

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.35-07-039.35-089.168.1
© Коллектив авторов, 2022

Н.Н. Николаева, Е.Г. Грищенко, О.А. Байкова, Л.В. Николаева
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ КРОНА
С ПОСТРЕЗЕКЦИОННЫМ РЕЦИДИВОМ В РЕЗУЛЬТАТЕ
НЕОБОСНОВАННОЙ ТАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ**
*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск*

Представлен клинический пример диагностики болезни Крона с изолированным поражением терминального отдела подвздошной кишки (терминальный илеит). Заболевание осложнилось стенозом участка подвздошной кишки (8 см) с последующей резекцией. Дальнейшее отсутствие мониторинга за больным и выбор неадекватной терапии привели к рецидиву заболевания. Рецидив был диагностирован с помощью видеокапсульной эндоскопии, по результатам которой в дистальных отделах подвздошной кишки зафиксированы шелевидные язвенные дефекты и стенозирующее сужение, проходимое для видеокапсулы. Назначение биологической терапии (Инфликсимаб) способствовало убедительной клинико-лабораторной ремиссии.

В статье освещены базовые и дискуссионные вопросы по тактике ведения и выбору противорецидивной терапии в послеоперационном периоде у пациентов с болезнью Крона применительно к описанной клинической ситуации. Данный клинический пример иллюстрирует не только трудности в диагностике малосимптомного течения болезни Крона и успешность биологической терапии, но и важность правильного послеоперационного ведения. Отступление от стандартизированного клинического алгоритма в послеоперационном периоде привело к рецидиву терминального илеита с формированием стеноза подвздошной кишки.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, стенозирование подвздошной кишки, видеокапсульная эндоскопия, инфликсимаб.

N.N. Nikolaeva, E.G. Grishchenko, O.A. Baykova, L.V. Nikolaeva
**A CASE OF CHALLENGING DIAGNOSIS OF CROHN'S DISEASE
WITH POST-RESECTION RECURRENCE AS A RESULT OF IRRATIONAL
POSTOPERATIVE MANAGEMENT STRATEGY**

We present a clinical example of a complex diagnosis of Crohn's disease with an isolated lesion of the terminal ileum (terminal ileitis). The disease was complicated by stenosis of the ileum (8 cm) with its subsequent resection. Further lack of the patient's follow-up and inadequate therapy choice led to a relapse of the disease. The recurrence was diagnosed with video capsule endoscopy that revealed linear ulcerative defects and stenosis in the distal ileum, passable for the video capsule. Prescription of biological therapy with Infliximab contributed to a convincing clinical and laboratory remission.

The article highlights the basic and debatable issues on management strategies and the choice of anti-relapse therapy for the patients with Crohn's disease in postoperative period, depending on clinical situation. This case illustrates the difficulties of Crohn's disease diagnosis in asymptomatic patients, success of biological therapy, and significance of proper postoperative management. We demonstrate how a deviation from the standardized clinical algorithm in the postoperative period caused the recurrence of terminal ileitis with the formation of ileal stenosis.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ileal stenosis, video capsule endoscopy, infliximab.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой одну из наиболее серьезных проблем, обусловленных возникновением грозных осложнений, приводящих пациентов к инвалидизации. Наличие альтернативных вариантов медикаментозных комбинаций зачастую ставят клинициста перед сложным выбором персонифицированной терапии. Биологические препараты доступны не всем пациентам, которые в них нуждаются. Поэтому проблема, обусловленная ВЗК, является не только медицинской, но и социальной. Диагностические трудности и сложности ведения больных могут быть обусловлены ассоциацией ВЗК с первичным склерозирующим холангитом, развивающимся у 2-7,5% больных с ВЗК [1,2]. По данным на 2017 год в мире зарегистрировано 6,8 млн. случаев ВЗК [3]. Данная патология проявляется в основном у

лиц молодого трудоспособного возраста и наиболее часто в возрасте 20-40 лет. Она включает в себя две нозологические формы: язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК).

Болезнь Крона – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [4,5]. Болезнь Крона поражает любые отделы ЖКТ – от полости рта до ануса; в подавляющем большинстве случаев локализуется в илеоцекальном отделе. Заболевание имеет прогрессирующее течение [6]. Однако стойкая ремиссия в течение года предотвращает прогрессирование ранней болезни Крона [7]. В то же время, в отличие от неспецифического язвенного колита, болезнь Крона, это пожизненное

заболевание [8], которое не может быть излечено ни терапевтическими, ни хирургическими методами даже при полном удалении всех макроскопически измененных отделов кишечника [5,6,9].

Клинические проявления БК варьируют в зависимости от локализации и протяженности поражения, стадии, наличия или отсутствия осложнений. В клинической картине заболевания характерно наличие кишечного синдрома, включающего диарею и абдоминальную боль, эндотоксемии, метаболические нарушения и внекишечные проявления. Наряду с типичной клиникой встречаются малосимптомные формы заболевания, которые манифестируют внекишечными проявлениями (артропатии, афтозный стоматит, узловатая эритема и др.) [4,10] и диагностируются уже на стадии осложнений: наружные и внутренние свищи, инфильтрат брюшной полости и интраабдоминальные абсцессы, стриктуры ЖКТ (с нарушением кишечной проходимости и без таковой) [4]. Терапию при БК следует рассматривать как последовательный континуум, включающий лечение острого заболевания, индукцию ремиссии, поддерживающую терапию (ПТ), лечение свищевых периаанальных осложнений, а при прогрессировании патологического процесса и развитии опасных для жизни осложнений – своевременное хирургическое лечение [4,8,11].

Выбор адекватной терапии при БК является залогом успешного лечения, предупреждает развитие осложнений и рецидивов. Лекарственная палитра включает в себя системные глюкокортикостероиды (ГКС), топические (будесонид) при поражениях терминального отдела подвздошной и восходящей ободочной кишок легкой и средней степени тяжести [8,11], иммуномодуляторы в качестве ПТ (тиопурины и метотрексат), биологические препараты: моноклональные антитела к ФНО- α (Анти - ФНО- α) (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол), к ИЛ-12/23 (устекинумаб) и к интегтину альфа4-бета7 (ведолизумаб), симптоматическую терапию [11]. ГКС – препараты первой линии – не могут применяться в качестве поддерживающей терапии и назначаются в течение 12 недель, будесонид – не более 4-х месяцев [11,12]. У 30-40% пациентов с БК отмечается резистентность к иммуносупрессантам, 10-20% не переносят их из-за побочных эффектов [13]. Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG) допускает дифференцированное назначение препаратов 5-аминосалициловой кислоты [11]. Отмечается эффективность сульфасалазина (3-6 г в

день) преимущественно при БК толстой кишки, возможно при подвздошно-ободочной локализации легкой или умеренной степеней тяжести, но не у пациентов с изолированным поражением тонкой кишки [8,11]. Сульфасалазин применяется для индукции ремиссии в послеоперационный период [6], но этот препарат не демонстрирует эффективность в поддержании ремиссии и не рекомендуется для длительного применения [8,11]. Месалазин (МЕС), в отличие от его обоснованного назначения при ЯК, не показал своей эффективности по сравнению с плацебо при БК. Международными европейскими рекомендациями и ACG единодушно МЕС не рекомендован ни для индукции ремиссии, ни в качестве поддерживающей терапии [6,8,11]. Российские рекомендации допускают назначение МЕС при БК тонкой кишки (кроме терминального илеита) [4]. Имеются данные, указывающие на ограниченную результативность МЕС в профилактике послеоперационного рецидива, особенно у пациентов с изолированной резекцией подвздошной кишки и отсутствием факторов риска рецидива. В основном его назначение можно рассматривать в том случае, если иммуносупрессивная терапия противопоказана [10,11]. Предполагается, что у пациентов с БК развитие хронического воспалительного процесса в кишечнике обусловлено аномальным иммунным ответом на нормальную флору. Участие бактерий в воспалении при БК послужило основанием для включения антибиотиков [АБ] в терапевтический арсенал [11]. Однако основная их роль в лечении непенетрирующей БК не установлена, отношение к ним противоречивое. Указывается, что метронидазол (МТН) и ципрофлоксацин не более эффективны, чем плацебо при лечении БК в стадии активности патологического процесса [6,11]. Значение АБ для индукции ремиссии при БК легкой и средней степеней тяжести остается недоказанным [6,8,11]. Эффективность их в качестве поддерживающей терапии выше, чем плацебо, однако в настоящее время применение АБ неоспоримо только в случае инфекционных осложнений [6]. В то же время МТН и орнидазол (1-2 г/сутки) являются препаратами выбора для предупреждения рецидива после резекции тонкой кишки, они снижают частоту послеоперационных рецидивов в течение года после операции, в то же время они оказывают нестойкий эффект, который прекращается после их отмены [6,10,11]. Плохая переносимость и нейропатические осложнения ограничивают их длительное использование [6]. Показано, что для

предотвращения послеоперационного рецидива действенна комбинация МТН с азатиоприном, эффективность которой выше по сравнению с плацебо. Ввиду специфического воздействия на кишечник и уменьшенного профиля побочных эффектов проводятся исследования по использованию рифаксимины в ПТ в течение 3 месяцев после медикаментозно индуцированной ремиссии [6,11]. Отмечается, что лечение пациентов с БК легкой степени тяжести (кроме локализации в подвздошной и восходящей кишках) остается неясным. Отсутствие ПТ является вариантом ведения некоторых пациентов с бессимптомной (немой) БК легкой степени тяжести [8,11]. Группе пациентов с активной БК со стероидорезистентностью, стероидозависимостью, непереносимостью ГКС или при неэффективности и непереносимости иммуносупрессоров рекомендуется биологическая терапия, длительность которой является предметом дискуссий. Пациентам с наличием плохих прогностических факторов заболевания (перианальный вариант, обширное поражение) обсуждается раннее назначение биологической терапии в течение первых двух лет болезни [8,10].

У пациентов, резистентных к терапии, возможно использование методики аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, применение которой ограничивается высоким риском инфекционных осложнений, особенно у лиц с перианальной формой БК. Эффективность лейкоцитарного афереза остается недоказанной [6].

Соблюдение послеоперационного алгоритма является обязательным условием благоприятного прогноза заболевания. Клиниче-

ски значимый рецидив БК возможен 20% - 84% в течение года, 47-50% в течение 5 лет после операции, 90% – через 5 лет [6,11]. При выборе послеоперационной терапии необходимо стратифицировать факторы риска. К высокому риску рецидива относятся два и более факторов: предоперационная активность и показания к операции (свищи и абсцессы связаны с большим числом рецидивов по сравнению со стриктурами), наличие предшествующих операций, пенитрирующая и перианальная формы заболевания, протяженность пораженного сегмента кишечника (>50 см), наличие гранул при морфологическом исследовании резецированного участка кишки, курение [6,10], более короткий период времени между постановкой диагноза и операцией (<10 лет), локализация заболевания в подвздошной и толстой кишках (а не только в подвздошной кишке), потребность в кортикостероидах перед операцией [11]. Для индукции ремиссии бесспорным преимуществом обладают Анти - ФНО- α [6,12], введение которых пациентам с высоким риском рецидива рекомендуется начинать в течение 4 недель после операции до проведения контрольного эндоскопического исследования [11,12]. Тиопурины расцениваются как эффективные препараты в качестве ПТ в послеоперационный период [5,11]. У пациентов с низким риском послеоперационного рецидива (не курит, не пенитрирующая форма БК, не было ранее хирургического вмешательства) допустимо отсутствие поддерживающей терапии до результатов илеоколоноскопии, которая должна проводиться через 6 месяцев после операции [6,10,11] (см. рис.1).

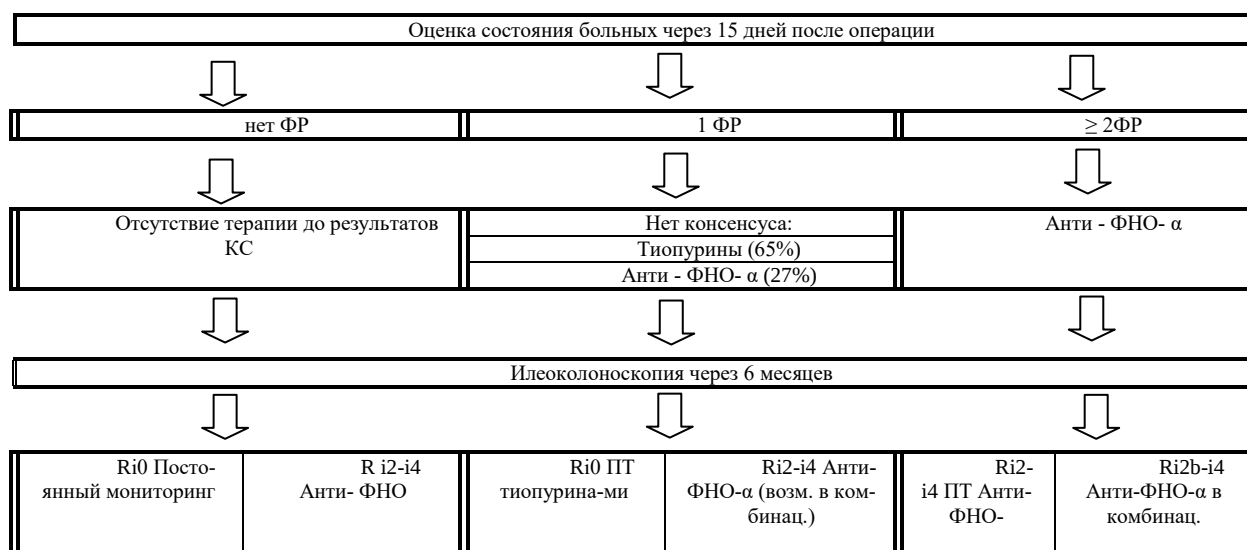


Рис. 1. Алгоритм послеоперационной тактики ведения пациентов с болезнью Крона. Адаптировано и переведено из Clinical guidelines French national consensus, 2021. (ФР – факторы риска; Ri0, i2, i2b- i4 – шкала эндоскопической активности послеоперационного рецидива Rutgeerts; ПТ – поддерживающая терапия)

Капсульная эндоскопия в послеоперационном периоде способна обнаружить проксимальные поражения, не доступные колоноскопу, у двух третей пациентов [10]. Она имеет чувствительность при БК тонкой кишки, чем рентгенологические методы и может быть выполнена в случае сомнительных признаков воспалительного процесса при энтерографии [6,11], а также рекомендуется для мониторинга состояния тонкой кишки при установленной БК [14].

Следует заметить, что биологическая терапия в условиях практического здравоохранения не всегда доступна. В этом случае назначается альтернативная медикаментозная терапия [15].

Следует заметить, что биологическая терапия в условиях практического здравоохранения не всегда доступна. В этом случае назначается альтернативная медикаментозная терапия [15].

Клинический случай

Пациент 42 лет поступил в гастроэнтерологическое отделение (ГЭО) с жалобами на периодические неинтенсивные боли вокруг пупка, неустойчивый стул с кратковременными эпизодами диареи без примеси крови, подъемы температуры тела до $37,5^{\circ}\text{C}$, снижение массы тела на 6 кг в течение 6 месяцев.

Из анамнеза известно, что заболел 2 года назад, когда появились абдоминальные боли в правой подвздошной области, слабость, субфебрилитет, учащение стула до 2-4 раз в день. С подозрением на острый аппендицит был прооперирован. Заключение гистологического исследования – катаральный аппендицит. После операции в течение 6 месяцев сохранялись умеренные абдоминальные боли, эпизоды диареи, субфебрильная гипертермия. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости, фиброгастрокопии, колоноскопии, ирригоскопии патологии не выявлено. В течение года пациент использовал спазмолитики, пищеварительные ферменты. Через год поступил в хирургический стационар с подозрением на кишечную непроходимость. При лабораторном обследовании обнаружены гипопроteinемия (общий белок $57,8 \text{ г/л}$), гипоальбуминемия ($28,7 \text{ г/л}$), железодефицитная анемия ($\text{Ег } 3,0 \times 10^{12}/\text{л}$; $\text{Нб } 81 \text{ г/л}$; ц.п. – $0,81$), лейкоцитоз до $12,0 \times 10^9/\text{л}$. При проведении диагностической лапаротомии на расстоянии 80 см от илеоцекального угла обнаружена стриктура подвздошной кишки. В связи с этим произведена резекция пораженного сегмента (8,0 см) с наложением межкишечного анастомоза. При морфологи-

ческом исследовании биоптатов, полученных из пораженного участка, обнаружены 4 язвенных дефекта щелевидной формы, выраженный отек всех слоев тонкой кишки, умеренное полнокровие сосудов. Трансмуральная воспалительная инфильтрация представлена лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофильными лейкоцитами, местами с формированием лимфоидных узелков. В краях язв – грануляционная ткань, саркоидоподобные гранулемы, состоящие из эпителиоидных клеток. Заключение: выявленные изменения соответствуют морфологической картине болезни Крона.

Больной выписан на амбулаторное долечивание с диагнозом: БК (терминальный илеит), стенозирующая форма, активная фаза, тяжелое течение, железодефицитная анемия с рекомендациями длительного приема сульфазалазина в дозе 4 мг/сут . Первые 3 месяца после операции на фоне приема препарата состояние было удовлетворительным, затем вновь появились абдоминальные боли в правой подвздошной области, субфебрильная гипертермия, похудание, неустойчивый стул без примесей, в связи с чем и был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение через год после операции.

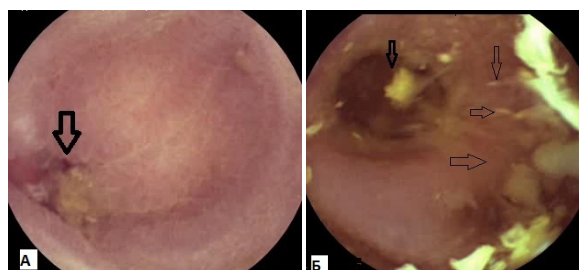


Рис. 2. Видеокапсульная эндоскопия: А – язвенный дефект слизистой подвздошной кишки; Б – язвенный дефект и стриктуры слизистой

На момент поступления при осмотре у пациента отмечались бледность кожных покровов, пастозность лица, отеки голеней и стоп, болезненность при пальпации живота в области эпигастрия, по ходу толстой кишки, вокруг пупка. В анализах крови регистрировалась железодефицитная анемия ($\text{Ег } 3,5 \times 10^{12}/\text{л}$; $\text{Нб } 86 \text{ г/л}$; сывороточное железо – $5,1 \text{ мкмоль/л}$), гипопроteinемия (56 г/л) и гипоальбуминемия ($25,7 \text{ г/л}$), $\text{СОЭ } 44 \text{ мм/ч}$, $\text{СРБ } 35 \text{ мг/л}$, фекальный кальпротектин – 120 мкг/г . Учитывая клинико-анамнестические данные и лабораторную картину, было заподозрено обострение БК тонкой кишки. Для верификации диагноза была проведена видеокапсульная эндоскопия, по результатам которой в тощей кишке, в области анастомоза патологических изменений слизистой оболоч-

ки найдено не было, в дистальных отделах подвздошной кишки определялся участок гиперемии, 3 язвенных дефекта щелевидной формы, рубцово-язвенные стриктуры, стенозирующее сужение, проходимое для видеокапсулы (см. рис. 2).

Таким образом, был подтвержден рецидив неотерминального илеита с формированием стеноза подвздошной кишки без нарушения кишечной проходимости. Пациенту был назначен Инфликсимаб (Ремикейд) (Анти-ФНО- α) 5 мг/кг индукционный курс по схеме «0 – 2 – 6» (старт-2 неделя-6 неделя), затем поддерживающая терапия каждые 8 недель в сочетании с азатиоприном (2 мг/кг). Мониторинг за эффективностью терапии проводился в условиях гастроцентра. Через 2 месяца после начала терапии зарегистрированы нормализация лабораторных показателей и удовлетворительное состояние пациента.

Обсуждение

Описан клинический случай поздней диагностики болезни Крона с изолированным поражением терминального отдела подвздошной кишки (терминальный илеит), выявленной уже на стадии осложнения заболевания в виде стриктуры подвздошной кишки. Сложность верификации диагноза была обусловлена малосимптомным вариантом течения болезни с невыраженным кишечным синдромом, локализацией патологического процесса в тонкой кишке (80 см от илеоцекального угла). Начало болезни имитировало клинику острого аппендицита, что довольно часто встречается в дебюте заболевания. Однако локализация процесса в тонкой кишке (а не в илеоцекальной области) не позволила выявить афтозные изменения при осуществлении аппендэктомии. Через год заболевание манифестировало уже тяжелыми обменными нарушениями и осложнением, верифицированными в результате диагностической лапароскопии с выявлением стриктуры подвздошной кишки и последующей резекцией пораженного участка. Тактика ведения пациента в послеоперационный период не соответствовала стандартизированному

алгоритму. Нецелесообразным было назначение сульфасалазина в течение года, применение которого допустимо при локализации процесса в толстой кишке и не для длительного применения. У пациента отмечалось >2 факторов риска рецидива заболевания: предоперационная активность, наличие гранул при морфологическом исследовании резецированного участка кишки, период времени между постановкой диагноза и операцией <10 лет, потребность в ГКС перед операцией. Эти факторы являлись основанием для назначения биологической терапии в течение 4 недель после операции. При недоступности биологической терапии было бы оправданным с целью индукции ремиссии назначение ГКС в дозе 1 мг/кг массы тела до 40-60 мг/день с еженедельным снижением дозы на 5 мг до полной отмены через 12 недель [4,11] и тиопуринов в качестве ПТ. Как нам видится, резонным было добавить назначение МТН 1-2 г/сутки как препарата выбора для предупреждения рецидива после резекции тонкой кишки, учитывая также, что эффективность комбинации МТН с азатиоприном для предотвращения послеоперационного рецидива выше по сравнению с плацебо [11]. Не была проведена илеоколоноскопия через 6 месяцев после операции, которая является обязательным условием мониторингования состояния пациента и определяет дальнейший выбор терапии. Таким образом, отступление от послеоперационного алгоритма привело к рецидиву неотерминального илеита с формированием стеноза подвздошной кишки. Назначение в конечном итоге Анти-ФНО- α впервые за 2 года болезни привело к улучшению состояния пациента, что внушает надежду на длительную ремиссию.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Ганюшиной И.В. за библиографическую корректуру списка литературы, Бакуниной А.А. за выполнение перевода на английский, к.м.н. Шапкиной В.А. за помощь в редактировании текста и рисунков, Карасеву С.В. за техническую поддержку.

Сведения об авторах статьи:

Николаева Нонна Николаевна – к.м.н., профессор кафедры терапии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: nnikolaeva@inbox.ru. ORCID ID: 0000-0002-7893-1257.

Грищенко Елена Георгиевна – д.м.н., профессор кафедры терапии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: impressac@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-8599-0124.

Байкова Ольга Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры терапии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: ol.baykova@rambler.ru. ORCID ID: 0000-0003-1715-624X.

Николаева Людмила Викторовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: Nikola4310@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-2560-253X.

ЛИТЕРАТУРА

1. Inflammatory bowel disease of primary sclerosing cholangitis: a distinct entity? / T. Nakazawa [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 12. – P. 3245–3254. DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3245
2. Клинический случай сочетанного течения первичного склерозирующего холангита и болезни Крона / О.А. Байкова [и др.] // *Медико-фармацевтический журнал «Пulse»*. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 13–21.
3. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 17–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4
4. Болезнь Крона: клинические рекомендации [Электронный ресурс] / утв. Министерством здравоохранения РФ, 2020 г.). – URL: <https://base.garant.ru/74912892> (дата обращения: 17.05.2022).
5. Veauthier, B. Crohn's Disease: Diagnosis and Management / B. Veauthier, J.R. Homecker // *Am. Fam. Physician.* – 2018. – Vol. 98, № 11. – P. 661–669.
6. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults / C.A. Lamb [et al.] // *Gut.* – 2019. – Vol. 68, № Suppl. 3. – P. s1–s106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484
7. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease / R.C. Ungaro [et al.] // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 139–147. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.039
8. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment / J. Torres [et al.] // *J. Crohns. Colitis.* – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 4–22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180
9. Barnes, E.L. Perioperative and Postoperative Management of Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis / E.L. Barnes, A.L. Lightner, M. Regueiro // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 18, № 6. – P. 1356–1366. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.040
10. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations / P. Gionchetti [et al.] // *J. Crohns. Colitis.* – 2017. – Vol. 11, № 2. – P. 135–149. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw169
11. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults / G.R. Lichtenstein [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 113, № 4. – P. 481–517. DOI: 10.1038/ajg.2018.27
12. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus / A. Amiot [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2021. – Vol. 53, № 1. – P. 35–43. DOI: 10.1016/j.dld.2020.10.018
13. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of thiopurines in inflammatory bowel disease / F. Bermejo [et al.] // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 41, № 3. – P. 205–221. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.11.007
14. Monitoring established Crohn's disease with pan-intestinal video capsule endoscopy in Europe: clinician consultation using the nominal group technique / C. Carretero [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2021. – Vol. 37, № 9. – P. 1547–1554. DOI: 10.1080/03007995.2021.1940910
15. Inflammatory Bowel Disease - Non-biological treatment / F. Magro [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2020. – Vol. 160. – P. 05075. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105075

REFERENCES

1. Nakazawa T., Naitoh I., Hayashi K. [et al.] Inflammatory bowel disease of primary sclerosing cholangitis: a distinct entity? *World J Gastroenterol.* 2014;20(12):3245–3254. DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3245
2. Baykova O.A., Nikolaeva N.N., Grishchenko E.G. [et al.] A case of combining primary sclerosing cholangitis and Crohn's disease. *Medical & pharmaceutical journal «Pulse»*. 2020;22(4):13–21. (In Russ).
3. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(1):17–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4
4. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (Clinical recommendations. Crohn's disease) [Electronic resource] / approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. – URL: <https://base.garant.ru/74912892> (date of access: 17.05.2022). (In Russ).
5. Veauthier B., Homecker J.R. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2018;98(11):661–669.
6. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. [et al.] British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1–s106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484
7. Ungaro R.C., Yzet C., Bossuyt P. [et al.] Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020;159(1):139–147. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.039
8. Torres J., Bonovas S., Doherty G. [et al.] ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4–22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180
9. Barnes E.L., Lightner A.L., Regueiro M. Perioperative and Postoperative Management of Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(6):1356–1366. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.040
10. Gionchetti P., Dignass A., Danese S. [et al.] 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis.* 2017;11(2):135–149. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw169
11. Lichtenstein G.R., Loftus E.V., Isaacs K.L. [et al.] ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):481–517. DOI: 10.1038/ajg.2018.27
12. Amiot A., Bouguen G., Bonnaud G. [et al.] Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. *Dig Liver Dis.* 2021;53(1):35–43. DOI: 10.1016/j.dld.2020.10.018
13. Bermejo F., Aguas M., Chaparro M. [et al.] Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(3):205–221. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.11.007
14. Carretero C., Carbonnel F., Ferrante M. [et al.] Monitoring established Crohn's disease with pan-intestinal video capsule endoscopy in Europe: clinician consultation using the nominal group technique. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(9):1547–1554. DOI: 10.1080/03007995.2021.1940910
15. Magro F., Cordeiro G., Dias A.M. [et al.] Inflammatory Bowel Disease - Non-biological treatment. *Pharmacol Res.* 2020;160:105075. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105075