Доказательная гастроэнтерология
2024, Т. 13, №2, с. 90-96
https://doi.org/10.17116/dokgastro20241302190

Russian Journal of evidence-based Gastroenterology
2024, Vol. 13, No. 2, pp. 90-96
https://doi.org/10.17116/dokgastro20241302190

Поддерживающая иммуносупрессивная терапия при болезни Крона: приверженность пациента и ее влияние на эффективность лечения. Клинический случай

© А.Н. ТАРАЩУК[1], М.Е. ЖАРОВА[1], И.О. ИВАНИКОВ[1, 2]

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Распространенность болезни Крона (БК), по данным эпидемиологических исследований, растет как в мире, так и в России. Вместе с тем 30—50% пациентов с болезнью Крона не следуют рекомендациям врачей, что может привести к ряду осложнений, включая повышение риска развития инфекций, а также к росту частоты госпитализаций, необходимости эскалации терапии, снижению эффективности лечения и качества жизни пациентов.

Цель исследования. Обосновать на примере клинического случая, что состояние клинической и эндоскопической ремиссии у пациентов с БК не является основанием для отмены поддерживающей иммуносупрессивной терапии, и обсудить методы повышения приверженности лечению.

Клинический случай. Пациент *Ю.*, 24 года, поступил в отделение гастроэнтерологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации. При обследовании выявлены признаки обострения БК. С 2018 г. пациент получал иммуносупрессивную терапию азатиоприном. В августе 2020 г. при проведении колоноскопии подтверждена эндоскопическая ремиссия, после чего пациент самостоятельно отменил поддерживающую терапию. В течение полугода самочувствие было удовлетворительным, но с начала февраля 2021 г. пациент отметил появление болей в животе и послабление стула, в связи с этим был госпитализирован. По результатам обследования подтвержден рецидив БК. Пациенту повторно назначена терапия глюкокортикостероидами с постепенной отменой и азатиоприном. Перед выпиской с пациентом проведена беседа о важности соблюдения рекомендаций и риске развития рецидивов заболевания при отмене поддерживающей терапии.

Заключение. Болезнь Крона характеризуется неконтролируемой воспалительной реакцией в желудочно-кишечном тракте, поэтому пациентам необходима длительная поддерживающая иммуносупрессивная терапия с целью профилактики рецидивов. С пациентами следует проводить беседы о необходимости поддерживающей терапии и риске ее самостоятельной отмены, а также периодически контролировать прием препаратов.

Ключевые слова: *болезнь Крона, рецидив, иммуносупрессивная терапия, приверженность лечению, комплаентность.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Таращук А.Н. — https://orcid.org/0009-0001-0288-452X
Жарова М.Е. — https://orcid.org/0000-0002-8325-5927
Иваников И.О. — https://orcid.org/0000-0001-6691-8306
Автор, ответственный за переписку: Таращук А.Н. — e-mail: aorangecoffeen@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Таращук А.Н., Жарова М.Е., Иваников И.О. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия при болезни Крона: приверженность пациента и ее влияние на эффективность лечения. Клинический случай. *Доказательная гастроэнтерология*. 2024;13(2):90–96. https://doi.org/10.17116/dokgastro20241302190

Maintenance immunosuppressive therapy for Crohn's disease: patient adherence and its impact on treatment efficacy. Case report

© A.N. TARASHCHUK[1], M.E. ZHAROVA[2], I.O. IVANIKOV[1, 2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]Central Clinical Hospital with Polyclinic of Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

ABSTRACT

Crohn's disease (CD) prevalence is rising globally and in Russia, with studies showing that 30—50% of patients don't adhere to their treatment plans. This non-compliance can result in complications such as higher infection risks, increased hospitalizations, and the necessity for intensified therapy, all of which can diminish treatment efficacy and patient quality of life.

Objective. To demonstrate through a clinical case that the state of clinical and endoscopic remission in patients with CD is not a reason to discontinue maintenance immunosuppressive therapy.

Case report. Patient *Yu.* (24 years old) was admitted to the gastroenterology department at the Central Clinical Hospital due to an exacerbation of previously diagnosed CD. Since 2018, the patient had been receiving immunosuppressive therapy with azathioprine. In August 2020, an endoscopic remission was confirmed during a routine colonoscopy. Afterward, the patient independently discontinued the maintenance therapy. For six months, his condition was satisfactory, but starting in February 2021, the patient experienced abdominal pain and diarrhea, leading to his hospitalization in the gastroenterology department. A CD relapse was confirmed upon examination. He was prescribed steroids and azathioprine with counseling on the necessity of treatment adherence to prevent relapse.

Conclusion. CD is marked by an unchecked inflammatory response within the gastrointestinal tract, necessitating prolonged maintenance immunosuppressive therapy to avert disease recurrence. It is imperative to thoroughly educate patients regarding the essential nature of ongoing therapy and the potential hazards associated with unsupervised cessation. Regular monitoring of medication compliance is also essential to ensure the effectiveness of the treatment regimen.

Keywords: *Crohn's disease, recurrence, immunosuppressive therapy, medication adherence, treatment compliance.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Tarashchuk A.N. — https://orcid.org/0009-0001-0288-452X
Zharova M.E. — https://orcid.org/0000-0002-8325-5927
Ivanikov I.O. — https://orcid.org/0000-0001-6691-8306
Corresponding author: Tarashchuk A.N. — e-mail: aorangecoffeen@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Tarashchuk AN, Zharova ME, Ivanikov IO. Maintenance immunosuppressive therapy for Crohn's disease: patient adherence and its impact on treatment efficacy. Case report. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2024;13(2):90–96. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/dokgastro20241302190

Введение

Болезнь Крона (БК) — это хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое может возникать в любом его отделе (от полости рта до ануса), однако чаще всего поражается подвздошная и/или ободочная кишка. БК характеризуется образованием глубоких трансмуральных язв в виде саркоидоподобных гранулем без очагов некроза, расположенных небольшими хаотичными сегментами, чередующимися с участками здоровой ткани [1].

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о росте заболеваемости БК в мире. По последним данным, число случаев БК в Северной Америке составляет 201 на 100 тыс. населения, в Европе — 322 на 100 тыс. [2]. Распространенность этого заболевания в России, по данным Е.А. Белоусовой, составляет от 0,3 до 20,2 на 100 тыс. населения и приблизительно одинакова у мужчин и женщин [3]. Данная патология принадлежит к группе воспалительных заболеваний кишечника, к которой кроме БК относится и язвенный колит. Доказано, что БК ассоциирована с мутациями в генах *NOD2, IL23R, ATG16L1, SLC39A8, FUT2, TYK2, IFIH1, SLAMF8, PLCG2* и др. [4], в результате которых нарушается способность генов активировать находящийся в эпителиоцитах ядерный фактор каппа-би (NF-ϰB).

NF-ϰB в неактивном виде не может стимулировать макрофаги вырабатывать интерлейкин (ИЛ)-22, поэтому у больных БК минимизированы его эффекты: снижен синтез альфа-дефензинов клетками Панета, уменьшено образование муцина бокаловидными клетками кишечника, а также ослаблена способность лизосом к аутофагии при слиянии с бактериальной клеткой.

Совокупность этих трех факторов определяет недостаточность барьерной функции эпителиоцитов и транслокации бактерий из просвета кишечника по эпителиальной ткани, где они фагоцитируются макрофагами.

Наивный Т-лимфоцит распознает данный макрофаг и под действием ИЛ-12 становится Th-1. В свою очередь Th-1 синтезирует провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), которые повышают проницаемость капилляров, вызывая отек стенки ЖКТ, и стимулируют положительный хемотаксис — приток нейтрофилов и макрофагов в эпицентр воспаления. Макрофаги синтезируют ИЛ-23, который способствует трансформации наивного Т-лимфоцита в Th-17, а он стимулирует образование и выход в стенку кишки свободных кислородных радикалов и протеаз, вызывающих ее массивную деструкцию. Триггерами воспалительной реакции могут быть антигены *Mycobacterium paratuberculosis*, а также листерий или псевдомонад **(рисунок)**.

Клинические проявления БК можно разделить на локальные и системные [5, 6]. Локальные характеризуются, как правило, поражением ЖКТ, проявляющимся тянущими болями в животе, синдромом мальабсорбции, в результате которого у пациента возникает нутритивная недостаточность и снижение массы тела, а дефицит всасывания микроэлементов, особенно таких как железо, витамин B_9 и витамин B_{12},

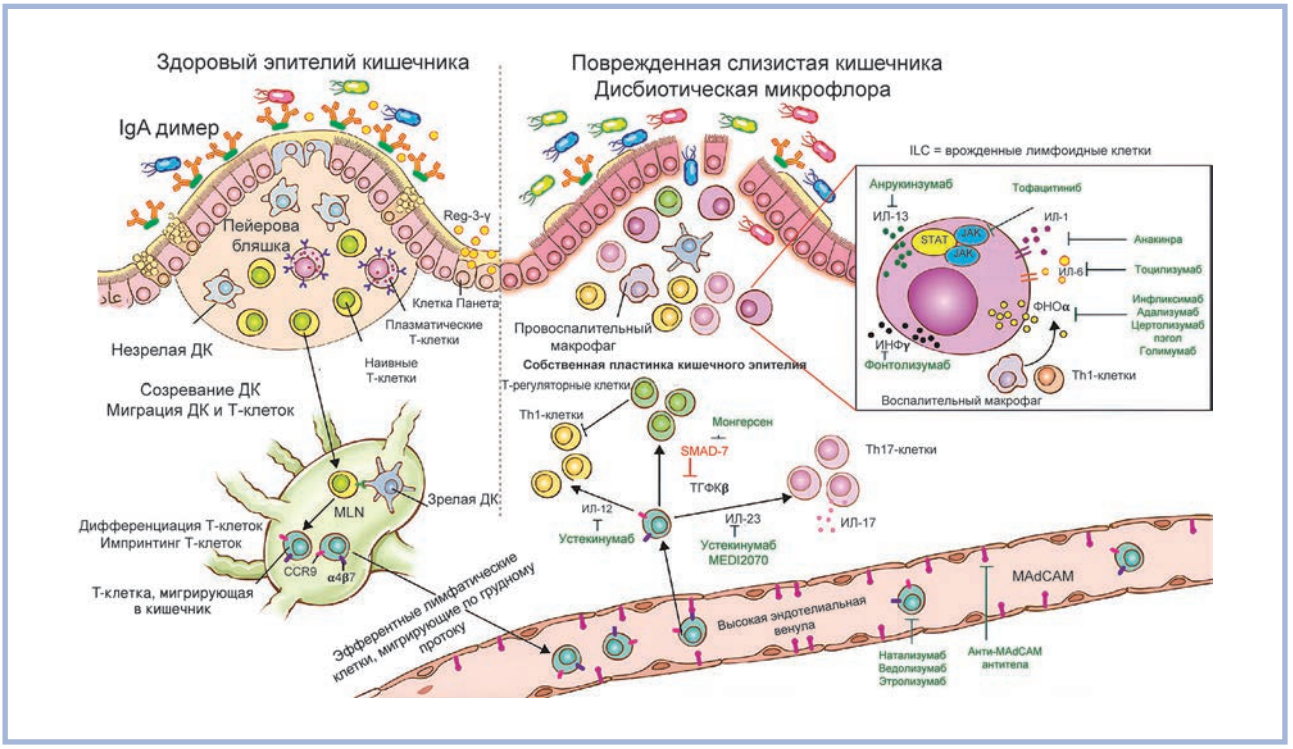

***Рис.* Патогенез болезни Крона. Перевод из [6].**
DC (ДК) — дендритные клетки; IFNγ — интерферон гамма; ILC — лимфоидные клетки врожденного иммунитета;Th — Т-хелпер; MAdCAM — молекула слизистого адрессина клеточной адгезии; CCR9 — рецептор хемокина C-C9; TNFα — фактор некроза опухоли альфа; SMAD-7 — гомологичный ген дрозофилы; MLN — медиастинальный лимфатический узел; TGFβ — трансформирующий фактор роста β; T-cell — Т-клетка; α4β7 — β-7 субъединица интегрина α-4; STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции; JAK — янус-киназа; IL-R — рецептор интерлейкина; Reg-3-γ — регенерирующий белок 3 гамма.

***Fig.* Pathogenesis of Crohn's disease. Translated from (6).**
Note: DC — dendritic cells; IFNγ — interferon gamma; ILC — innate lymphoid cells; Th — T-helper; MAdCAM — mucosal addressin cell adhesion molecule; CCR9 — C-C chemokine receptor 9; TNFα — tumor necrosis factor alpha; SMAD-7 — Drosophila homolog gene; MLN — mediastinal lymph node; TGFβ — transforming growth factor beta; α4β7 — β-7 subunit of integrin α-4; STAT — signal transducer and activator of transcription; JAK — Janus kinase; IL-R — interleukin receptor; Reg-3-γ — regenerating protein 3 gamma.

приводит к возникновению анемии [1]. Кроме того, к локальным проявлениям БК относятся диарея, образование стриктур, фистул (энтеро-энтеральных, энтеро-вагинальных, энтеро-везикальных), абсцессов и повышение риска развития колоректального рака [1].

Системные проявления связаны с массивным высвобождением провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α и характеризуются лихорадкой и другими проявлениями системной воспалительной реакции. Могут развиваться внекишечные проявления БК, такие как эписклерит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия, спондилит, сакроилеит, первичный склерозирующий холангит, артериальные и венозные тромбозы [1].

«Золотым стандартом» диагностики БК является колоноскопия с биопсией. К эндоскопическим критериям диагностики БК относится наличие участков поражения слизистой оболочки, чередующихся с участками здоровой ткани, — симптом «булыжной мостовой» (характерно, но не патогномонично для БК). При морфологическом исследовании материала выявляются глубокие язвы, проникающие в мышечный и иногда в серозный слой, а также эпителиоидные гранулемы без очагов некроза [1].

Медикаментозная терапия при БК направлена на индукцию ремиссии и на длительное ее поддержание [1, 7].

Для БК характерны два возрастных пика заболеваемости — 20—30 лет и 60—70 лет, причем преимущественно заболевают молодые люди трудоспособного возраста и подростки [1]. В то же время молодой возраст ассоциирован с меньшей комплаентностью терапии: по данным некоторых исследований, 30—50% пациентов с БК не следуют рекомендациям врачей [8—10]. Несоблюдение пациентами режима лечения может привести к ряду осложнений, включая повышение риска развития инфекций, а также к росту частоты госпитализаций, необходимости эскалации терапии, снижению эффективности лечения и качества жизни пациентов [9]. Повышение приверженности пациентов терапии должно быть основано на понимании социально-экономических условий, психологического статуса пациента и доступности лечения. Улучшение соблюдения терапевтического режима предполагает постоян-

ную поддержку со стороны медицинских работников и системы здравоохранения, а также повышение ответственности пациентов за свое здоровье.

Цель исследования — обосновать на примере клинического случая, что состояние клинической и эндоскопической ремиссии у пациентов с БК не является основанием для отмены поддерживающей иммуносупрессивной терапии, и обсудить методы повышения приверженности лечению.

Клинический случай

Пациент *Ю.,* 24 года, 18.02.2021 поступил в отделение гастроэнтерологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации с жалобами на тянущие боли в левой подвздошной области и внизу живота, послабление стула до 10 раз в сутки с примесью слизи, тенезмы.

Анамнез болезни. В 2018 г. пациенту установлен гистологически подтвержденный диагноз БК с поражением толстой кишки и терминального отдела тонкой кишки. С момента установления диагноза пациент получал терапию азатиоприном 150 мг, метилпреднизолоном 30 мг и месалазином 4 г/сут.

В августе 2019 г. в связи с обострением заболевания находился на стационарном лечении в отделении гастроэнтерологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, где было рекомендовано продолжить иммуносупрессивную терапию. Со слов пациента, в августе 2020 г. в Израиле ему провели колоноскопию и не обнаружили эндоскопических признаков воспаления, после чего пациент самостоятельно снизил дозу месалазина до 2 г в сутки, а метилпреднизолон и азатиоприн отменил. В течение полугода самочувствие было удовлетворительным, но 18.02.2021 пациент отметил появление указанных выше жалоб, начал прием адсорбентов, которые не дали эффекта, в связи с этим обратился за медицинской помощью и был госпитализирован.

Анамнез жизни. Наследственность не отягощена. Вредные привычки отрицает. Аллергологический анамнез отягощен: аллергия на пыль, пыльцу, пищевая аллергия на фрукты (бананы и груши) и овощи, аллергические реакции на медикаментозную терапию отрицает.

Объективный статус. При поступлении температура тела 36,6°С. Живот мягкий, болезненный при пальпации в левой подвздошной области и по ходу толстого кишечника. Симптомы раздражения брюшины отрицательные.

Обследование. Результаты лабораторного обследования представлены в **таблице**. В общем анализе крови выявлены лейкоцитоз, эозинофилия, тромбоцитоз, что соответствует активному воспалительному процессу. В биохимическом анализе крови обнаружено повышение концентрации амилазы (либо за счет кишечной фракции амилазы, либо вследствие воспалительного процесса в ткани поджелудочной железы). Высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) подтверждает наличие активного воспалительного процесса в организме, вызванного цитокинами ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α.

Результаты лабораторного обследования пациента *Ю.*, выходящие за пределы референсных значений

Patient laboratory data beyond reference values

Обследование	Референсные значения	Результаты обследования 19.02.2021
Общий анализ крови		
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л	4—8,8	12
Эозинофилы, %	0,5—5	10,0
Тромбоциты, $\cdot 10^9$/л	180—320	348
Биохимический анализ крови		
Амилаза, МЕ/дл	0—95	99,6
С-реактивный белок, мг/л	1	38

Анализ кала на кальпротектин: >1000 мкг/г. Исследование кала на кишечные инфекции и токсины *Clostridium difficile* методом полимеразной цепной реакции показало отрицательный результат.

Приводим данные инструментальных исследований, в ходе которых были обнаружены патологические изменения.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости от 19.02.2021 выявлены умеренно выраженные признаки диффузных изменений поджелудочной железы.

При УЗИ толстой кишки от 19.02.2021 в проекции подпеченочного угла найдены признаки утолщения ее стенки.

При спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов брюшной полости обнаружена КТ-картина сегментарного утолщения стенки восходящей ободочной кишки с некоторым уплотнением окружающей клетчатки.

В ходе эзофагогастродуоденоскопического исследования (ЭГДС) от 20.02.21 выявлена эндоскопическая картина эрозивного антрального гастрита, эрозивного бульбита, катарального дуоденита. Экспресс-тест на *Helicobacter pylori* отрицательный.

При колоноскопии от 20.02.2021 обнаружена эндоскопическая картина, вероятнее всего соответствующая БК в стадии активного воспаления с поражением восходящей кишки.

Таким образом, больному установлен диагноз: «Болезнь Крона с поражением толстой кишки (селезеночного изгиба, поперечной ободочной, восходящей ободочной кишки, купола слепой кишки), среднетяжелая атака. CDAI=259».

После проведения исследований 21.02.2021 пациент отказался от дальнейшего пребывания в стационаре и был выписан на амбулаторное лечение со следующими рекомендациями: 1) прием преднизоло-

на 60 мг/сут в течение 3 нед, после чего сдать анализ кала на кальпротектин и анализ крови на СРБ, выполнить УЗИ толстой кишки, чтобы решить вопрос о коррекции дозы глюкокортикостероидов; 2) длительный прием азатиоприна 150 мг/сут с целью поддержания ремиссии.

Перед выпиской из стационара с пациентом была проведена беседа о важности соблюдения рекомендаций и риске развития рецидива заболевания при отмене поддерживающей терапии.

Обсуждение

Иммунологический аспект патогенеза БК — это основа клинических проявлений данного заболевания. Антигены бактерий, попавшие в ткани ЖКТ, взаимодействуя с Th-1, приводят к выработке в большом количестве провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α, а Th-17 индуцируют образование свободных радикалов кислорода и протеаз, оказывающих деструктивное действие. За счет активного воспалительного процесса вырабатываются фекальный кальпротектин и лактоферрин, повышение их содержания в кале у пациента с БК позволяет судить об активности воспалительного процесса [1].

На оба указанных патогенетических звена оказывают действие глюкокортикостероиды, ингибирующие синтез макрофагами ИЛ-12 и ИЛ-23, которые перестают стимулировать дифференцировку Th-1 и Th-17, что уменьшает воспалительные процессы в ЖКТ. Глюкокортикостероиды при БК применяются только для индукции ремиссии, длительность их применения не должна превышать 12 нед.

Для поддержания ремиссии рекомендован длительный прием азатиоприна. Азатиоприн — это иммунодепрессант, который ингибирует белок Rac1, находящийся в Th-1 и являющийся фактором транскрипции. Это приводит к снижению синтеза ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α. Азатиоприн оказывает действие непосредственно на Th-1, индуцируя их апоптоз. Назначается при среднетяжелых и тяжелых формах БК.

При неэффективности традиционной иммуносупрессивной терапии применяются биологические препараты, которые, в сущности, являются антителами, связывающимися с основными структурами патогенетического звена БК и ингибирующими их [1, 7].

На 2024 г. в России зарегистрировано несколько молекул биологических препаратов, используемых для лечения БК, к ним относятся препараты из группы ингибиторов ФНО-α — инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол; антагонист интегриновых рецепторов ведолизумаб; ингибитор ИЛ-12 и ИЛ-23 устекинумаб; селективный обратимый ингибитор янускиназы 1 (JAK1) упадацитиниб [1, 7, 11].

Несмотря на большой арсенал лекарственной терапии, достижение бесстероидной ремиссии при БК в течение года варьирует от 42,1% до 51,5% [12]. Одним из факторов неэффективности терапии является низкая комплаентность пациентов; известно, что 45% больных с БК не соблюдают рекомендации врача [8—10].

Чтобы уменьшить число таких пациентов, очень важно в течение всего периода госпитализации и далее после выписки проводить с ними образовательные беседы с целью повышения информированности о заболевании и важности соблюдения рекомендаций.

В некоторых случаях может быть полезна когнитивно-поведенческая терапия, подразумевающая под собой взаимодействие врача и пациента, в ходе которого выясняются и совместно аргументированно оспариваются доводы пациента об отсутствии необходимости приема медикаментов и о возможном ухудшении состояния во время длительной терапии. Это позволяет пациенту сформировать собственное критическое мышление в отношении терапии БК, чтобы не поддаваться некомпетентным мнениям и искоренить страхи о возникновении нежелательных реакций при продолжительном приеме медикаментов [13].

В исследованиях показано, что предоставление персонализированной поддержки медицинского персонала и мониторинга пациентам с БК оказывает положительное влияние на приверженность лечению. Использование обратной связи (онлайн-прием, телемедицина, приложения, анкетирование) для мониторинга терапии способствует повышению комплаентности пациентов с БК [9, 14].

Приверженность лечению особенно важна при применении биологической терапии. Для контроля соблюдения режима лечения БК биопрепаратами иногда проводится терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) для обеспечения оптимальных результатов. ТЛМ включает в себя измерение концентрации препарата в сыворотке крови и корректировку терапии в зависимости от этого уровня. ТЛМ биологических препаратов первоначально предназначался для понимания причин неэффективности лечения при других иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях. Затем ТЛМ был внедрен для обоснования первичного отсутствия ответа или вторичной потери ответа у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Низкая концентрация препарата в сыворотке крови может быть следствием не только образования антител к препарату, но и недостаточной комплаентности терапии. Поддержание соответствующих концентраций препарата в крови необходимо для достижения ремиссии, заживления слизистой оболочки, устойчивого ответа [15, 16].

Заключение

Описанный клинический случай подчеркивает важность поддерживающей терапии у пациентов с болезнью Крона даже в состоянии клинической

и эндоскопической ремиссии. Недостаточная комплаентность пациента терапии усугубляет течение болезни и может привести к необходимости более агрессивного лечения, повышающего риск развития осложнений. Эффективное лечение болезни Крона возможно при обеспечении комплексного подхода, включающего не только медикаментозную терапию, но и психосоциальную поддержку, образовательные программы для пациентов и применение современных технологий для мониторинга течения заболевания и соблюдения режима лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., Решетов И.В., Маев И.В., Белоусова Е.А., Варданян А.В., Нанаева Б.А., Адамян Л.В., Драпкина О.М., Намазова-Баранова Л.С., Разумовский А.Ю., Ревишвили А.Ш., Хатьков И.Е., Шабунин А.В., Ливзан М.А., Сажин А.В., Тимербулатов В.М., Хлынова О.В., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Александров Т.Л., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Аносов И.С., Бакулин И.Г., Барышева О.Ю., Болихов К.В., Веселов В.В., Головенко О.В., Губонина И.В., Долгушина А.И., Жигалова Т.Н., Каграманова А.В., Кашников В.Н., Князев О.В., Костенко Н.В., Ликутов А.А., Ломакина Е.Ю., Лоранская И.Д., Макарчук П.А., Мингазов А.Ф., Москалев А.И., Назаров И.В., Никитина Н.В., Одинцова А.Х., Омельяновский В.В., Осипенко М.Ф., Ощепков А.В., Ситкин С.И., Скалинская М.И., Сурков А.Н., Сушков О.И., Тарасова Л.В., Успенская Ю.Б., Фролов С.А., Чашкова Е.Ю., Шифрин О.С., Щербакова О.В., Щукина О.Б., Шкурко Т.В., Павленко В.В., Полуэктова Е.А., Родоман Г.В., Сегаль А.М. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (К50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10-49.
Shelygin YuA, Ivashkin VT, Achkasov SI, Reshetov IV, Maev IV, Belousova EA, Vardanyan AV, Nanaeva BA, Adamyan LV, Drapkina OM, Namazova-Baranova LS, Razumovsky AYu, Revishvili ASh, Khatkov IE, Shabunin AV, Livzan MA, Sazhin AV, Timerbulatov VM, Khlynova OV, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Aleksandrov TL, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Anosov IS, Bakulin IG, Barysheva OYu, Bolikhov KV, Veselov VV, Golovenko OV, Gubonina IV, Dolgushina AI, Zhigalova TN, Kagramanova AV, Kashnikov VN, Knyazev OV, Kostenko NV, Likutov AA, Lomakina EYu, Loranskaya ID, Mingazov AF, Moskalev AI, Nazarov IV, Nikitina NV, Odintsova AH, Omelyanovsky VV, Osipenko MF, Oshchepkov AV, Pavlenko VV, Poluektova EA, Rodoman GV, Segal AM, Sitkin SI, Skalinskaya MI, Surkov AN, Sushkov OI, Tarasova LV, Uspenskaya YuB, Frolov SA, Chashkova EYu, Shifrin OS, Shcherbakova OV, Shchukina OB, Shkurko TV, Makarchuk PA. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50). *Koloproktologia*. 2023;22(3):10-49. (In Russ.).
https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49

2. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов А.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):66-73.
Kniazev OV, Shkurko TV, Kagramanova AV, Veselov AV, Nikonov EL. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):66-73. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166

3. Белоусова Е.А. *Язвенный колит и болезнь Крона*. М., Тверь: Триада; 2002.
Belousova EA. *Yazvennyj kolit i bolezn' Krona*. M., Tver: Triada; 2002. (In Russ.).

4. Sazonovs A, Stevens CR, Venkataraman GR, Yuan K, Avila B, Abreu MT, Ahmad T, Allez M, Ananthakrishnan AN, Atzmon G, Baras A, Barrett JC, Barzilai N, Beaugerie L, Beecham A, Bernstein CN, Bitton A, Bokemeyer B, Chan A, Chung D, Cleynen I, Cosnes J, Cutler DJ, Daly A, Damas OM, Datta LW, Dawany N, Devoto M, Dodge S, Ellinghaus E, Fachal L, Farkkila M, Faubion W, Ferreira M, Franchimont D, Gabriel SB, Ge T, Georges M, Gettler K, Giri M, Glaser B, Goerg S, Goyette P, Graham D, Hämäläinen E, Haritunians T, Heap GA, Hiltunen M, Hoeppner M, Horowitz JE, Irving P, Iyer V, Jalas C, Kelsen J, Khalili H, Kirschner BS, Kontula K, Koskela JT, Kugathasan S, Kupcinskas J, Lamb CA, Laudes M, Lévesque C, Levine AP, Lewis JD, Liefferinckx C, Loescher BS, Louis E, Mansfield J, May S, McCauley JL, Mengesha E, Mni M, Moayyedi P, Moran CJ, Newberry RD, O'Charoen S, Okou DT, Oldenburg B, Ostrer H, Palotie A, Paquette J, Pekow J, Peter I, Pierik MJ, Ponsioen CY, Pontikos N, Prescott N, Pulver AE, Rahmouni S, Rice DL, Saavalainen P, Sands B, Sartor RB, Schiff ER, Schreiber S, Schumm LP, Segal AW, Seksik P, Shawky R, Sheikh SZ, Silverberg MS, Simmons A, Skeiceviciene J, Sokol H, Solomonson M, Somineni H, Sun D, Targan S, Turner D, Uhlig HH, van der Meulen AE, Vermeire S, Verstockt S, Voskuil MD, Winter HS, Young J; Belgium IBD Consortium; Cedars-Sinai IBD; International IBD Genetics Consortium; NIDDK IBD Genetics Consortium; NIHR IBD BioResource; Regeneron Genetics Center; SHARE Consortium; SPARC IBD Network; UK IBD Genetics Consortium; Duerr RH, Franke A, Brant SR, Cho J, Weersma RK, Parkes M, Xavier RJ, Rivas MA, Rioux JD, McGovern DPB, Huang H, Anderson CA, Daly MJ. Large-scale sequencing identifies multiple genes and rare variants associated with Crohn's disease susceptibility. *Nature Genetics*. 2022;54(9):1275-1283.
https://doi.org/10.1038/s41588-022-01156-2

5. Кулыгина Ю.А., Осипенко М.Ф., Аликина Т.Ю. Особенности микробиоты у пациентов с болезнью Крона в зависимости от наличия синдрома избыточного бактериального роста. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(5):221-226.
Kulygina YuA, Osipenko MF, Alikina TYu. Microbiota pattern in Crohn's disease depending on the presence of small intestinal bacterial overgrowth. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2022;6(5):221-226. (In Russ.).
https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-5-221-226

6. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1

7. Никонов Е.Л., Аксенов В.А., Скворцова Т.А., Жарова М.Е. Иммунотерапия воспалительных заболеваний кишечника. *Доктор.Ру*. 2019;10(165):31-37.
Nikonov EL, Aksyonov VA, Skvortsova TA, Zharova ME. Immunotherapy for Inflammatory Bowel Disease. *Doctor.Ru*. 2019;165(10):31-37. (In Russ.).
https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-165-10-31-37

8. Yilmaz H. Young age and shorter duration of Crohn's disease is associated with nonadherence to taking medication. *Northern Clinics of Istanbul*. 2022; 9(1):8-13.
https://doi.org/10.14744/nci.2021.08634

9. Aouroud H, Errami AA, Essaidi NH, Lairani F, Nacir O, Oubaha S, Samlani Z, Krati K. Compliance to Drug Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Monocentric Experience. *International Journal of Innovative Research in Medical Science*. 2023;8(10):464-468.
https://doi.org/10.23958/ijirms/vol08-i10/1763

10. Cohen NA, Micic DM, Sakuraba A. Factors associated with poor compliance amongst hospitalized, predominantly adolescent pediatric Crohn's disease patients. *Annals of Medicine*. 2022;54(1): 886-892.
https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2057582
11. Schneider I, Allner C, Mühl L, Melde M, Lissner D, Mantzivi E, Glauben R, Vitali F, Becker E, Atreya I, Müller TM, Atreya R, Siegmund B, Neurath MF, Zundler S. Expression and function of α4β7 integrin predict the success of vedolizumab treatment in inflammatory bowel disease. *Translational Research*. 2023;253:8-15. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36272713.
https://doi.org/10.1016/j.trsl.2022.10.003
12. Alipour O, Gualti A, Shao L, Zhang B. Systematic review and meta-analysis: real-world data rates of deep remission with anti-TNFα in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):312.
https://doi.org/10.1186/s12876-021-01883-6
13. Gohil S, Majd Z, Sheneman JC, Abughosh SM. Interventions to improve medication adherence in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Patient Education and Counseling*. 2022;105(7): 1731-1742.
https://doi.org/10.1016/j.pec.2021.10.017
14. King K, McGuinness S, Watson N, Norton C, Chalder T, Czuber-Dochan W. What Do We Know about Medication Adherence Interventions in Inflammatory Bowel Disease, Multiple Sclerosis and Rheumatoid Arthritis? A Scoping Review of Randomised Controlled Trials. *Patient Preference and Adherence*. 2023;17:3265-3303.
https://doi.org/10.2147/PPA.S424024
15. Albader F, Golovics PA, Gonczi L, Bessissow T, Afif W, Lakatos PL. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: The dawn of reactive monitoring. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(37):6231-6247.
https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i37.6231
16. Zittan E, Gralnek IM, Berns MS. The New Proactive Approach and Precision Medicine in Crohn's Disease. *Biomedicines*. 2020; 8(7):193.
https://doi.org/10.3390/biomedicines8070193

Поступила 15.03.2024
Received 15.03.2024
Принята в печать 02.04.2024
Accepted 02.04.2024