АСК (1,5 г/сут.), второй – азатиоприн (1,0–1,5 мг/кг/сут. в сочетании с препаратами 5-АСК- 1,5 г/сут.) и пациенты третьей группы различные препараты биологической терапии: адалимумаб и ведолизумаб. Противорецидивный курс терапии начинался через две недели после выписки пациента из стационара. Контрольную группу составили 14 пациентов, которым послеоперационная медикаментозная профилактика не проводилась.

Установлено, что через 1 год после начала терапии по количеству эндоскопических и клинических рецидивов пациенты первой группы достоверно не отличались от пациентов в группе контроля. Клиническая эффективность препаратов биологической терапии зависела от смены препарата после начала противорецидивного курса. Наилучшие результаты были установлены в группе пациентов, получавших комбинированную терапию препаратами 5-АСК и азатиоприном. В данной группе эндоскопический рецидив наблюдался у 3

из 12 пациентов и клинический – у 1 пациента. Результаты исследований также свидетельствуют о хорошей переносимости и относительной безопасности использования азатиоприна в комбинации

с препаратами 5-АСК для профилактики рецидивов при болезни Крона после сегментарной резекции кишечника. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [8].

## Выводы

1. К числу важнейших факторов, способных оказывать воздействие на долгосрочное течение БК с высокой активностью, относятся адекватная медикаментозная терапия, дополненная при необходимости методами хирургической коррекции возникших осложнений.
2. При выявлении стриктуры тонкой и/или толстой кишки с положительным полиморфизмом NOD2 после первого курса медикаментозной терапии в качестве первого этапа лечения показана резекция пораженного участка кишечника, а не повторный курс консервативной терапии.
3. В перечень первичного обследования пациентов с БК в обязательном порядке должны быть включены КТ или ЯМРТ.
4. Рекомендуется выполнять оперативное вмешательство открытым методом. Лапароскопический доступ для резекции пораженных участков тонкой и/или толстой кишки может быть применен при доказанной единичной непротяженной стриктуре. Во всех остальных случаях (особенно при рецидивах стриктур с множественными стенозами) предпочтение необходимо отдавать традиционному доступу.
5. Для профилактики рецидивов хирургического лечения БК рекомендуется использование комбинированной терапии азатиоприна с пентасой.

## Литература | References

1. Luther J., Dave M., Higgins R. et al. Association between Helicobacter pylori and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Inflam. Bow.Dis.* 2010, vol.16, pp.1077–1084.
2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Великанов Е.В. Болезнь Крона: этиопатогенез, диагностика и консервативное лечение // Пособие для врачей. – Москва, Прима Принт, 2016. – 67с.  
Maev I. V., Andreev D. N., Dicheva D. T., Velikanov E. V. Bolezn' Krona: etiopatogenez, diagnostika i konservativnoe lechenie. [Crohn's disease: etiopathogenesis, diagnosis and conservative treatment]. Moscow, Prima Print, 2016. 67 p.
3. Burisch J, Jess T, Martinato M, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J. Crohns Colitis*, 2013, no.7, pp.322–337.
4. White J.R, Phillips F, Monaghan T, et al. Novel Oral-targeted Therapies in Inflammatory Bowel Disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*, 2018, no.47(12), pp.1610–1622.
5. Li Yi, Zhu Weiming, et al. Frequency and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's Disease after intestinal resection in the Chinese population. *J Gastrointest Surg*, 2012, pp.1539–1547.
6. Rutgeerts Paul Strategies in the prevention of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 2003, vol.17, no.1, pp. 63–73.
7. Schnitzler F., Fidder H., Ferrante M. et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*, 2009, vol.58, pp.492–500.
8. Vermeire S.; G. Van Assche; P. Rutgeerts Altering the Natural History of Crohn's Disease. *Evidence for and Against Current Therapies Aliment Pharmacol Ther*, 2007, no.25(1), pp.3–12.
9. Wintjens DSJ, Bogie RMM et al. Incidence and Classification of Postcolonoscopy Colorectal Cancers in Inflammatory Bowel Disease: A Dutch Population-Based Cohort Study. *Crohns Colitis*, 2018 – P. 34.
10. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*, 2015, vol.519, pp.92–96.
11. Dibley L, Czuber-Dochan W., et al. Patient Decision-Making About Emergency and Planned Stoma Surgery for IBD: A Qualitative Exploration of Patient and Clinician Perspectives. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2018, no. 24(2), pp. 235–246.
12. Першко А.М., Гриневич В.Б., Соловьев И.А., Шотик А.В., Курило Д.П. Частные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника.// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018, № 5, С. 140–150.  
Pershko A. M., Grinevich V. B., Solovyov I. A., Shotik A. V., Kurilo D. P. Private the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;153(05):140–149
13. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002, no.122(4), pp854–66.
14. Gajendran M, Loganathan P, et al. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*, 2018, pp.20–57.
15. Leombruno JP, et al. Hospitalization and surgical rates in patients with Crohn's disease treated with infliximab: a matched analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011.
16. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2015, vol.386, pp.1825–1834.
17. Yamamoto T. and Watanabe T. Strategies for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 2013, pp.1471–1480.
18. Wu GD, Compher C, Chen EZ, et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*, 2014, vol.65, pp.63–72.

19. Eberhardson M., Ludvigsson J.F., Soderling J.K. et al. Anti-TNF treatment in Crohn's disease and risk of bowel resection – a population based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, no.46, pp.589–598.
20. Kotze PG, Magro DO, et al. Long time from diagnosis to surgery may increase postoperative complication rates in elective CD intestinal resections: an observational study. *Gastroenterol Research and Practice*, 2018, pp.1435–1443.
21. Pariente B., Cosnes J., Danese S., et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2011, no.17(6), pp. 1415–1422.
22. Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*, 2016, no.8, pp.51–54.
23. Rieder F, Fiocchi C, Rogler G. Mechanisms, management, and treatment of fibrosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2017, no.152, pp.340–50
24. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*, 2009, vol.137, pp.1716–1724.
25. Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I, Cleynen I, Franke A, Schreiber S, et al. Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, № 7(9), pp.972–980.
26. Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001, vol.411, pp. 599–603.
27. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, et al. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*, 2017, vol.66, pp.1414–1427.
28. Hugot J-P, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*, 1996, vol. 379, pp. 821–823.