

Опыт применения адалимумаба и азатиоприна в качестве профилактики послеоперационного рецидива болезни Крона

А.В. Полетова ✉, ORCID: 0000-0003-2485-0723, e-mail: poletova35@gmail.com

М.В. Шапина, ORCID: 0000-0003-1172-6221, e-mail: shapina.mv@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салыма Адила, д. 2

Резюме

Введение. Несмотря на улучшения ранней диагностики и развитие консервативной терапии болезни Крона (БК), примерно 70–80% пациентов выполняется хирургическое лечение по поводу осложнений. Хирургическое лечение не является избавлением от данного заболевания. Вопрос о выборе терапии в послеоперационном периоде для профилактики рецидива БК до сих пор остается спорным.

Цель. Сравнить эффективность иммуносупрессивной и биологической терапии в качестве послеоперационной противорецидивной терапии.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, в которое было включено 125 пациентов с БК, перенесших оперативное вмешательство, с 2010 по 2017 г. После операции больные были поделены на 3 группы. В первой группе противорецидивная терапия проводилась азатиоприном, во второй – адалимумабом, в третьей группе пациентам назначалась комбинированная терапия азатиоприном и адалимумабом. Клинический, эндоскопический и лабораторный анализ активности заболевания проводился через 3, 6 и 12 мес. после операции.

Результаты. В течение всего года терапии во всех трех группах рецидивы возникли только у 22 больных (22/125 17,6%). Статистически значимых отличий между группами ни на одном из этапов оценки не было получено. Статистически значимой корреляции между наличием факторов риска и рецидивами также не было выявлено.

Выводы. Данные нашего исследования продемонстрировали, что выбор противорецидивной терапии, в зависимости от факторов риска, является весьма спорным. Тем не менее активный эндоскопический мониторинг важен независимо от стратегии лечения. Также полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что частота обострений БК на фоне послеоперационной противорецидивной терапии не зависит от конкретно выбранного препарата, а также от демографических и анамнестических параметров.

Ключевые слова: болезнь Крона, рецидив, терапия, адалимумаб, азатиоприн

Для цитирования: Полетова А.В., Шапина М.В. Опыт применения адалимумаба и азатиоприна в качестве профилактики послеоперационного рецидива болезни Крона. *Медицинский совет*. 2020;(15):128–133. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-128-133.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adalimumab and azathioprine in the prevention of postoperative crohn's disease recurrence

Anna V. Poletova ✉, ORCID: 0000-0003-2485-0723, e-mail: poletova35@gmail.com

Marina V. Shapina, ORCID: 0000-0003-1172-6221, e-mail: shapina.mv@yandex.ru

Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

Abstract

Introduction. Despite improvements in earlier diagnosis and the development of conservative therapy for Crohn's disease (CD), approximately 70%–80% of patients undergo surgical treatment for complications. Surgical treatment is not a cure for this disease. The question of choosing therapy as a prevention of postoperative relapse of CD is still open.

AIM. To compare the effectiveness of immunosuppressive and biological therapy as a postoperative preventive therapy.

Materials and methods. The retrospective study included 125 patients with CD who underwent surgery in terms from 2010 to 2017. After the operation, patients were divided into 3 groups. Patients from the first group received azathioprine, from the second – adalimumab, and patients from the third group were prescribed combined therapy with azathioprine and adalimumab. Clinical, endoscopic, and laboratory data for analysis of disease activity was collected 3, 6, and 12 months after surgery.

Results. During the year of therapy in all three groups relapses occurred in only 22 patients (22/125 17.6%). There were no statistically significant differences between the groups at any of the assessment stages. There was also no statistically significant correlation between the presence of risk factors and relapses.

Conclusion. Our research has shown that the choice of anti-relapse therapy depending on risk factors is controversial. However, active endoscopic monitoring is important regardless of the treatment strategy. Also, our data allow us to conclude that the frequency of relapses of CD during the postoperative preventive therapy does not depend on the specific drug chosen, as well as on demographic and anamnestic parameters.

Keywords: Crohn's disease, relapse, treatment, adalimumab, azathioprine

For citation: Poletova A.V., Shapina M.V. Adalimumab and azathioprine in the prevention of postoperative crohn's disease recurrence. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):128–133. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-128-133.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на улучшения ранней диагностики и развития консервативной терапии болезни Крона (БК), примерно 70–80% пациентов выполняется хирургическое лечение по поводу осложнений (кишечная непроходимость, свищ, перфорация и др.) [1]. К сожалению, в отличие от язвенного колита оперативное вмешательство не избавляет от БК, и часто после удаления пораженного участка кишечника возникает рецидив в области анастомоза. Более 50% пациентов страдают от послеоперационного рецидива БК, в связи с чем остро встает вопрос о проведении профилактики послеоперационных рецидивов БК [2]. Считается, что стратификация рисков играет ключевую роль в назначении послеоперационной терапии. Пациенты с низким риском послеоперационных осложнений могут оставаться без терапии до проведения контрольной колоноскопии через полгода, в то время как пациентам с высоким риском требуется начинать профилактику [3, 4]. Однако в последнее время стали появляться публикации, опровергающие этот факт [5]. Для профилактики послеоперационных рецидивов БК применяется ряд лекарственных препаратов, среди которых основными являются иммуносупрессоры и биологические препараты. Тиопурины эффективны в отношении предотвращения послеоперационных рецидивов БК, но для развития терапевтического эффекта необходимо время. В то же время имеется высокий риск развития побочных эффектов, что может потребовать отмены препарата [6]. Биологическая терапия, в частности инфликсимаб и адалимумаб, доказала свою эффективность в профилактике послеоперационных рецидивов и может изменять естественное течение заболевания [5, 7–11]. Тем не менее эти данные ограничены, а сведения об эффективности проводимой послеоперационной терапии у пациентов БК в российской популяции отсутствуют, в связи с этим в условиях нашего центра было проведено исследование по сравнению иммуносупрессивной и биологической терапии в качестве противорецидивной терапии БК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование, в которое было включено 125 пациентов с БК, оперированных в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им.А.Н.Рыжих» Минздрава России с 2010 по 2017 г.

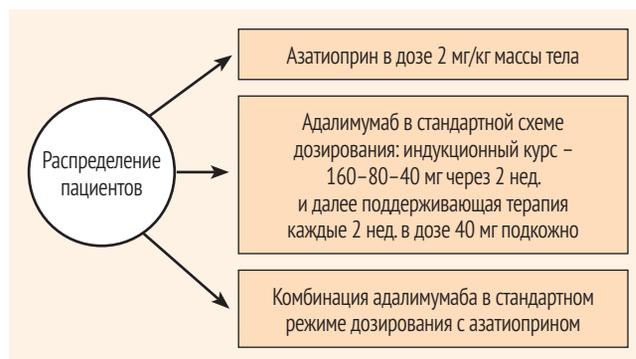
В исследование включались пациенты старше 18 лет с отсутствием воспалительных изменений в оставшихся отделах кишечника после хирургического вмешательства. Не включались пациенты с наличием предыдущих операций на кишечнике в анамнезе, удалением толстой кишки (ТК) при БК ТК и поражением тощей кишки.

Независимо от ранее проводимой терапии после оперативного вмешательства пациенты распределялись на три группы (рис. 1).

Клинический, лабораторный и инструментальный анализ активности заболевания проводился через 3, 6 и 12 мес. после оперативного вмешательства. Для клиниче-

● **Рисунок 1.** Распределение пациентов на группы после оперативного вмешательства

● **Figure 1.** Distribution of patients by groups after surgery



ской и лабораторной оценки использовали критерии Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России (табл. 1).

Эндоскопическая активность определялась по простой эндоскопической шкале SES-CD (табл. 2–3). Активность воспалительного процесса по SES-CD оценивается таким образом: 0–2 балла – ремиссия; минимальная активность – 3–6 баллов; умеренная активность – 7–15 баллов; высокая активность > 16 баллов.

● **Таблица 1.** Тяжесть атаки по критериям Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России [12]

● **Table 1.** Attack severity by the criteria of the Society for the Study of Inflammatory Bowel Disease at the Association of Coloproctologists of Russia [12]

Критерий	Степень тяжести атаки		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Средняя частота стула/сутки за последние 3 дня	Менее 4	4–6	7 и более
Боль в животе	Отсутствует или незначительная	Умеренная	Сильная
Лихорадка	Отсутствует	≤38 °С	>38 °С
Тахикардия	Отсутствует	≤90 уд/мин	>90 уд/мин
Снижение массы тела	Отсутствует	<5%	5% и более
Гемоглобин	>100 г/л	90–100 г/л	<90 г/л
СОЭ	Норма	≤30 мм/ч	>30 мм/ч
Лейкоцитоз	Отсутствует	Умеренный	Высокий с изменением формулы
СРБ	Норма	<10 г/л	>10 г/л
Гипопротеинемия	Отсутствует	Незначительная	Выраженная
Внекишечные проявления (любые)	Нет	Есть	Есть
Кишечные осложнения (любые)	Нет	Есть	Есть

● **Таблица 2.** Простая эндоскопическая шкала болезни Крона (SES-CD) [13]

● **Table 2.** Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) [13]

Критерии	0	1	2	3
Размер язв (см)	-	Афты (0,1–0,5)	Язвы (0,5–2,0)	Большие язвы
Протяженность язвенных поражений	-	<10%	10–30%	>30%
Воспаление	Невоспаленные сегменты	<50%	50–75%	>75%
Стенозирование	Нет	Единичное, проходимое	Множественное, проходимое	Нет проходимости

● **Таблица 3.** Оценка простой эндоскопической шкалы болезни Крона

● **Table 3.** Assessment of the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

	Подвздошная кишка	Восходящая ободочная	Поперечная ободочная	Нисходящая ободочная	Прямая кишка	Итого
Размер язв	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	+
Протяженность язвенных поражений	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	+
Воспаление	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	+
Стенозирование	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	+
						=Σ

n – сумма всех пораженных сегментов. $SES-CD = \Sigma - 1,4 \times n$

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы Statistica 13.3. Для непараметрических показателей при сравнении групп использовался критерий Пирсона. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню признака использовался U-критерий Манна – Уитни.

Средний возраст пациентов составил 30,8 лет. Мужчин в исследовании было больше (n = 71; 56,8%), чем женщин (n = 54; 43,2%). По локализации поражения на момент включения в исследование более чем у половины пациентов был илеоколит (n = 81; 64,8%), у остальных – терминальный илеит (n = 44; 35,2%). Средняя продолжительность течения заболевания до момента операции составила 5 лет. У трети пациентов встречались перианальные поражения (n = 38; 30,4%) (табл. 4).

Илеоцекальная резекция (ИЦР) проведена 36% (n = 45) пациентов, комбинированная ИЦР – 44% (n = 55) пациентов, правосторонняя гемиколэктомия (ПГКЭ) – 20% (n = 25). До операции 55,2% (n = 69) пациентов терапию не получали, 32,8% (n = 41) получали азатиоприн, а 12% (n = 15) – антицитокиновую терапию (табл. 5).

После хирургических вмешательств из 125 пациентов в первую группу вошло 52% (n = 65), во вторую – 24% (n = 30), а в третью – 24% (n = 30).

Проводилась оценка на наличие отличий по параметрам: возраст, пол, длительность течения заболевания, протяженность поражения, перианальные поражения БК, вид оперативного вмешательства, ранее проводимая терапия. Статистически значимых отличий ни по одному из параметров в группах выявлено не было.

● **Таблица 4.** Клинико-демографические параметры исследуемой выборки пациентов

● **Table 4.** Clinical and demographic parameters of the study population

Параметр		Значение
Возраст		30,8 лет
Длительность течения заболевания		5 лет
Пол	Мужчины	71 (56,8%)
	Женщины	54 (43,2%)
Протяженность поражения	Терминальный илеит	44 (35,2%)
	Илеоколит	81 (64,8%)
Перианальные поражения		38 (30,4%)

● **Таблица 5.** Консервативная терапия до операции и вид хирургического вмешательства у исследуемых пациентов

● **Table 5.** Conservative therapy before surgery and type of surgery in the study population

Параметр		Значение
Препараты базисной терапии	Терапию не получали	55,2 (44%)
	Азатиоприн	41 (32,8%)
	АнтиФНО-препараты	15 (12%)
Вид хирургического вмешательства	ИЦР	44 (35,2%)
	Комбинированная ИЦР	53 (42,4%)
	ПГКЭ	28 (22,4%)

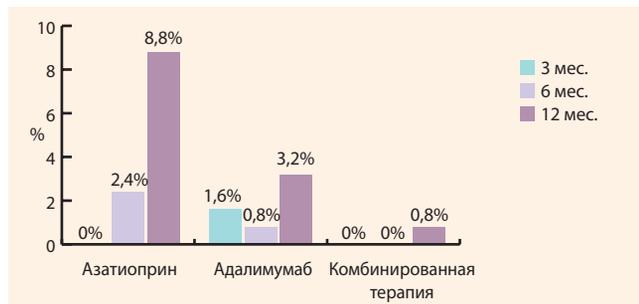
РЕЗУЛЬТАТЫ

После оперативного вмешательства пациенты были распределены на три группы, независимо от факторов послеоперационных рецидивов и проводимой ранее терапии.

В течение года на терапии во всех трех группах рецидивы возникли только у 22 больных (22/125 17,6%).

Через 3 мес. было проведено контрольное обследование всем 125 пациентам. Из них рецидив БК выявлен только у 2 пациентов из группы адалимумаба (2/125, 1,6%). Оставшимся 123 пациентам через 6 мес. терапии было выполнено контрольное обследование, из которых рецидивы были выявлены у 3 пациентов, получавших азатиоприн (3/123, 2,4%), и у 1 пациента, получавшего адалимумаб (1/123, 0,8%). Через 12 мес. контрольное обследование было выполнено остальным 119 пациентам, из которых у 16 были выявлены рецидивы БК: у 11 пациентов, получавших азатиоприн (11/119, 8,8%), 4 пациентов, получавших адалимумаб (4/119, 3,2%), и 1 пациента, получавшего комбинированную терапию (1/119, 0,8%) (рис. 2). В последующем всем 22 пациентам с сохраняющимся воспалительным процессом была скорректирована терапия.

- **Рисунок 2.** Частота рецидивов БК на фоне послеоперационной противорецидивной терапии
- **Figure 2.** CD recurrence rate throughout the postoperative anti-recurrent therapy

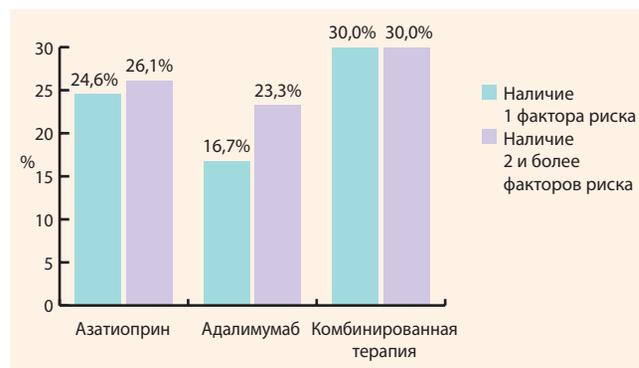


Все пациенты оценивались ретроспективно по наличию факторов риска, таких как табакокурение, протяженные резекции тонкой кишки (>50 см), перианальные поражения, пенетрирующая форма БК.

Среди пациентов в группе азатиоприна факторы риска были выявлены у 33 пациентов (33/65 50,7%), больше 2 факторов – у 17 пациентов (17/65 26,1%). В группе адалимумаба у 12 пациентов (12/30 40%) были факторы риска, больше 2 факторов – у 7 пациентов (7/30 23,3%). В группе комбинированной терапии факторы риска были у 18 пациентов (18/30 60%), у девяти – более двух факторов риска (9/30 30%) (рис. 3). Статистически значимых отличий по наличию факторов риска между группами выявлено не было.

У всех 14 (14/65 21,5%) пациентов с послеоперационными рецидивами БК в группе азатиоприна имелись факторы риска, из них у 8 (8/65 12,3%) пациентов было

- **Рисунок 3.** Наличие факторов риска у пациентов по группам
- **Figure 3.** Presence of risk factors in patients by groups



выявлено 2 фактора, у остальных 6 (6/65 9,2%) пациентов по 1 фактору риска. До оперативного вмешательства 6 (6/65 9,2%) пациентов получали азатиоприн, остальные 8 (8/65 12,3%) терапию ранее не получали.

Все 7 (7/30 23,3%) пациентов с рецидивами в группе адалимумаба также имели факторы риска, из них у 4 (4/30 13,3%) пациентов имелся 1 фактор, а у 3 (2/30 10%) было больше 2 факторов риска. Только у 1 (1/30 3,3%) пациента до операции проводилась антицитокиновая терапия препаратом инфликсимаб, у 2 (2/30 6,6%) – азатиоприном, остальные 4 (4/30 13,3%) пациента ранее терапию не получали.

У 1 (1/30 3,3%) пациента с послеоперационным рецидивом БК на комбинированной терапии был только один фактор риска, и до операции он получал терапию адалимумабом.

При анализе зависимости рецидива от ранее проводимой терапии до оперативного вмешательства достоверных различий не получено ни в одной из групп. Также статистически значимой корреляции между наличием факторов риска и рецидивами выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для профилактики послеоперационных рецидивов БК применяется ряд лекарственных препаратов, среди которых основными являются иммуносупрессоры и биологические препараты. Но, к сожалению, данные об их эффективности для предотвращения послеоперационных рецидивов ограничены.

В 2015 г. было проведено исследование POCER. В этом рандомизированном исследовании участвовало 17 госпиталей Австралии и Новой Зеландии. В ходе исследования 184 пациента были рандомизированы на две группы в соотношении 2:1, одним проводилась колоноскопия через 6 мес. (активно наблюдаемые), другим колоноскопия не проводилась (стандартно наблюдаемые). Все пациенты были распределены на группы по степени риска. Пациенты с низким риском рецидивов получали только терапию метронидазолом 400 мг два раза в сутки в течение 3 мес., больные с высоким

риском, помимо метронидазола, получали тиопурины (азатиоприн или 6-меркаптопурин), при их непереносимости назначался адалимумаб в стандартном режиме дозирования, пациенты получали терапию в течение 18 мес. [9, 14]. Это исследование показало, что у пациентов с высоким риском рецидива БК биологическая терапия превосходила иммуносупрессоры по эффективности. Наше исследование отличалось от исследования POCER тем, что пациенты распределялись в группы независимо от факторов риска, а факторы риска в дальнейшем были проанализированы отдельно. На основании результатов проведенного нами исследования установлено, что рецидивы не зависели от наличия факторов риска. В последние годы стали появляться публикации, в которых также связь эффективности терапии с факторами риска не установлена. Основной причиной данного расхождения в нашем исследовании может быть то, что существенный вклад в плохой прогноз вносит только курение, а среди пациентов, включенных в данное исследование, курение как фактор риска был отмечен только у 9 пациентов. Кроме того, ни в одном из исследований не отслеживался тот факт, бросали ли пациенты курить после хирургического вмешательства, т. к. известно, что прекращение курения улучшает прогноз течения заболевания. Вклад остальных факторов риска в течение БК в исследованиях значительно менее существенный.

Кроме того, в исследовании POCER было установлено, что выполнение колоноскопии через 6 мес. и контроль биомаркеров (фекального кальпротектина) позволяют своевременно выявить рецидив и оптимизировать терапию для предотвращения развития дальнейших осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на увеличение количества доступных препаратов для лечения БК, хирургия продолжает играть важную роль в терапии БК. Стратификация рисков в послеоперационном периоде стала важной проблемой, которую необходимо решить, используя клинические данные и биомаркеры. Однако данные нашего исследования продемонстрировали, что выбор противорецидивной терапии, в зависимости от факторов риска, является весьма спорным. Тем не менее активный эндоскопический мониторинг важен независимо от стратегии лечения. Тиопурины и биологическая терапия продемонстрировали эффективность для предотвращения рецидива БК независимо от наличия факторов риска. Также полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что частота обострений БК на фоне послеоперационной противорецидивной терапии не зависит от конкретно выбранного препарата, демографических и анамнестических параметров. Таким образом, в послеоперационном периоде необходимо вести постоянный эндоскопический мониторинг в течение 1 года, чтобы вовремя оптимизировать терапию и повысить ее эффективность. В настоящее время имеются ограниченные данные в отношении послеоперационной профилактики рецидива БК, также в исследованиях существуют заметные различия по дизайну, размеру выборки и используемым препаратам, что не позволяет делать однозначные выводы, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований на больших группах пациентов.



Поступила / Received 20.07.2020
Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2020
Принята в печать / Accepted 01.09.2020

Список литературы

- Chen Z.X., Chen Y.L., Huang X.M., Lin X.T., He X.W., Lan P. Risk factors for recurrence after bowel resection for Crohn's disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2019;10(4):67–74. doi: 10.4292/wjgpt.v10.i4.67.
- Pascua M., Su C., Lewis J.D., Brensinger C., Lichtenstein G.R. Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(5):545–556. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03774.x.
- Aguas M., Bastida G., Cerrillo E., Beltrán B., Iborra M., Sánchez-Montes C. et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol.* 2012;18(32):4391–4398. doi: 10.3748/wjg.v18.i32.4391.
- Hashash J.G., Regueiro M.D. The evolving management of postoperative Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6(5):637–648. doi: 10.1586/egh.12.45.
- Jones G.R., Kennedy N.A., Lees C.W., Arnott I.D., Satsangi J. Systematic review: the use of thiopurines or anti-TNF in post-operative Crohn's disease maintenance – progress and prospects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(11):1253–1265. doi: 10.1111/apt.12743.
- Ardizzone S., Maconi G., Sampietro G.M., Russo A., Radice E., Colombo E. et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;127(3):730–740. doi: 10.1053/j.gastro.2004.06.051.
- Барышников Е.Н., Лазебник Л.Б., Парфенов А.И. Адалимумаб в терапии болезни Крона. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009;(5):92–98. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15217837>.
- Халиф И.Л., Шапина М.В. Биологическая (антицитокиновая) терапия при болезни Крона: эффективность и потеря ответа. *Доказательная гастроэнтерология.* 2013;(3):17–23. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatel'naya-gastroenterologiya/2013/3/032305-2260201333>.
- De Cruz P., Kamm M.A., Hamilton A.L., Ritchie K.J., Krejany E.O., Gorelik A. et al. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients – a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):867–879. doi: 10.1111/apt.13353.
- Savarino E., Bodini G., Dulbecco P., Assandri L., Bruzzone L., Mazza F. et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(11):1731–1742. doi: 10.1038/ajg.2013.287.
- López-Sanromán A., Vera-Mendoza I., Domènech E., Taxonera C., Vega Ruiz V., Marín-Jiménez I. et al. Adalimumab vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A GETECCU Randomised Trial. *J Crohns Colitis.* 2017;11(11):1293–1301. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx051.
- Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. *Фарматека.* 2009;(13):38–44. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7584>.
- Daperno M., Haens G.D., Van Assche G., Baert F., Bulois P., Maunoury V. et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's Disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4):505–512. doi: 10.1016/s0016-5107(04)01878-4.
- De Cruz P., Kamm M.A., Hamilton A.L., Ritchie K.J., Krejany E.O., Gorelik A. et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet.* 2014;385(9976):1406–1417. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61908-5.

References

- Chen Z.X., Chen Y.L., Huang X.M., Lin X.T., He X.W., Lan P. Risk factors for recurrence after bowel resection for Crohn's disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2019;10(4):67–74. doi: 10.4292/wjgpt.v10.i4.67.
- Pascua M., Su C., Lewis J.D., Brensing C., Lichtenstein G.R. Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(5):545–556. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03774.x.
- Aguas M., Bastida G., Cerrillo E., Beltrán B., Iborra M., Sánchez-Montes C. et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol.* 2012;18(32):4391–4398. doi: 10.3748/wjg.v18.i32.4391.
- Hashash J.G., Regueiro M.D. The evolving management of postoperative Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6(5):637–648. doi: 10.1586/egh.12.45.
- Jones G.R., Kennedy N.A., Lees C.W., Arnott I.D., Satsangi J. Systematic review: the use of thiopurines or anti-TNF in post-operative Crohn's disease maintenance – progress and prospects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(11):1253–1265. doi: 10.1111/apt.12743.
- Arduzzone S., Maconi G., Sampietro G.M., Russo A., Radice E., Colombo E. et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;127(3):730–740. doi: 10.1053/j.gastro.2004.06.051.
- Baryshnikov E.N., Lazebnik L.B., Parfenov A.I. Adalimumab in the treatment of Crohn's Disease. *Ekspierimental'naja i klinicheskaia gastroehnterologija = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2009;(5):92–98. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15217837>.
- Khalif I.L., Shapina M.V. Biological (anti-cytokine) therapy of Crohn's disease: the effectiveness and the loss of response. *Dokazatel'naya gastroehnterologiya = Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2013;(3):17–23. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatel'naya-gastroehnterologiya/2013/3/032305-2260201333>.
- De Cruz P., Kamm M.A., Hamilton A.L., Ritchie K.J., Krejany E.O., Gorelik A. et al. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients – a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):867–879. doi: 10.1111/apt.13353.
- Savarino E., Bodini G., Dulbecco P., Assandri L., Bruzzone L., Mazza F. et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(11):1731–1742. doi: 10.1038/ajg.2013.287.
- López-Sanromán A., Vera-Mendoza I., Domènech E., Taxonera C., Vega Ruiz V., Marín-Jiménez I. et al. Adalimumab vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A GETECCU Randomised Trial. *J Crohns Colitis.* 2017;11(11):1293–1301. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx051.
- Belousova E.A. Recommendations for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Farmateka = Pharmateca.* 2009;(13):38–44. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7584>.
- Daperno M., Haens G.D., Van Assche G., Baert F., Bulois P., Maunoury V. et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's Disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4):505–512. doi: 10.1016/s0016-5107(04)01878-4.
- De Cruz P., Kamm M.A., Hamilton A.L., Ritchie K.J., Krejany E.O., Gorelik A. et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet.* 2014;385(9976):1406–1417. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61908-5.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – **Полетова А.В., Шапина М.В.**

Сбор и обработка материала – **Полетова А.В., Шапина М.В.**

Написание текста – **Полетова А.В.**

Редактирование – **Шапина М.В.**

Статистическая обработка – **Полетова А.В., Шапина М.В.**

Contribution of authors

Concept and design of the study – **Anna V. Poletova, Marina V. Shapina**

Collection and processing of material – **Anna V. Poletova, Marina V. Shapina**

Text development – **Anna V. Poletova**

Editing – **Marina V. Shapina**

Statistical processing – **Anna V. Poletova, Marina V. Shapina**

Информация об авторах:

Полетова Анна Владимировна, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123423, Россия, Москва, ул. Салыма Адила, д. 2; e-mail: poletova35@gmail.com

Шапина Марина Владимировна, к.м.н., руководитель отдела функциональных и воспалительных заболеваний кишечника, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123423, Россия, Москва, ул. Салыма Адила, д. 2; e-mail: shapina.mv@yandex.ru

Information about the authors:

Anna V. Poletova, Gastroenterologist, Federal State Budgetary Institution "A.N. Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; e-mail: poletova35@gmail.com

Marina V. Shapina, Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Functional and Inflammatory Bowel Diseases, Federal State Budgetary Institution "A.N. Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; e-mail: shapina.mv@yandex.ru