

ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ (обзор литературы)

Халиф И.Л., Варданян А.В., Шапина М.В., Полетова А.В.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва
(директор – чл.-корр. РАН, профессор Ю.А.Шелыгин)

[Ключевые слова: болезнь Крона, рецидив, терапия]

POSTOPERATIVE PREVENTIVE TREATMENT OF CROHN'S DISEASE (review)

Khalif I.L., Vardanyan A.V., Shapina M.V., Poletova A.V.
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

[Keywords: Crohn's disease, recurrence, treatment]

*Адрес для переписки: Полетова А.В., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,
ул. Саляма Адия, д. 2, Москва, 123423, e-mail:poletova35@gmail.com*

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) – это хроническое воспалительное заболевание, поражающее все отделы желудочно-кишечного тракта. Этиология заболевания до конца не изучена, хотя предполагается механизм патогенеза, связанный с наличием внешнего фактора, который запускает хроническое аутоиммунное воспаление у пациентов с генетической предрасположенностью [27].

В настоящее время полное излечение БК не представляется возможным. Важно отметить, что клинически рецидив БК проявляется не всегда и может не соответствовать эндоскопической картине. Несмотря на эффективность консервативной терапии, до 75% пациентов требуют проведения хирургического вмешательства в связи осложнениями стриктурирующей или пенетрирующей форм заболевания [4,10]. Оперативное лечение влияет на качество жизни пациентов и сопровождается изменениями в психоэмоциональной и социальной сферах жизни пациентов [3]. К сожалению, хирургическое лечение не избавляет от заболевания и после резекции участка кишки часто возникает рецидив в анастомозе или вблизи него. Гистологический рецидив может возникнуть уже в 1 неделю после операции [12].

Эндоскопическое исследование является ключевым методом для оценки послеоперационного рецидива. В настоящее время пациентам рекомендуется проходить колоноскопию каждые 6-12 меся-

цев после операции с целью выявления рецидива и определения соответствующей медикаментозной терапии [31].

По данным литературы, в медицинских центрах разных стран частота клинических послеоперационных рецидивов колеблется в диапазоне 20-37% при 5-летнем наблюдении и 34-47% – при 10-летнем наблюдении. Аналогичные показатели выявлены и в рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых у 25% пациентов клинический послеоперационный рецидив возникал в течение 1 года после операции. Результаты эндоскопических исследований в отдельных медицинских центрах и в рандомизированных контролируемых исследованиях показывают, что более чем у половины пациентов (48-93%) эндоскопический рецидив возникает в течение 1 года после резекции и у 85% пациентов – в течение 3-х лет [29,35].

Около 50% пациентов с БК нуждаются в повторном оперативном вмешательстве. Поэтому стратификация рисков у этих пациентов играет важную роль. Одним пациентам следует начать послеоперационную профилактику сразу, а другие могут оставаться без терапии [20].

ЦЕЛЬ

Целью этой статьи является рассмотрение оптимальной стратегии для предотвращения послеоперационных рецидивов БК, особо уделяя внимание

Таблица 1. Шкала эндоскопической активности послеоперационного рецидива болезни Крона по Rutgeerts

Эндоскопическая оценка*	Определение
i 0	Нет признаков воспаления
i 1	< 5 афтозных язв
i 2	>5 афтозных язв с нормальной слизистой оболочкой между ними или протяженные участки здоровой слизистой оболочки между более выраженными изъязвлениями или поражения, ограниченные подвздошно-толстокишечным анастомозом
i 3	Диффузный афтозный илеит с диффузно воспаленной слизистой оболочкой
i 4	Диффузное воспаление с крупными язвами, «бульжной мостовой» и/или сужением просвета

*Ремиссия – эндоскопическая оценка i0-i1; Рецидив – эндоскопическая оценка i2-i4

факторам риска, которые могут предсказать возникновение послеоперационного рецидива.

Факторы риска (стратификация риска)

Факторы риска развития рецидива заболевания в послеоперационном периоде БК подразделяются на три группы:

- 1) факторы, связанные с пациентом;
- 2) факторы, связанные с хирургическим вмешательством;
- 3) факторы связанные с заболеванием [52].

Единственным модифицируемым фактором, зависящим от пациента, является курение табака [26,53]. Согласно данным мета-анализа, проведенного Reese G. и соавт., табакокурение достоверно ухудшает клиническую и эндоскопическую картину течения заболевания, в 2,5 раза увеличивает риск последующего оперативного вмешательства. Большему риску подвержены женщины и пациенты, которые выкуривают более 15 сигарет в день [36,53]. Поэтому обязательной рекомендацией для пациентов с БК является полный отказ от курения табака.

Самым значимым фактором послеоперационного рецидива является пенетрирующая форма БК [46]. В ходе крупного исследования, в которое было включено 770 пациентов, показано, что риск послеоперационного рецидива с такой формой заболевания почти в 2 раза выше, чем у лиц с нестриктурирующей / непенетрирующей формой БК [17]. Также, было показано, что при пенетрирующей форме заболевания значительно сокращается период ремиссии [24].

Не менее агрессивным фактором является наличие перианальных поражений, которые нередко сами являются показанием к оперативному вмешательству. В Швеции было проведено популяционное исследование, которое включало 907 пациентов с илеоцекальной БК, в результате которого было установлено, что наличие перианальных поражений на момент выполнения резекции илеоцекального отдела кишечника ассоциировано с большим риском послеоперационного рецидива (RR=1,6;

p=0,003) [11].

Необходимость выполнения резекций пораженных участков кишки при БК отражает агрессивный характер течения заболевания, и сама по себе является фактором, повышающим риск повторных операций. Из 244 шведских пациентов с рецидивом БК после первой операции у 197 в течение 10-летнего периода наблюдений вновь возникли показания к резекции [22].

Молодой возраст пациента на момент выполнения резекции сегмента кишечника также повышает риск рецидива БК после оперативного вмешательства. По данным проведенного исследования Университетской клиники Миннесоты, среди пациентов в возрасте до 40 лет на момент операции рецидив был констатирован у 57%, что превосходило частоту рецидива у больных старше 40 лет (25%) [5].

В 1990 г. Rutgeerts P. и соавт. предложили шкалу оценки послеоперационного рецидива БК в тонкой кишке, которая позволяет распределить пациентов по группам риска прогрессирования заболевания на основании обнаруженных при эндоскопическом исследовании макроскопических изменений. Согласно этой шкале (Табл. 1), выделяют пять групп, в зависимости от выраженности эндоскопической активности: вероятность рецидива в течение 3 лет после операции составляет <5% в группе i0-i1 (i-«ileum» – подвздошная кишка), около 15% – в группе i2, 40% – в группе i3 и >90% – в i4 [2,42].

В настоящее время для профилактики послеоперационных рецидивов БК используется несколько групп лекарственных препаратов.

Салицилаты

Данная группа препаратов изучалась во многих крупных исследованиях. McLeod R. и соавт. показали, что применение месалазина в дозе 3 г в сутки снижает частоту рецидивов на 10% (P=0,03) [28]. По данным мета-анализа DohertyG. и соавт., относительный риск клинического рецидива значительно ниже у пациентов, получавших месалазин, по сравнению с группой плацебо RR 0,76

(95% CI 0.62-0.94) [14]. Ewe K. и соавт. продемонстрировали, что сульфасалазин в дозе 3 г в сутки снижал клинический рецидив в течение первого года после операции (16% vs 28%, $P < 0,01$) и этот эффект сохранялся в течение двух лет [15]. Также проведено двойное слепое исследование, в ходе которого пациенты после рандомизации получали 4 или 2,4 г/сут. месалазина в течение 12 месяцев. При одинаковой частоте клинических проявлений рецидива, эндоскопически подтвержденный рецидив реже констатирован у пациентов, принимавших большую дозу месалазина [19].

Данная группа препаратов наиболее эффективна при лечении легкой атаки БК толстой кишки [1]. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты является привлекательным, в связи с их благоприятным профилем безопасности, легкостью назначения и относительно низкой стоимостью по сравнению с препаратами анти-ФНОа, но вопрос об их эффективности до сих пор остается открытым, в связи с чем процент их использования очень низкий.

Антибактериальные препараты

Эффективность препаратов класса 5-нитроимидазола убедительно продемонстрирована в двух рандомизированных клинических исследованиях, посвященных оценке послеоперационного рецидива БК. В первом исследовании пациенты получали метронидазол (20 мг/кг в сутки) или плацебо на протяжении 3 месяцев. У пациентов, которые принимали метронидазол, снижалась частота тяжелых эндоскопических рецидивов при контрольном обследовании через 1 год после оперативного вмешательства (4% vs 25%), но побочные эффекты встречались в 3 раза чаще, чем в группе плацебо (23,3% vs 6,7%) [41]. Аналогичные результаты были получены в ходе второго исследования, в котором оценивался препарат орнидазол (1 г в сутки). Непрерывное применение данного антибиотика в течение 1 года снижало частоту эндоскопических рецидивов, однако, этот эффект не сохранялся при контрольном обследовании через 2 или 3 года, а побочные эффекты возникали у преобладающей части пациентов [42]. Herfarth H. и соавт. провели рандомизированное клиническое исследование, в котором оценивали эффективность цiproфлоксацина. В одной группе пациенты получали цiproфлоксацин (1 г в сутки), а в другой – плацебо в течение 6 месяцев. При анализе по оценке Rutgeerts ≥ 2 не было никаких существенных различий между группами цiproфлоксацина и плацебо (42% vs 55%, $p < 0,614$), а больше, чем у половины пациентов (58%) в течение 6 месяцев возникал, как минимум, один побочный

эффект. Это исследование не продемонстрировало эффективность цiproфлоксацина для профилактики послеоперационных рецидивов у пациентов с БК [23]. Таким образом, можно сделать вывод, что применение антибактериальных препаратов группы 5-нитроимидазола в отношении профилактики послеоперационных рецидивов возможно, но лишь коротким курсом.

Глюкокортикостероиды

При среднетяжелой и тяжелой атаке БК для индукции клинической ремиссии показано назначение системных глюкокортикостероидов. Эффективность наступает в течение 2-4 недель от начала приема препарата. Эндоскопическая ремиссия достигается лишь у 29% пациентов с клинической ремиссией [30]. Глюкокортикостероиды никогда не применяются для поддерживающей терапии, так как при длительном их введении возникают значительные побочные эффекты, такие как остеопороз, язвенная болезнь желудка и другие [51]. Что касается топических глюкокортикостероидов, то, по данным плацебо-контролируемых исследований, будесонид для индукции ремиссии БК превосходил по эффективности плацебо OR=2,85 (95% CI 1,67-4,87), а также имел преимущество над месалазином OR=2,80 (95% CI 1,50-5,20). Тем не менее, данный препарат уступает по эффективности преднизолону OR=0,69 (95% CI 0,51-0,95). Однако, будесонид, по сравнению с преднизолоном, имеет меньше побочных эффектов, так как практически не изменяет уровень кортизола в плазме крови. Его использование также не может быть длительным [32].

Иммуносупрессоры

Тиопурины: азатиоприн и 6-меркаптопурин являются препаратами с доказанной эффективностью в отношении профилактики послеоперационных рецидивов БК. Ardizzone S. и соавт. показали, что у пациентов, получавших азатиоприн после оперативного вмешательства, рецидив БК наблюдался значительно реже, чем у пациентов, принимавших месалазин, несмотря на частоту нежелательных реакций в группе азатиоприна, которая была существенно выше, чем в группе 5-аминосалициловой кислоты (22% vs 8%) [8]. Hanauer S. и соавт. отмечают, что клинический рецидив при контрольном обследовании через 2 года после оперативного вмешательства возникает у 50% пациентов в группе 6-меркаптопурина, у 58% – в группе месалазина и у 77% – в группе плацебо. Следует отметить, что лишь 69% больных, получавших лечение препаратами 6-меркаптопурина, смогли пройти полноценный курс терапии в связи с высокой частотой

нежелательных явлений [18]. Также был проведен мета-анализ четырех плацебо-контролируемых исследований азатиоприна в профилактике послеоперационных рецидивов. Было продемонстрировано значимое снижение частоты рецидивов при двенадцатимесячном периоде наблюдений, однако частота нежелательных лекарственных реакций оставалась выше среди получавших иммуносупрессор, чем среди принимавших плацебо [34]. Тиопурины эффективны для предотвращения послеоперационных рецидивов БК, хотя требуется время для развития терапевтического эффекта, а также велик риск побочных эффектов, что может потребовать отмену препарата. Монотерапия метотрексата в отношении профилактики послеоперационных рецидивов БК не исследовалась.

Биологические препараты

Препарат инфликсимаб одобрен для лечения БК с 1998 года. Однако только через 8 лет Sorrentino D. и соавт. сообщили первый случай, в котором послеоперационный рецидив БК был успешно предотвращен с использованием инфликсимаба в течение 4-летнего периода наблюдения [49]. Той же группой исследователей было проведено проспективное открытое контролируемое испытание, которое доказало эффективность применения инфликсимаба (5 мг/кг) с низкой дозой метотрексата в отношении профилактики послеоперационного рецидива БК [47]. Позже они также предположили, что долгосрочная поддерживающая терапия низкой дозой инфликсимаба (3 мг/кг) может поддерживать целостность слизистой оболочки и избежать рецидива заболевания у больных с БК в течение 3 лет после операции [48]. Эти результаты были подтверждены двумя наблюдательными исследованиями, проведенными в Японии [7,43]. Regueiro M. и соавт. провели рандомизированное контролируемое испытание, в котором была подтверждена эффективность инфликсимаба для профилактики рецидива БК после резекции кишечника [37]. В течение 4 недель после оперативного вмешательства было отобрано 24 пациента, которые были рандомизированы и получали инфликсимаб (5 мг/кг) или плацебо в течение 1 года, соответственно. Через 12 месяцев только у одного пациента (1/11, 9,1%) в группе инфликсимаба возник рецидив (i2-i4) по сравнению с 84,6% (11/13) в группе плацебо ($p=0,0006$). В то же время не было никаких различий по частоте клинической ремиссии между инфликсимабом и плацебо (8/10, 80,0 против 7/13, 53,8%; $p=0,38$). Гистологическая частота рецидивов в течение 1 года была значительно ниже в группе инфликсимаба (3/11, 27,3%), по сравнению с группой плацебо (11/13, 84,6%; $p=0,01$). К тому

же, инфликсимаб не привел к увеличению послеоперационных осложнений и побочных эффектов [39]. Regueiro M. и соавт. сообщили результаты долгосрочного проспективного рандомизированного контролируемого испытания, включавшего 24 пациента. Все пациенты находились под наблюдением в течение 5 лет. У пациентов, которым был первоначально назначен инфликсимаб, отмечен более длительный период времени до первого эндоскопического рецидива (1231±747 против 460±121 дней; $p=0,003$) и меньше необходимости в проведении повторной операции (1798±359 против 1058±529 дней; $p=0,04$) по сравнению с группой плацебо. Независимо от того, первоначально назначался инфликсимаб или плацебо за весь период наблюдения у большинства пациентов, которые получали инфликсимаб выявлена более высокая частота эндоскопической ремиссии (77,8 против 6,1%; $p<0,0001$) и более низкий уровень рецидивов, приводящих к повторному хирургическому вмешательству (20,0 против 64,3%; $p=0,047$), по сравнению с теми, кто не получал инфликсимаб. Был сделан вывод, что терапия инфликсимабом в послеоперационном периоде предотвращает на долгий срок возникновение рецидива БК [40]. В открытом проспективном исследовании Arguzzi A. и соавт. представили первое прямое сравнение инфликсимаба и азатиоприна у 22 пациентов с высоким риском послеоперационного рецидива. Оценивались клинический, гистологический и эндоскопический рецидивы после 12-месячной терапии. Инфликсимаб был более эффективен, чем азатиоприн в снижении гистологических ($p=0,008$), но не эндоскопических ($p=0,14$) и клинических ($p=1$) рецидивов после резекции илеоцекального отдела кишечника у больных БК с высоким риском рецидива [9]. Недавно Regueiro M. и соавт. провели крупное международное рандомизированное контролируемое исследование PREVENT, в котором сравнивали эффективность инфликсимаба с плацебо в предотвращении рецидива БК на протяжении 76 недель после операции. Клинический рецидив был меньше у пациентов, получавших инфликсимаб, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, хотя это различие не было статистически значимым (12,9 против 20%; $p=0,097$). Тем не менее, эндоскопическая частота рецидивов была значительно ниже у пациентов, получавших инфликсимаб, по сравнению с группой плацебо (22,4 против 51,3%; $p<0,001$) [38]. Другой биологический препарат, адалимумаб, также оценивали для профилактики послеоперационных рецидивов БК. В 2014 году были опубликованы три наблюдательных исследования из разных стран, которые показали безопасность

и эффективность адалимумаба в отношении предотвращения рецидивов после хирургического вмешательства у пациентов с высоким риском рецидива [6,33,45]. В 2013 году Savarino E. и соавт. опубликовали рандомизированное контролируемое исследование, в котором 51 пациента с БК рандомизировали в группы адалимумаба, азатиоприна или месалазина в течение 2-летнего периода наблюдения после оперативного вмешательства. Частота эндоскопического рецидива была значительно ниже в группе адалимумаба (1/16, 6,3%) по сравнению с азатиоприном (11/17, 64,7%) и месалазином (15/18, 83,3%). Кроме того, клинический рецидив возникал реже в группе адалимумаба (2/16, 12,5%) по сравнению с группой азатиоприна (11/17, 64,7%) и группой месалазина (9/18, 50%)[44].

В исследовании ROCER DeCruz P. и соавт. оценили пользу проводимой колоноскопии и коррекции терапии через 6 месяцев после операции, опираясь на эндоскопический рецидив. Пациенты, перенесшие илеоцекальную резекцию, были распределены в две группы. В группе «активно наблюдаемых» пациенты проходили колоноскопию через 6 месяцев после операции с назначением лечения, если выявлялся эндоскопический рецидив (>i2 по шкале Rutgeerts), в другой группе колоноскопия не выполнялась. Все пациенты в послеоперационном периоде получали метронидазол 400 мг два раза в сутки

в течение 3 месяцев. Пациенты с высоким риском рецидива дополнительно получали азатиоприн, при непереносимости последнего – адалимумаб. Через 18 месяцев наблюдения, у активно наблюдаемых пациентов частота эндоскопических рецидивов была меньше по сравнению со стандартной группой (60/122=49% vs 35/52 = 67%; p=0,03). Выполнение колоноскопии через 6 месяцев после оперативного вмешательства с последующей коррекцией терапии снижало риск эндоскопических рецидивов на 18%. Эндоскопическая частота рецидивов через 6 месяцев была ниже у пациентов, получавших адалимумаб (6/28), по сравнению с теми, кто получал тиопурины (33/73) (21 против 45%) [13]. По применению цертолизумаба пегола и ведолизумаба в послеоперационном периоде у больных с БК в настоящее время данных нет.

Назначение противорецидивной терапии и выбор препарата

Вопрос о назначении противорецидивной терапии в послеоперационном периоде БК до настоящего времени остается открытым. Существует два вопроса: 1) каким пациентам необходимо назначать консервативную терапию сразу после операции, 2) какие пациенты могут оставаться без медикаментозной терапии до появления эндоскопических признаков рецидива. Для их решения необходимо оценить риск рецидива в послеопераци-



Таблица 2. Алгоритм ведения пациентов с болезнью Крона в послеоперационном периоде в зависимости от степени риска развития рецидива

онном периоде. Начинать профилактику лечения рекомендуется пациентам с высоким и средним рисками. Низкий риск послеоперационных осложнений позволяет оставлять пациентов без лечения до выполнения контрольной колоноскопии через 6 месяцев. В группу среднего риска входят больные с длительностью заболевания менее 10 лет, однократным хирургическим вмешательством, протяжённые резекции тонкой кишки в анамнезе. К больным с высоким риском послеоперационного рецидива относятся те, которые имеют пенетрирующую форму заболевания, более двух оперативных вмешательств, курильщики (Табл. 2). При обнаружении рецидива у пациентов с низким и средним рисками назначаются иммуносупрессоры или препараты анти-ФНОа. При высоком риске сразу назначаются препараты анти-ФНОа [20,25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рецидивы в послеоперационном периоде у больных БК встречаются в 50% случаев. Назначение консервативной терапии для их предотвращения зависит от стратификации факторов риска у данных пациентов. В качестве противорецидивного лечения применяют несколько групп лекарственных препаратов: глюкокортикостероиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты, антибактериальные препараты, иммуносупрессоры и антицитокиновые препараты. Имеющиеся данные клинических испытаний и мета-анализов показали, что глюкокортикостероиды назначаются для индукции ремиссии, но не применяются в качестве поддерживающей терапии, в то время как салицилаты имеют лишь небольшое преимущество в предотвращении рецидивов БК после операции [16]. Тиопурины и антибактериальные препараты группы 5-нитроимидазола эффективны для профилактики послеоперационных рецидивов БК, но их прием связан с высокой частотой побочных эффектов, что приводит к отмене препарата. В последние годы препараты анти-ФНОа широко используются в лечении БК. Их применение в послеоперационном периоде для предотвращения рецидива БК показало хорошие результаты и имеет большие перспективы [21,50,54]. С появлением новых препаратов продолжают клинические исследования с целью разработки оптимальных подходов к послеоперационной противорецидивной терапии БК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев, Г.И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г.И.Воробьев, И.Л.Халиф // М.: Миклош, 2008. – с. 248-251.
2. Головенко, А.О. Профилактика послеоперационных рецидивов болезни Крона. / А.О.Головенко, И.Л.Халиф, О.В.Головенко и соавт. // Колопроктология. – 2012. – 4 (42). – с. 40-48.
3. Гольшьева, С.В. Качество жизни больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона до и после операции. / С.В.Гольшьева // Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – Москва: Первый МГМУ им. Сеченова, 2007. – с. 24.
4. Репетий, Н.Г. Язвенный колит и болезнь Крона: о выборе решения к переходу от консервативного лечения к хирургическому / Н.Г.Репетий, В.Б.Александров, О.Ю.Рахимова // Медицинский Вестник МВД. – 2010. – 4 (47). – с. 12-15.
5. Agrez, M.V. et al. Surgical history of Crohn's disease in a well-defined population. / M.V.Agrez. // Mayo Clin Proc. – 1982. – 57 (12). – p. 747-752.
6. Aguas, M. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. / M.Aguas, G.Bastida, E.Cerrillo, et al. // World J. Gastroenterol. – 2012. – 18 (32). – p. 4391-4398.
7. Araki, T. The impact of postoperative infliximab maintenance therapy on preventing the surgical recurrence of Crohn's disease: a single-center paired case-control study. / T.Araki, K.Uchida, Y.Okita, et al. // Surg. Today. – 2014. – 44 (2). – p. 291-296.
8. Ardizzone, S. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. / S.Ardizzone, G.Maconi, G.M.Sampietro et al. // Gastroenterology. – 2004. – 127. – p. 730-740.
9. Armuzzi, A. Prevention of postoperative recurrence with azathioprine or infliximab in patients with Crohn's disease: an open-label pilot study. / M.Regueiro, KE.Kip, L.Baidoo et al. // J. Crohns Colitis. – 2013. – 7 (12). – p. 623-629.
10. Bernell, O. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. / O.Bernell, A.Lapidus, G.Hellers. // Ann. Surg. – 2000. – 231. – p. 38-45.
11. Bernell, O. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. / O.Bernell, A.Lapidus, G.Hellers // Br. J. Surg. – 2000. – 87 (12). – p. 1697-701.
12. D'Haens, GR. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. / GR.D'Haens, K.Geboes, M.Peeters et al. // Gastroenterology. – 1998. – 114. – p. 262-267.

13. De Cruz, P. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. / P.De Cruz, M.A.Kamm, A.L.Hamilton et al. // *Lancet*. – 2015. – 385 (9976). – P. 1406-1417.
14. Doherty, G. Interventions for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. / G.Doherty, G.Bennett, S.Patil et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2009: – 10.1002/14651858.CD006873.pub2.
15. Ewe, K. Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulfasalazine prophylaxis: a multicenter trial. / K.Ewe, C.Herfarth, H.Malchow et al. // *Digestion*. – 1989. – 42. – p. 224-232.
16. Ford, A.C. 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis. / A.C.Ford, K.J.Khan, N.J.Talley et al. // *Am. J. Gastroenterol*. – 2011. – 106 (3). – p. 413-420.
17. Greenstein, A.J. Perforating and nonperforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. / A.J.Greenstein et al. // *Gut*. – 1988. – 29 (5). – p. 588-592.
18. Hanauer, S.B. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. / S.B.Hanauer, B.I.Korelitz, P.Rutgeerts et al. // *Gastroenterology*. – 2004. – 127. – p. 723-729.
19. Harvey, R.F. A simple index of Crohn's-disease activity. / R.F.Harvey, J.M.Bradshaw. // *Lancet*. – 1980. – 1 (8167). – p. 514.
20. Hashash, J.G. A Practical Approach to Preventing Postoperative Recurrence in Crohn's Disease. / J.G.Hashash, M.Regueiro. // *Curr. Gastroenterol. Rep*. – 2016. – May. – 18 (5). – p. 25.
21. Hashash, J.G. The evolving management of postoperative Crohn's disease. / J.G.Hashash, M.D.Regueiro // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. – 2012. – 6 (5). – p. 637-48.
22. Hellers, G. Crohn's disease in Stockholm county 1955-1974. A study of epidemiology, results of surgical treatment and long-term prognosis. / G.Hellers // *Acta. Chir. Scand. Int. J. Colorectal Disease*. – 2007. – 22 (9). – p. 1043-1049.
23. Herfarth, H.H. Inflamm Bowel. / H.H.Herfarth, A.J.Katz, S.B.Hanauer et al. // *Dis*. – 2013. – 19 (5). – p. 1073-1079.
24. Hofer, B. The impact of clinical types of disease manifestation on the risk of early postoperative recurrence in Crohn's disease. / B.Hofer et al. // *Hepatogastroenterology*. – 2001. – 48 (37). – p. 152-155.
25. Jason, M. Swoger and Miguel Regueiro Preventive therapy in postoperative Crohn's disease. / M. Jason. // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2010. – 26. – p. 337-343.
26. Kane, S.V. Tobacco use is associated with accelerated clinical recurrence of Crohn's disease after surgically induced remission. / S.V.Kane, M.Flicker, F.Katz-Nelson // *J. Clin. Gastroenterol*. – 2005. – 39 (1). – p. 32-35.
27. Latella, G. Results of the 4th scientific workshop of the ECCO (I): pathophysiology of intestinal fibrosis in IBD. / G.Latella, G.Rogler, G.Bamias et al. // *J. Crohns Colitis*. – 2014. – pii: S1873-9946 (14) 00120-S1873-9946 (14) 00122.
28. McLeod, R.S. Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. / R.S.McLeod, B.G.Wolff, A.H.Steinhardt et al. // *Gastroenterology*. – 1995. – 109. – p. 404-413.
29. Michelassi, F. Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients. / F.Michelassi, T.Balestracci, R.Chappel et al. // *Ann. Surg*. – 1991. – 214. – p. 230-238.
30. Modigliani, R. Clinical, biological and endoscopy picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. / R.Modigliani, J.Mary, J.Simon // *Gastroenterology*. – 1990. – 98. – p. 811-818.
31. Ng, S.C. Management of postoperative Crohn's disease. / S.C.Ng, M.A.Kamm // *Am. J. Gastroenterol*. – 2008. – 103 (4). – p. 1029-1035.
32. Otley, A. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. / A.Otley, A.H.Steinhardt // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2005. – CD000296. – Review.
33. Papamichael, K. Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. / K.Papamichael, E.Archavlis, C.Lariou et al. // *J. Crohns Colitis*. – 2012. – 6 (9). – p. 924-931.
34. Peyrin-Biroulet, L. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. / L.Peyrin-Biroulet, P.Deltenre, S.Ardizzone et al. // *Am. J. Gastroenterol*. – 2009. – 104. – p. 2089-2096.
35. Peyrin-Biroulet, L. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). / L.Peyrin-Biroulet, W.S.Harmsen, W.J.Tremaine et al. // *Am. J. Gastroenterol*. – 2012. – 107. – p. 1693-1701.
36. Reese, G.E. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. / G.E.Reese, T.Nanidis, C.Borysiewicz et al. // *Int. J. Color Dis*. – 2008. – 23 (12). – p. 1213-1221.
37. Regueiro, M. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. / M.Regueiro, W.Schraut, L.Baidoo et al. // *Gastroenterology*. – 2009. – 136 (2). – p. 441-450.
38. Regueiro, M. Infliximab Reduces Endoscopic, but not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease Following Ileocolonic Resection. / M.Regueiro, B.G.Feagan, B.Zou et al. // *Gastroenterology*. – 2016. – 150 (7). –

p. 1568-1578.

39. Regueiro, M. Postoperative infliximab is not associated with an increase in adverse events in Crohn's disease. / M.Regueiro, S.El-Hachem, K.E.Kip et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 2011. – 56 (12). – p. 3610-3615.
40. Regueiro, M. Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. / M.Regueiro, K.E.Kip, L.Baidoo et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – 12. – p. 1494-502.
41. Rutgeerts, P. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. / P.Rutgeerts, M.Hiele, K.Geboes et al. // *Gastroenterology.* – 1995. – 108. – P. 1617-1621.
42. Rutgeerts, P. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. / P.Rutgeerts et al. // *Gastroenterology.* – 2005. – 128 (4). – p. 856-861.
43. Sakuraba, A. The use of infliximab in the prevention of postsurgical recurrence in polysurgery Crohn's disease patients: a pilot open-labeled prospective study. / A.Sakuraba, T.Sato, H.Matsukawa et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2012. – 27 (7) – p. 947-952.
44. Savarino, E. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. / E.Savarino, G.Bodini, P.Dulbecco et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – 108 (11). – p. 1731-1742.
45. Savarino, E. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease by Adalimumab: a case series. / E.Savarino, P.Dulbecco, G.Bodini et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – 24 (4). – p. 468-70.
46. Simillis, C. A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. / C.Simillis, T.Yamamoto, G.E.Reese et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – 103 (1). – p. 196-205.
47. Sorrentino, D. Infliximab with low-dose methotrexate for prevention of postsurgical recurrence of ileocolonic Crohn disease. / D.Sorrentino, G.Terrosu, C.Avellini et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – 167 (16). – p. 1804-1807.
48. Sorrentino, D. Low-dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of Crohn's disease. / D.Sorrentino, A.Paviotti, G.Terrosu et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – 8 (7). – p. 591-599.
49. Sorrentino, D. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease by infliximab. / D.Sorrentino, G.Terrosu, C.Avellini et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – 18 (4). – p. 457-459.
50. Sorrentino, D. State-of-the-art medical prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. / D.Sorrentino. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – 10 (7). – p. 413-422.
51. Steinhart, A.H. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. / A.H.Steinhart, K.Ewe, A.M.Griffiths et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – CD000301.
52. Terdiman, J.P. Prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. / J.P.Terdiman. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – 6 (6). – p. 616-620.
53. Yamamoto, T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. / T.Yamamoto. // *World. J. Gastroenterol.* – 2005. – 11 (26). – p. 3971-3979.
54. Yamamoto, T. Strategies for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. / T.Yamamoto, T.Watanabe. // *Colorectal Disease.* – 2013. – 15 (12). – p. 1471-1480.