

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЩЕРБАКОВА Ольга Вячеславовна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ
ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ БОЛЕЗНИ КРОНА У
ДЕТЕЙ**

14.01.19 - Детская хирургия,

14.01.08 - Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Член-корреспондент РАН, профессор,

доктор медицинских наук А.Ю. Разумовский;

профессор, доктор медицинских наук П.В. Шумилов

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	6
Глава 1. Обзор литературы. Современное состояние проблемы хирургического лечения детей с болезнью Крона	22
1.1 Эпидемиология, классификация, диагностика и лечение болезни Крона, особенности детского возраста	22
1.2 Хирургическое лечение пациентов с болезнью Крона.....	37
1.2.1 Показания к хирургическому лечению у детей с болезнью Крона.....	37
1.2.2 Особенности и варианты хирургической тактики при разных фенотипах болезни Крона	41
1.3 Влияние различных факторов на частоту послеоперационных осложнений и рецидив болезни Крона	52
1.3.1 Факторы, влияющие на послеоперационные осложнения у пациентов с болезнью Крона	53
1.3.2 Факторы риска послеоперационного рецидива болезни Крона	56
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	60
2.1 Общая характеристика пациентов включенных в исследование	60
2.2 Методы исследования.....	73
2.2.1 Клинические методы исследования	73
2.2.2 Лабораторные методы исследования	76
2.2.3 Инструментальные исследования	77
2.2.4 Морфологические методы исследования	87
2.2.5 Катамнестические исследования	89
2.3 Методы хирургического лечения	93
2.3.1 Лечение пациентов со стриктурирующей болезнью Крона	93
2.3.2 Лечение пациентов с болезнью Крона пенетрирующей со стриктурами	100

2.3.3 Лечение пациентов с воспалительной формой болезни Крона	103
2.3.4 Лечение пациентов с болезнью Крона с перианальными поражениями	105
2.4 Консервативное лечение пациентов с болезнью Крона в периоперационном периоде	113
2.4.1 Специфическая терапия пациентов с болезнью Крона перед операцией и в раннем послеоперационном периоде	113
2.4.2 Неспецифическая терапия до операции (предоперационная подготовка)	114
2.4.3 Программа ускоренного восстановления после операции.....	115
2.5 Методы статистического анализа	117
Глава 3. Результаты клинического исследования хирургического лечения пациентов с болезнью Крона	118
3.1 Характеристика пациентов с болезнью Крона по результатам предоперационного обследования	118
3.2 Характеристика хирургических вмешательств у пациентов с болезнью Крона	134
3.2.1 Хирургическое лечение пациентов со стриктурирующей болезнью Крона	137
3.2.2 Хирургическое лечение пациентов с болезнью Крона пенетрирующей со стриктурами	145
3.2.3 Хирургическое лечение пациентов с воспалительной рефрактерной болезнью Крона	156
3.2.4 Хирургическое лечение пациентов с перианальной болезнью Крона...	161
3.3 Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов	176
3.4 Характеристика периоперационного периода	181
3.4.1 Специфическая терапия пациентов с болезнью Крона до и после операции	181

3.4.2 Неспецифическая терапия пациентов с болезнью Крона перед операцией	183
3.4.3 Программа ускоренного восстановления после операции	185
3.5 Результаты хирургического лечения пациентов с болезнью Крона	186
3.5.1 Ранние и поздние послеоперационные осложнения у пациентов с болезнью Крона	188
3.5.2 Катамнез у пациентов с болезнью Крона	202
Глава 4. Анализ возможных предикторов неблагоприятных исходов и обоснование алгоритма хирургической тактики лечения пациентов с болезнью Крона	209
4.1 Сравнительный анализ потенциальных факторов риска, оказывающих влияние на результаты хирургического лечения пациентов с осложненной и рефрактерной болезнью Крона	209
4.1.1 Клинико-anamнестические данные (корреляция с возрастом и клиническими проявлениями)	210
4.1.2 Результаты исследований (корреляция с результатами лабораторных, инструментальных и морфологических исследований)	214
4.1.3 Варианты осложненных форм болезни Крона (корреляция с локализацией поражения и фенотипом)	220
4.1.4 Хирургическое лечение пациентов с болезнью Крона (корреляция с вариантами оперативных вмешательств)	225
4.1.5 Объем консервативной терапии в периоперационном периоде (корреляция со специфической и неспецифической терапией)	232
4.1.6 Влияние временного (событийного) интервала на результаты хирургического лечения болезни Крона	238
4.2 Клинико-патогенетические параллели и обоснование алгоритма дифференцированной хирургической тактики лечения детей с осложненными формами болезни Крона	240
4.2.1 Характеристика и стратификация факторов, влияющих на результаты хирургического лечения пациентов с осложненной болезнью Крона	240

4.2.2 Алгоритмы дифференцированной хирургической тактики лечения пациентов с осложненными формами болезни Крона	254
Заключение	269
Выводы	293
Практические рекомендации	296
Список сокращений и условных обозначений	298
Список литературы	299

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Болезнь Крона (БК) - многофакторное гетерогенное заболевание неясной этиологии с прогрессирующим течением, характеризующееся хроническим воспалением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [112]. В последнее десятилетие наблюдается значительный рост заболеваемости и распространенности БК во всем мире как у взрослых, так и у детей [414]. В настоящее время заболеваемость БК у взрослых пациентов составляет от 9 до 199 случаев на 100 тысяч населения, в 30-50% случаев заболевание дебютирует в детстве [160]. Заболеваемость БК у детей в Северной Америке достигает максимальных значений - до 13.9/100 тыс., в странах Европы - от 6.7 до 12.3 на 100 тыс. [339; 414], а расчетное значение распространенности БК составляет 58 на 100 тысяч [389]. В России также отмечен значительный рост заболеваемости и распространенности БК у взрослых и детей, однако актуальные данные по эпидемиологии БК неизвестны [107], имеются лишь единичные региональные исследования [15], так в г. Санкт-Петербурге заболеваемость БК у детей возросла за последние 10 лет более чем в 10 раз и составила 5.5/100 тыс. населения, а распространенность – 20/100 тысяч детей и подростков [57].

БК является неизлечимым инвалидизирующим заболеванием, прогрессирующее течение которого приводит к развитию осложнений требующих хирургических вмешательств у каждого второго больного в первое десятилетие от дебюта заболевания [408], до 90% пациентов с БК подвергаются в течение жизни одной или нескольким операциям [1]. Несмотря на активное развитие и внедрение новых хирургических методик для лечения пациентов с осложненной БК, сохраняется высокая частота послеоперационных осложнений - до 30% [165] и значительный риск послеоперационного рецидива БК, так через год после илеоцекальной резекции до 70% пациентов имеют эндоскопический рецидив БК [390], клинически значимый рецидив возникает в течение 5 лет у 28-45%

пациентов, а в течение 10 лет после операции - у 36-61% [192], что приводит к нарушению качества жизни и социальной адаптации больных не только вследствие хирургических операций, но и в результате прогрессии заболевания [156; 339].

У детей и подростков болезнь Крона часто представлена тяжелыми формами, с протяженным поражением ЖКТ, с высокой активностью заболевания, с задержкой физического развития и формированием рефрактерности к медикаментозной терапии (включая препараты использующиеся "офф-лейбл"), характеризуется более агрессивным течением, чем у взрослых пациентов, с высоким риском развития кишечных осложнений и потребностью в хирургическом лечении [111; 372; 340; 157; 234; 387]. Так например, накопленная вероятность второй резекции кишечника при рецидиве БК у детей составляет 17% и 29% через 5 и 10 лет, соответственно [186]. В то же время, хирургическое вмешательство при БК может быть хорошей альтернативой консервативному лечению у детей [159] и стойкая клинико-лабораторная ремиссия с улучшением физического развития в течение года после операции может достигать 79% наблюдений [287].

До настоящего времени, несмотря на большое количество публикаций, освещающих особенности БК в детском возрасте и варианты лечебной тактики, недостаточно корректно представлены показания к операциям у детей, весьма дискуссионными остаются проблемы влияния различных факторов на результаты хирургических вмешательств, вопросы специфики оперативных вмешательств и дифференцированной тактики хирургического лечения детей с осложненными формами БК [109; 212; 322; 358; 274].

Степень разработанности проблемы.

В детском возрасте агрессивное течение БК нередко имеет непредсказуемый прогноз и приводит к необратимым изменениям ЖКТ с необходимостью проведения хирургических вмешательств [285]. У детей и подростков показания к оперативному лечению осложненной БК представлены в зарубежных консенсусах детских гастроэнтерологов [159], а также включены в виде небольших

специальных разделов в клинические рекомендации по лечению взрослых пациентов с БК [262; 264; 170]. Помимо острых и хронических кишечных осложнений показаниями к хирургическому лечению БК у детей является задержка физического развития в пубертатном и препубертатном периоде с задержкой костного возраста за 6-12 месячный период на фоне оптимизации консервативной терапии и нутритивной поддержки [167]. В отечественной литературе имеются утвержденные клинические рекомендации только по лечению взрослых пациентов с БК и критериями необходимости операции обозначены кишечные осложнения заболевания, неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития [46], в то время как четких показаний к оперативному вмешательству у детей с БК до настоящего времени не представлено.

В последние годы проводятся исследования с анализом предикторов потребности в раннем хирургическом вмешательстве у пациентов с БК, так в качестве независимых факторов выявлена высокая активность БК и изолированное поражение илеоцекальной области, в то время как курение, перианальные проявления или осложненное течение БК в дебюте увеличивают риск повторных операций [384]. У детей с БК опубликованы данные, показывающие, что снижение уровня сывороточного альбумина, повышение СОЭ, высокий индекс активности (PCDAI>30) и стриктурирующее течение БК, являются предикторами потребности в раннем хирургическом лечении [331]. В единичных отечественных статьях представлены морфологические критерии прогнозирования степени тяжести и неблагоприятного течения БК [107; 111].

Многие современные публикации посвящены проблеме обнаружения достоверных прогностических факторов неблагоприятных исходов хирургического лечения пациентов с БК, так в большинстве работ показано, что предшествующая гормональная и биологическая терапия увеличивают риск послеоперационных осложнений у взрослых пациентов с БК [321; 240], так же как и дефицит массы тела является фактором риска несостоятельности кишечного анастомоза [435]. Достоверно связаны с увеличением частоты септических

осложнений у взрослых пациентов такие предикторы как курение, интраоперационно выявленные внутрибрюшные абсцессы, сочетанное поражение верхних отделов ЖКТ, выраженные анемия и гипоальбуминемия, обнаружение морфологических изменений в краях резекции [321; 357]. В единичных публикациях детских специалистов представлены сведения о возможном высоком риске осложнений при проведении гормональной [296] и биологической терапии [144] в предоперационном периоде. В популяционном когортном исследовании [368] с мультивариантным анализом факторов, связанных с ранними послеоперационными осложнениями у детей с БК, выявлена достоверная связь гнойно-септических осложнений лишь с объемом резекции (тотальная или субтотальная колэктомия, $p=0.003$). Другие изученные факторы - пол, возраст постановки диагноза и возраст первой операции, интервал от дебюта БК до кишечной резекции, лечение иммуносупрессорами и гормонами - не были достоверно связаны с увеличением частоты послеоперационных осложнений. Таким образом, до настоящего времени не выявлены четкие предикторы послеоперационных осложнений и не определены позиции, на которые можно опираться при выборе хирургической тактики у детей с БК.

Потенциальными факторами риска послеоперационного рецидива у взрослых пациентов с БК являются курение, предшествующая резекция кишки, генетические маркеры, пенетрирующая форма БК, протяженность поражения и перианальные проявления БК [29; 265]. В педиатрической популяции также проводятся подобные исследования с выявлением возможных предикторов неблагоприятного отдаленного исхода лечения. Так, по данным некоторых авторов, к факторам риска послеоперационного рецидива у детей с БК отнесены возраст первой операции младше 14 лет, тяжелое течение БК и изолированное поражение верхних отделов ЖКТ [186; 145]. Имеются единичные зарубежные публикации, в которых выделяют низкий и высокий риск послеоперационного рецидива у детей с БК, иногда дополняя "средним или умеренным риском" [389; 159], и назначают противорецидивное лечение после операции с учетом имеющегося риска. Риск рецидива является низким при локализованном

поражении ЖКТ, при отсутствии перианальных проявлений БК и без операций в анамнезе; к высокому риску послеоперационного рецидива у детей относят распространенное поражение (вся толстая кишка или более 40см тонкой), вовлечение верхних отделов ЖКТ, перианальные поражения, стриктурирующий или пенетрирующий фенотип заболевания, предшествующие резекции кишечника [389]. Однако, как в международных, так и в отечественных статьях, до настоящего времени нет отчетливого деления на группы рисков и соответствующих рекомендаций по профилактике послеоперационного рецидива БК у детей.

Современная тактика хирургического лечения БК направлена на выполнение ограниченных резекций кишечника или проведения органосохраняющих вмешательств (стриктуропластик и дилатации стриктур) [441; 381; 345]. В последние годы появились первые статьи российских хирургов, представляющие подобный опыт лечения взрослых пациентов с БК [17], но в педиатрической практике данные методики пока не распространены.

Первые исследования у детей с перианальной БК показали хорошие ранние результаты при простых свищах с низкой активностью БК - при комбинации наложения дренирующего сетона и проведения многокомпонентной консервативной терапии [235; 290], так, после индукционного курса анти-ФНО препаратами у пациентов с параректальными свищами получен полный или частичный ответ в 88% случаев, но через год ремиссия БК сохранялась только в 77% наблюдений. В доступной литературе крайне мало публикаций с анализом радикального хирургического лечения сложных свищей у детей с БК [373]. Кроме того, отсутствуют классификация и четкие характеристики перианальных поражений при БК в детском возрасте, что может затруднять работу мультидисциплинарной команды при использовании нестандартизованной терминологии.

В последние годы общими хирургами и колопроктологами активно внедряется концепция Программы ускоренного восстановления (ПУВ) больных после операций [9; 272], в том числе взрослых пациентов с БК [38; 409].

Использование разработанных протоколов с наиболее эффективными манипуляциями и современными подходами, может приводить к снижению числа осложнений, уменьшению длительности койко-дня и стоимости лечения, а также к повышению удовлетворенности пациентов. Однако, у детей оптимизирующие методики при плановых операциях на кишечнике применяются с осторожностью и в доступной литературе не найдено ни одного исследования по программам ускоренного восстановления в детской хирургии.

Проведенный анализ литературы показал, что вопросы хирургического лечения осложненных форм болезни Крона у детей и подростков изучены недостаточно полно, остаются нерешенные проблемы прогнозирования течения послеоперационного периода, есть необходимость в уточнении показаний к операции и определении факторов, влияющих на исход оперативных вмешательств, не в полной мере разработаны варианты лечебной стратегии и тактических подходов, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Цель исследования.

Совершенствование методов лечения детей и подростков с осложненными формами болезни Крона на основании изучения клинико-патогенетических особенностей заболевания, выявления предикторов неблагоприятных исходов оперативных вмешательств и разработки алгоритмов дифференцированной хирургической тактики.

Задачи исследования.

1. Изучить клинико-инструментальные особенности при различных фенотипических вариантах болезни Крона и выявить клинико-диагностические критерии осложненного течения в детском возрасте.

2. Уточнить показания к хирургическому лечению детей и подростков с болезнью Крона, особенности показаний к плановым и экстренным оперативным вмешательствам.

3. Оценить ранние и отдаленные послеоперационные исходы у детей с болезнью Крона, их зависимость от активности заболевания, локализации и распространенности поражения, вида перенесенных оперативных вмешательств.

4. Выявить связь разных видов периоперационной консервативной терапии у детей с болезнью Крона с риском возникновения послеоперационных осложнений. Оценить безопасность использования современной стратегии ускоренного восстановления после операции.

5. Выявить предикторы неблагоприятных и удовлетворительных исходов хирургического лечения осложненных форм болезни Крона у детей, изучить их прогностическую значимость.

6. Определить оптимальную лечебную стратегию и разработать алгоритмы дифференцированной хирургической тактики с учетом стратификации рисков неблагоприятных исходов оперативных вмешательств у детей с осложненными формами болезни Крона.

Научная новизна исследования.

Впервые в России на большом клиническом материале проанализирована структура осложненных форм болезни Крона у детей и подростков в предоперационном периоде, выявлены факторы определяющие тяжесть состояния, такие как белково-энергетическая недостаточность у 72% (из них тяжелая в 48% случаев), задержка физического развития с задержкой роста у 57% больных и высокая клиническая активность заболевания ($PCDAI > 30$) у 48% больных. Обнаружено, что 52% детей с болезнью Крона имеют перианальные поражения.

Впервые на основании анализа особенностей течения послеоперационного периода, формирования ранних и поздних послеоперационных осложнений, выявлены предикторы неблагоприятного исхода хирургического лечения, обоснована их высокая прогностическая значимость. Выделены постоянные и переменные прогностические факторы. Доказано, что неблагоприятные исходы хирургического лечения связаны с ранней манифестацией болезни Крона в возрасте до 10 лет (особенно до 6 лет), высокой активностью заболевания

(PCDAI>30) и большой распространенностью патологического процесса. Относительно благоприятный прогноз связан со стриктурирующим течением (тип В2) и изолированным поражением в виде терминального илеита (форма L1).

Разработана оригинальная классификация перианальных поражений при БК в детском возрасте. Впервые в отечественной детской хирургии внедрены и научно обоснованы методики хирургического лечения перианальной формы болезни Крона у детей, такие как лигатурное дренирование параректальных свищей и сегментарная пластика с низведением полнослойного лоскута прямой кишки. Доказано, что комбинация лигатурного дренирования и сегментарной пластики низведенным лоскутом прямой кишки предотвращает развитие осложнений ($p=0,0000$; $OR=131,11$; $95\%ДИ=30,48-850,76$) и обеспечивает сохранение ремиссии БК в отдаленном катамнезе ($p=0,0159$; $OR=4,08$; $95\%ДИ=1,29-17,14$). Впервые у детей с болезнью Крона при локальных стриктурах тонкой кишки использована органосохраняющая стриктуропластика. Внедрены в практическую работу ранее не использовавшиеся у детей с БК лапароскопическая резекция кишечника с наложением разных видов кишечных анастомозов и лапароскопически-ассистированное наложение кишечной стомы. Доказана достоверная связь отсутствия осложнений после операций на кишечнике с использованием аппаратного анастомоза "бок-в-бок" ($p=0,0046$; $OR=4,41$; $95\%ДИ=1,59-12,17$) и с наложением прямого анастомоза циркулярным сшивающим аппаратом ($p=0,0085$; $OR=15,52$; $95\%ДИ=1,47-783,95$).

Впервые у пациентов детского возраста с болезнью Крона внедрена программа ускоренного восстановления после операции. Уточнены показания к срокам и методам хирургического лечения, с учетом предикторов послеоперационных осложнений. Впервые проведенный анализ факторов, влияющих на неблагоприятные исходы хирургического лечения БК у детей, позволил разработать научно обоснованные алгоритмы дифференцированной хирургической тактики.

Получен патент на изобретение RUS 2598796 07.07.2015 "Способ проведения лапароскопической операции на кишечнике у детей с болезнью Крона" (соавторы: Поддубный И.В., Трунов В.О., Мордвин П.А., Козлов М.Ю., Щербакова О.В.).

Теоретическая и практическая ценность работы.

Результаты проведенного исследования позволили выявить статистически значимые факторы риска, влияющие на исходы хирургических вмешательств и прогноз заболевания у детей и подростков с болезнью Крона. Выявленные предикторы неблагоприятных исходов, помогут оптимизировать отбор пациентов на хирургическое вмешательство, определения программы предоперационного лечения, объемов и сроков оперативных вмешательств. Опираясь на результаты исследования, а также накопленный нами практический опыт, можно утверждать, что при наличии факторов благоприятных исходов выполнение радикальной операции у детей с БК сопровождается минимальным риском осложнений и благоприятным отдаленным прогнозом. Проведение этапных операций у пациентов с осложненными формами БК, оправдано и целесообразно, так как позволяет у большинства больных добиться удовлетворительных результатов лечения в раннем и позднем послеоперационном периоде. Созданные алгоритмы дифференцированной тактики с учетом клинико-патогенетических особенностей БК в детском возрасте и чек-листы для экспресс-прогноза исходов хирургического лечения позволят оценить эффективность оперативного вмешательства и определить стратегию лечебной тактики, улучшая результаты хирургического лечения пациентов с болезнью Крона.

Методология и методы исследования.

Настоящая диссертационная работа выполнена в виде ретроспективного нерандомизированного клинического исследования, в которое включено достаточное число клинических наблюдений. Программа исследования одобрена локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Установлено качественное и количественное соответствие результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по теме диссертации. Данные пациентов вносили в специально

разработанную электронную базу, с возможностью выгрузки информации в программу для статистического анализа. Таким образом, в настоящем исследовании использовались современные методики сбора, хранения и обработки полученной информации, был обоснован подбор пациентов по критериям включения. Для статистической обработки и интерпретации данных были применены современные методы анализа.

Положения выносимые на защиту.

1. Совокупность данных анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных признаков позволяет выделить клинико-диагностические критерии тяжести болезни Крона в детском возрасте, определяющие неблагоприятный прогноз.

2. Показаниями к хирургическому лечению детей с болезнью Крона являются осложненное течение заболевания (острые и хронические кишечные осложнения, сложные перианальные проявления) и рефрактерность к медикаментозной терапии с задержкой физического развития.

3. Установленные независимые предикторы, влияющие на ранние и поздние результаты хирургического лечения осложненной болезни Крона у детей (фенотип, локализация и распространенность поражения, возраст дебюта, активность заболевания и выбор оперативной методики), являются прогностически значимыми. Использование разработанного "чек-листа" для экспресс-прогноза исходов хирургического лечения позволяют определить индивидуальную тактику с обоснованием объема консервативного и оперативного лечения.

4. Стратификация предикторов неблагоприятных исходов на низкий и высокий риск, а также выделение постоянных и переменных факторов, влияющих на результаты хирургического лечения, позволяют дифференцированно менять лечебную стратегию в периоперационном периоде у детей с осложненными формами болезни Крона по разработанным алгоритмам.

5. Выполнение оперативных вмешательств по современным методикам, внедрение этапного подхода, выбор медикаментозной терапии с учетом риска

осложнений и реализация программы ускоренного восстановления после операции позволяет улучшить результаты хирургического лечения детей с болезнью Крона.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности.

Область диссертационного исследования включает изучение непосредственных и отсроченных результатов хирургического лечения детей с болезнью Крона, а также их влияние на отдаленный прогноз заболевания: п. 2 (разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики заболеваний, травм и пороков развития) и п. 4 (разработка методов диспансеризации, реабилитации, программ этапного лечения пороков развития и хирургических заболеваний у детей (последствия родовой и других травм, пороков развития и заболеваний), разработка комплексных программ преемственности лечения заболеваний со специалистами, занимающимися лечением взрослых) Паспорта специальности 14.01.19 - Детская хирургия, а также п. 1 (рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка), п. 5 (клиника, диагностика и лечение врожденных и наследственных болезней) и п.6 (внутренние болезни у детей) Паспорта специальности 14.01.08 - Педиатрия.

Личный вклад соискателя.

Автор принимал активное участие на всех этапах подготовки и проведения научной работы. Автор определял основную идею исследования, цель, задачи и методы выполнения, проводил отбор пациентов, их клиническое обследование и хирургическое лечение (самостоятельно выполнив операции у большинства пациентов, либо принимая участие в операциях в качестве ассистента), выполнял обработку, анализ и интерпретацию полученных результатов. Были подготовлены публикации в журналах, а также сделаны доклады на конференциях.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность результатов настоящего исследования подтверждается достаточным для анализа количества включенных пациентов. Для решения поставленных задач в работе использованы современные методики

статистической обработки. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты проведенного исследования подтверждают положения, выносимые на защиту, а также отражены в выводах и практических рекомендациях, сформулированных на основании полученных данных.

Внедрение в практику.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу специализированных центров оказывающих помощь пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника - хирургического отделения №1 (колопроктология) и отделения гастроэнтерологии ОСП "Российская детская клиническая больница" ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, а также в работу отделения гастроэнтерологии и хирургического отделения ГБУЗ "Морозовская детская городская клиническая больница" Департамента здравоохранения города Москвы.

Материалы используются в преподавании студентам 5-6 курсов, ординаторам по специальностям "Педиатрия" и "Гастроэнтерология" и слушателям ФУВ по специальности "Гастроэнтерология" на кафедре госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина, а также студентам 5-6 курсов и слушателям ФДПО по специальности "Детская хирургия" на кафедре детской хирургии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации и апробация результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 57 печатных работ: из них 11 публикаций в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации материалов докторских диссертаций, 1 патент на изобретение, 6 публикаций входящих в Scopus.

Список статей в журналах рекомендованных ВАК:

1. Щербакова, О.В. Опыт оперативного лечения детей с воспалительными заболеваниями толстой кишки [Текст] / О.В. Щербакова, А.Л. Ионов, В.А. Лука // Детская хирургия. - 2007. - № 2. - С. 12-15.

2. Щербакова, О.В. Применение комбинированной терапии с локальным введением инфликсимаба у ребенка с непрерывно рецидивирующей перианальной болезнью Крона [Текст] / О.В. Щербакова // Педиатрическая фармакология. - 2010. - Т. 7. - № 4. - С. 117-121.

3. Щербакова, О.В. Новые технологии в детской колопроктологии [Текст] / А.Л. Ионов, О.В. Щербакова, Е.С. Андреев, Я.П. Сулавко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2011. - Т. 4. - № 3. - С. 513-516.

4. Щербакова, О.В. Современные подходы к хирургическому лечению болезни Крона у детей [Текст] / О.В. Щербакова, А.Л. Ионов // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2012. - Т. 2. - № 4. - С. 21-27.

5. Щербакова, О.В. Комплексное лечение детей с перианальными осложнениями болезни Крона [Текст] / О.В. Щербакова, А.Л. Ионов // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2013. - Т. 3. - № 4. - С. 84-91.

6. Щербакова, О.В. Практические рекомендации по хирургическому лечению осложненной болезни Крона у детей [Текст] / О.В. Щербакова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2015. - № 1 (113). - С. 78-83.

7. Щербакова, О.В. Хирургическое лечение детей с осложненной болезнью Крона [Текст] / О.В. Щербакова, А.Л. Ионов, С.Г. Врублевский, В.О. Трунов, Н.Е. Щиголева // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2015. - Т. 5. - № 2. - С. 116-119.

8. Щербакова, О.В. Лапароскопические резекции кишечника у детей с болезнью Крона [Текст] / И.В. Поддубный, С.Г. Врублевский, Э.И. Алиева, М.Ю. Козлов, В.О. Трунов, О.В. Щербакова, А.А. Глазунов, П.А. Мордвин, И.В. Куренков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2015. - Т. 94. - № 6. - С. 79-81.

9. Щербакова, О.В. Клинический пример эффективности мультидисциплинарного подхода при ведении пациента с болезнью Крона с

перианальным поражением [Текст] / Т.В. Габрусская, Н.Б. Уланова, Д.В. Филиппов, О.В. Щербакова, Е.Г. Вепрева // Вопросы современной педиатрии. - 2016. - Т. 15. - № 4. - С. 396–400.

10. Щербакова, О.В. Эндохирургическое лечение болезни Крона, осложненной формированием илеосигмовидного свища у мальчика 10 лет [Текст] / И.В. Поддубный, Э.И. Алиева, В.О. Трунов, М.Ю. Козлов, Я.А. Галкина, О.В. Щербакова, А.А. Сарычева, А.В. Кулаев, П.А. Мордвин, С.Р. Манукян // Детская хирургия. - 2017. - Т. 21. - № 4. - С. 217-220.

11. Щербакова, О.В. Осложненная болезнь Крона у подростков: особенности, показания к хирургическому лечению, трудности перехода во взрослую сеть (обзор литературы) [Текст] / О.В. Щербакова, И.В. Поддубный, М.Ю. Козлов // Колопроктология. - 2017. - № 4 (62). - С. 88-98.

12. Щербакова, О.В. Болезнь Крона у детей: эпидемиология, классификация, диагностика, показания к операции (обзор литературы) [Текст] / О.В. Щербакова, А.Ю. Разумовский, П.В. Шумилов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2017. - Т. 6. - № 96. - С. 157-165.

13. Щербакова, О.В. Лечение осложненной болезни Крона у подростков: обзор литературы и собственных наблюдений [Текст] / И.В. Поддубный, О.В. Щербакова, М.Ю. Козлов, М.У. Исмаилов, В.О. Трунов, Э.И. Алиева, С.Р. Манукян // Доктор. Ру. - 2017. - № 12 (141). - С. 56-61.

14. Щербакова, О.В. Показания к хирургическому лечению детей и подростков с осложненной болезнью Крона (обзор литературы) [Текст] / О.В. Щербакова, А.Ю. Разумовский // Детская хирургия. - 2018. - Т. 22. - № 1. - С. 35-41.

15. Щербакова, О.В. Трудности лечения осложненной болезни Крона у детей и подростков: особенности хирургических вмешательств, послеоперационный рецидив, проблемы перехода во взрослую сеть (обзор литературы) [Текст] / О.В. Щербакова, А.Ю. Разумовский, П.В. Шумилов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2018. - Т. 97. - № 6. - С. 74-82.

16. Щербакова, О.В. Первый опыт стриктуропластики у подростка с осложненной болезнью Крона (Клиническое наблюдение) [Текст] / О.В. Щербакова // Колопроктология. - 2019. - Т. 18. - № 2 (68). - С. 90-96.

17. Щербакова, О.В. Выбор оптимальной стратегии лечения детей с болезнью Крона и кроноподобными иммунодефицитами с перианальными поражениями [Текст] / О.В. Щербакова, А.Ю. Разумовский, П.В. Шумилов, А.Л. Ионов // Вопросы детской диетологии. - 2019. - Т. 17. - № 1. - С. 7-16.

Основные материалы диссертации представлены в виде устных докладов на научных отечественных и международных конференциях:

6-й съезд Научного общества гастроэнтерологов России (г.Москва, февраль 2006); II-й, III Российский съезд колопроктологов (г.Уфа, май 2007г, г.Белгород, октябрь 2011); IBD-Symposium (г.Опатия, Хорватия, июнь 2009); VIII Российский Конгресс "Современные технологии в педиатрии и детской хирургии" (г.Москва, октябрь 2009); XV, XVIII, XIX Конгресс педиатров России (г.Москва, февраль 2011, февраль 2015, февраль 2016); XVIII, XXIV Российская гастроэнтерологическая неделя (г.Москва, октябрь 2012, октябрь 2018); Конгресс «Человек и лекарство. Урал-2012» (г.Тюмень, ноябрь 2012); Всероссийский Конгресс диетологов и нутрициологов с международным участием (г.Москва, декабрь 2012); Первая научно-практическая конференция детских гастроэнтерологов и педиатров «Каншинские чтения» (г.Москва, декабрь 2012); XX, XXII Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (г.Москва, март 2013; 18 марта 2015); III Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием, III Каспийский форум - школа ВЗК (г.Астрахань, август 2014); VIII Международный форум детских хирургов (г.Москва, февраль 2015); 17-й, 18-й, 20-й Международный Славяно-Балтийский научный форум (г.Санкт-Петербург, май 2015, май 2016, май 2018); IV Каспийский форум - Школа по ВЗК (г.Астрахань, август 2015); I-й, II съезд Российских детских хирургов (г.Москва, октябрь 2015, октябрь 2016); II-й, IV Московский городской съезд педиатров (г.Москва, ноябрь 2016, октябрь 2018);

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Актуальные вопросы колопроктологии" (г.Воронеж, октябрь 2017); International conference on pediatric surgery and neurosurgery (г.Ереван, Армения, сентябрь 2018); Республиканская научно-практическая конференция с международным участием (г.Минск, Беларусь, май 2019); Школа для врачей с международным участием "Воспалительные заболевания кишечника в XXI веке" (г.Москва, сентябрь 2019); Межрегиональная конференция с международным участием "Междисциплинарные аспекты диагностики и лечения пациентов с ВЗК в структурах Федерального и городского здравоохранения" (г.Санкт-Петербург, январь 2020).

Апробация работы.

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции с участием сотрудников кафедры хирургии детского возраста и кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 10 сентября 2020 года, протокол №1.

Объем и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 447 источников, из них 143 отечественных и 304 зарубежных. Работа написана на 347 страницах машинописного текста в текстовом редакторе Microsoft Word 2013 для Windows, шрифтом Times New Roman кеглем 14 с полуторным интервалом, иллюстрирована 73 рисунками и 54 таблицами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология, классификация, диагностика и лечение болезни Крона, особенности детского возраста

Болезнь Крона (БК) - хроническое, рецидивирующее заболевание с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением, вовлекающим любой отдел пищеварительного тракта от ротовой полости до анального канала, с развитием местных и системных проявлений [1, 46]. В основе патогенеза заболевания лежит взаимодействие генетической предрасположенности, иммунорегуляторных механизмов, факторов внешней среды и кишечной микрофлоры [48; 127; 128; 430; 244]. Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Т-хелперов (Th1- и Th17-клеток), гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа - ФНО-α, интерлейкинов ИЛ-13, ИЛ-23 и др.) и молекул клеточной адгезии; в свою очередь каскад гуморальных и клеточных реакций приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием специфических гранул [10; 112].

С начала 2000-х годов отмечен значительный рост заболеваемости и распространенности БК во всем мире, как у взрослых, так и у детей [205; 147; 414]. Прогрессирующее течение БК приводит к развитию кишечных осложнений у каждого второго больного в первое десятилетие от дебюта заболевания [408], кроме того до 90% пациентов с БК подвергаются в течение жизни одной или нескольким операциям [1]. У детей и подростков БК часто представлена тяжелыми формами, характеризуется более агрессивным течением, с высоким

риском развития осложнений и потребности в хирургическом лечении [177; 111, 158; 372; 212; 387; 358; 274], что приводит к нарушению качества жизни и социальной адаптации пациентов не только в результате естественного течения заболевания, но и вследствие хирургических операций [156; 339].

Эпидемиология.

В настоящее время заболеваемость БК составляет от 9 до 199 случаев на 100 тысяч населения, достигая максимальных показателей в странах Северной Америки, Скандинавии и Израиле, кроме того в 30-50% случаев болезнь дебютирует в детстве [104; 63; 172; 206; 160]. Так например, в США из 1.4 миллиона пациентов с БК, в 25% наблюдений заболевание началось до 18 летнего возраста [234]. Заболеваемость БК у детей варьирует от 1,5 до 11,4 на 100 тыс. населения, а расчетное значение распространенности болезни составляет 58/100 тыс. [389]. В Северной Америке показатели заболеваемости БК у детей достигают максимальных значений - до 13,9/100 тыс., в то время как в Европе - 12,3/100 тыс. [414]. В Великобритании заболеваемость воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) достигает 5.2 на 100 тыс. населения, из них 60% пациентов с болезнью Крона [260]. В Португалии уровень заболеваемости БК достигает 6.7 на 100 тыс. [339], такие же данные опубликованы в Италии [258]. Даже в странах Азии заболеваемость БК у детей значительно выросла за последние годы - от 0,5 до 11,4/100 тыс. населения [288]. На первый план в большинстве публикаций выдвигается важность экологических факторов в развитии болезни, что подтверждает рост заболеваемости в мигрировавших семьях из азиатских стран, где ранее ВЗК были очень редкими.

В России также отмечен значительный рост заболеваемости и распространенности БК у взрослых и детей, однако данные до настоящего времени не уточнены [107; 21; 122]. Имеются единичные региональные исследования по эпидемиологии БК в Российской Федерации - у взрослых в Московской области, с выявленной заболеваемостью до 3.4 на 100 тыс. населения и с ежегодным приростом до 7-9 новых случаев в год [45; 15] и у детей в г. Санкт-Петербурге, где заболеваемость БК возросла за последние 10 лет более чем в 10

раз и составила 5,5/100 тыс.населения, а распространенность – 20/100 тысяч детей и подростков, причем заболеваемость БК в четыре раза превышает частоту язвенного колита [57].

Классификация болезни Крона.

В 1998г. на Всемирном съезде гастроэнтерологов была предложена Венская классификация БК у взрослых пациентов [256]. В 2005г. на очередном съезде классификация была модифицирована, получив название Монреальской [401], и используется до настоящего времени. Основными категориями классификации выбраны: 1) возраст на момент установления диагноза (менее 17 лет, 17-40 лет и старше 40), 2) локализация поражения (терминальный илеит, колит, илеоколит и поражение верхних отделов ЖКТ, которое может дополнять любую форму), 3) фенотипический вариант или течение заболевания: стриктурирующий, пенетрирующий тип, нестриктурирующий /непенетрирующий тип; и перианальные поражения, которые могут дополнять любой вариант БК.

Однако представленные классификации не учитывали особенностей болезни Крона в детском возрасте. В 2010 году Европейским обществом педиатров, гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) была принята новая, основанная на принципах доказательной медицины, Парижская классификация воспалительных заболеваний кишечника у детей - модификация Монреальской [329]. Критерии этой классификации учитывают педиатрический фенотип с учетом задержки физического развития и в настоящее время используются у детей с БК как во многих европейских странах, так и в России [56; 355; 310; 164].

В Парижской классификации используют следующие категории:

1. Возраст на момент установления диагноза: от 0 до 10 лет (A1a); от 10 до 17 лет (A1b); 17 - 40 лет (A2); старше 40 лет (A3).

2. Локализация поражения: дистальная треть подвздошной кишки с ограниченным поражением слепой кишки (терминальный илеит, L1), толстая кишка (колит, L2), дистальный отдел подвздошной кишки и толстая кишка (илеоколит, L3), поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВО

ЖКТ) проксимальнее связки Трейца (L4a), поражение верхних отделов ЖКТ от связки Трейца до дистальной трети подвздошной кишки (L4b). Учитывается также сочетание локализаций поражения (L1+L4, L2+L4, L3+L4, L4ab).

3. По течению или форме заболевания выделяют нестриктурирующий и непенетрирующий тип (воспалительная или внутрипросветная БК, B1), стриктурирующий тип (стенозирующая БК, B2), пенетрирующий тип (B3) и пенетрирующий/стриктурирующий тип (сочетание стеноза и пенетрации, B2B3). Сочетание с перианальными поражениями (p), которые могут дополнять любой фенотип болезни Крона (B1p, B2p, B3p).

4. Наличие задержки роста: нет нарушений роста (тип G0) или есть нарушения роста (тип G1).

Следует обратить особое внимание на использование терминологии "свищевая форма БК". В Венской классификации БК была отдельная ссылка на то, что "пенетрирующий фенотип B3 определяется при возникновении внутрибрюшных или перианальных свищей, внутрибрюшных инфильтратов и/или абсцессов, а также перианальных язв; с исключением послеоперационных внутрибрюшных осложнений" [256]. И, соответственно, к свищевой БК относили и кишечные свищи, и перианальные фистулы. Однако, со временем, когда стали выделять B2B3 тип БК ("пенетрирующий/стриктурирующий") и оказалось, что изолированные кишечные свищи встречается намного реже, чем параректальные, в Европейских Консенсусах по лечению БК у взрослых появилось разделение на "абдоминальную свищевую БК" (Abdominal fistulising Crohn's disease) и "перианальную свищевую БК" (Perianal fistulising Crohn's disease) [170]. В настоящее время наличие перианальных свищей и абсцессов считается особым «модификатором», который комбинируется с разными фенотипическими вариантами БК [268], при этом тактика хирургического лечения пациентов различается [341]. В публикациях детских гастроэнтерологов также появились подобные уточнения, так например, имеется специальное упоминание в мультицентровом Европейском регистре EUROKIDS [211], что "к

пенетрирующему фенотипу ВЗ относятся кишечные свищи, с исключением изолированных параректальных и ректо-вагинальных свищей".

В Европейских и Российских клинических рекомендациях по лечению болезни Крона у взрослых пациентов [46; 268], выделена отдельная категория - распространенность поражения: 1) локализованная БК: с протяженностью поражения менее 30см (для описания изолированного поражения илеоцекальной зоны <30см подвздошной кишки + правые отделы толстой кишки; возможно изолированное поражение небольшого участка толстой кишки) и 2) распространенная БК: протяженностью более 100см (сумма всех пораженных участков).

В подавляющем большинстве случаев при БК у детей в воспалительный процесс вовлечен илеоцекальный отдел (54-70%), изолированное поражение толстой кишки встречается не более чем в трети случаев (18-30%), а поражение верхних отделов ЖКТ лишь у 9–17% [211; 149; 220; 304]. Периаанальные проявления БК имеются у 13-67% детей [306] и в 10-12% наблюдений являются первыми симптомами заболевания [19].

Для уточнения характера периаанальных поражений у взрослых пациентов с БК используют модификации Кардиффовской классификации [289; 150; 299], выделяя две основные формы - свищевую (параректальные и ректо-вагинальные свищи и абсцессы) и бессвищевую (анальные бахромки, анальные трещины, язвы, аноректальные стриктуры, геморрой и рак анального канала). В 2003 году Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA) [329] было предложено разделять параректальные свищи на простые или сложные, на основании клинического обследования периаанальной области и эндоскопической оценки состояния толстой кишки. Практически во всех клинических рекомендациях по лечению периаанальной БК используется такая упрощенная классификация параректальных свищей [216; 262]. К простым свищам относят низкие фистулы (относительно уровня наружного анального сфинктера - подкожно-подслизистые, инфрасфинктерные), имеющие одно наружное отверстие, без воспалительных изменений в параректальной клетчатке и

дистальном отделе толстой кишки. Сложные свищи - это высокие (транссфинктерные и экстрасфинктерные, подковообразные), имеющие несколько наружных отверстий, сочетающиеся с параректальным абсцессом или полостью, со стенозом аноректальной области и/или проктитом/проктосигмоидитом. Ректо-вагинальные фистулы, а также свищевые сообщения с мочевыми путями, относят к категории сложных свищей. Сложные параректальные свищи при БК встречаются более чем в 75% случаев [394].

У детей с БК до настоящего времени не разработана классификация перианальных поражений, поэтому в практической работе используют "взрослые" категории [151]. Хотя экстраполяция исследований и рекомендаций для взрослых пациентов не всегда применима у детей, учитывая значимые различия между заболеваниями во взрослом и детском возрасте [157; 259].

Кроме вышеизложенных фенотипических вариантов и локализации поражения при БК оценивают тяжесть заболевания (или текущего обострения), для чего используется Педиатрический Индекс активности БК (Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) [293; 424]. Этот Индекс необходим для объективизации эффективности консервативной терапии, выявления развития гормональной зависимости и резистентности, что важно для определения дальнейшей тактики лечения пациентов с БК [423; 437].

Диагностика болезни Крона.

Однозначных диагностических критериев БК не существует, поэтому диагноз выставляется на основании данных анамнеза, клинической картины, результатов лабораторных, инструментальных и морфологических методов исследования [115; 22; 119; 74; 96; 108; 129; 40; 193; 169; 342]. Европейские рекомендации по диагностике ВЗК у детей и подростков, так называемые модифицированные Porto-Criteria, приняты в 2014г ESPGHAN [330]. Проект рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей опубликован в 2019г [58].

Критерии достоверного диагноза БК по Lennard-Jones, включают определение шести ключевых признаков заболевания [328]: выявление в любом

месте ЖКТ хронического гранулематозного поражения слизистой оболочки от полости рта до анального канала; прерывистый (сегментарный) характер поражения ЖКТ; трансмуральный характер поражения (обнаружение язв-трещин, абсцессов и свищей); гистологические признаки - фиброз (наличие стриктур кишечника), лимфоидная ткань (афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления) и муцин (нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки), а также наличие саркоидных, эпителиоидно-клеточных, гранулем. Диагноз БК считается достоверным при наличии трех любых признаков или при выявлении гранулемы в сочетании с любым другим признаком.

К наиболее частым клиническим симптомам БК относят хроническую диарею (длительностью более шести недель), чаще без примеси крови, рецидивирующие боли в животе упорного характера с четкой локализацией, длительный фебрилитет и анемию неясного генеза, симптомы кишечной непроходимости, перианальные осложнения (хронические анальные трещины, рецидивирующие парапроктиты и свищи прямой кишки), а также потерю веса и отставание физического развития с задержкой роста [2; 39; 13; 330; 389].

У некоторых больных могут обнаруживаться внекишечные проявления БК - поражения кожи и слизистых оболочек (псориаз, узловатая эритема, гангренозная пиодермия; афтозный стоматит), поражения суставов (артропатии, сакроилеит) и печени (первичный склерозирующий холангит), которые могут быть связаны и не связаны с активностью аутоиммунного воспалительного процесса в кишечнике [12; 72; 97; 93; 326; 446; 323]. У детей, в отличие от взрослых пациентов, внекишечная симптоматика прямо коррелирует с внутрипросветной активностью БК и чаще представлена метастатическими формами с поражением кожи промежности и половых органов [298].

Обязательными лабораторными исследованиями у пациентов с БК являются клинические и биохимические анализы крови (с определением признаков лабораторной воспалительной активности, выявлением анемии, диспротеинемии) [6; 92; 35; 428].

Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) указывает на высокую воспалительную активность БК, а сохранение высоких значений СРБ на фоне проведения консервативной терапии является иммунологическим предиктором потребности в операции [140; 427].

Не менее важным маркером воспаления считается фекальный кальпротектин, с чувствительностью метода 79% и специфичностью до 90.0% [99; 139; 32; 143; 217]. Референтные уровни фекального кальпротектина сопряжены с активностью БК [248] и при высоких значениях могут также являться одним из критериев необходимости операции [100; 207; 291].

Другими специфичными маркерами воспаления, ассоциированными с БК, являются антитела к пекарским дрожжам (*Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies*, ASCA), у детей чувствительность и специфичность этого лабораторного метода отмечена как 65% и 97% соответственно [319]. Положительный уровень ASCA и его высокие титры связаны с осложненным течением БК (пенетрирующим или стриктурирующим фенотипом БК) [196] и также могут быть одним из маркеров определения прогноза потребности в хирургическом лечении БК у взрослых и детей [91].

У детей с ранним началом заболевания в возрасте до 6 лет необходимо использование иммунологической и генетической диагностики (проведение экзомного секвенирования генома) для исключения первичных иммунодефицитов [53; 55; 132; 398; 425; 249; 447]. Генетически для БК с очень ранним началом (*very early onset*, VEO), до двух лет, характерны моногенные мутации, контролируемые иммунный ответ, поэтому необходима верификация первичного иммунодефицитного состояния с установлением иммунологического и генетического дефекта, что позволяет подобрать адекватную терапевтическую и хирургическую тактику [95; 56; 133; 406; 334].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости у детей проводится с использованием трансабдоминального доступа и является самым доступным методом первичной диагностики [82; 84; 200]. В то же время ценность методики нередко зависит от уровня эксперта-диагноста [377]. УЗИ

параректальной области позволяет получить данные о наличии распространения воспалительного процесса в параректальной клетчатке, о локализации поражения, о наличии инфильтратов, свищей и абсцессов [120; 292]. УЗИ является безопасным неинвазивным скрининговым методом, применяющимся для динамического наблюдения в педиатрической практике [85; 347].

Эндоскопическое исследование — наиболее информативный метод диагностики БК, результаты которого позволяют оценить степень активности воспалительного процесса, определить локализацию и протяженность поражения, а в некоторых случаях обнаружить стриктуры и устья свищей [64; 364; 281]. Эндоскопическими критериями БК являются регионарное поражение слизистой оболочки, симптом «булыжной мостовой», афты и линейные язвы [417]. В условиях специализированного стационара можно провести осмотр практически всего желудочно-кишечного тракта при помощи эзофагогастродуоденоскопии, илеоколоноскопии, а также двухбаллонной глубокой энтероскопии и видеокапсульного исследования кишечника [130; 65; 66; 121; 25; 360]. Однако, следует помнить о возможности ретенции видеокапсулы при кишечных стриктурах [36].

Традиционные рентгенологические методы исследования - рентгенография кишечника с пассажем бариевой взвеси, ирригография и фистулография - еще недавно считавшиеся «золотым стандартом» [62] в настоящее время применяют ограниченно. Это связано не только с высокой лучевой нагрузкой, но и с тем, что рентген-картина на ранних стадиях БК малоспецифична и стандартные лучевые методики выявляют, в основном, грубое изменение анатомической формы кишки [42]. Рентгенологические проявления БК включают сегментарное прерывистое поражение кишечника, наличие измененного контура кишки, позволяют визуализировать стриктуры и свищи [83; 123]. В то же время, применение современных методов лучевой диагностики - КТ органов брюшной полости с двойным контрастированием (пероральным и внутривенным) - позволяет оценить состояние кишечной стенки с оценкой активности воспаления, обнаружить внутрибрюшные и забрюшинные инфильтраты и абсцессы [103; 94].

В настоящее время магнитно-резонансная томография (МРТ) является стандартом динамического наблюдения в педиатрической практике и используется при разных фенотипических формах БК, в том числе и перианальной локализации [347; 374]. Магнитно-резонансная-энтерография (МРЭ) обладает наилучшей визуализацией с возможностью определения толщины кишечной стенки и выявления фиброзных изменений в области кишечной стриктуры, при этом без лучевой нагрузки, что следует учитывать у маленьких пациентов с БК, которым в течение жизни будут проводиться повторные исследования [194; 230]. При сравнении использования капсульного эндоскопического исследования и МРЭ у детей с БК тонкой кишки отмечено более высокая специфичность видеокапсульной эндоскопии (78,6% и 57,1%) и более высокая чувствительность МРТ-диагностики (83% против 100%) [286]. По данным МРТ малого таза удастся визуализировать сложные свищевые ходы и параректальные затеки, определяя анатомическую проекцию патологического процесса относительно мышц промежности и клетчаточных пространств, оценивая при этом состояние прямой кишки [253].

В публикации Anupindi S. и соавт. [161] проведено сравнение разных методов визуализации у детей с ВЗК, таких как УЗИ, рентгенография ЖКТ, КТ и МРТ. Чувствительность и специфичность УЗИ составляет 89.7% и 95.6%; КТ - 84.3% и 95.1% и МРТ - 93.0% и 92.8% соответственно. В своей статье авторы рекомендовали действовать по разным сценариям: при подозрении на БК использовать рентгенографию ЖКТ; при впервые выявленной БК и для выявления кишечных осложнений (внутрибрюшной абсцесс, инфильтрат) применять КТ. При БК с длительным анамнезом, когда требуется динамический контроль за суженным просветом кишки (с дифференцированием фиброзной стриктуры и воспалительного стеноза) или при наличии параректальных поражений использовать МРТ.

Следует отметить, что супрастенотическое расширение тонкой кишки более чем на 3см, выявленное разными инструментальными исследованиями, значительно ассоциировано с формированием фиброзной стриктуры кишки и

может служить показанием к оперативному лечению взрослых и детей с БК [141; 169].

Во многих современных публикациях по лечению перианальных поражений, как у взрослых, так и у детей с БК [386; 438; 290; 395; 403; 163] отмечена важная роль мануальной ревизии промежности под наркозом (exam under anesthesia, EUA), которая ценна не только как диагностическое мероприятие, но и как хирургическая процедура при выявлении параректального абсцесса и свища.

Гистологическое исследование биоптатов слизистой, так же как и удаленных операционных препаратов, является бесспорной основой для верификации диагноза БК и для определения объема дальнейшего противорецидивного лечения [8; 102; 344]. К морфологическим признакам БК относят: глубокие трансмуральные щелевидные язвы, воспалительную инфильтрацию во всех слоях кишечной стенки, плекситы подслизистого сплетения, структурные изменения ворсин с метаплазией крипт и хроническим активным прерывистым воспалением и саркоидные гранулемы, которые обычно обнаруживаются в стенке резецированного участка и только в 15–36 % случаев – при биопсии слизистой оболочки [86; 7; 327].

Лечение болезни Крона.

Лечебные мероприятия при БК включают консервативное и хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетотерапию [70; 90; 14; 81; 26; 51; 46; 75; 242; 204; 302; 159]. Специфическое медикаментозное лечение БК у детей включает применение лекарственных препаратов различных групп (стероидные гормоны, иммуносупрессоры, биологическую антицитокиновую терапию) и подробно представлено в российских и зарубежных публикациях [41; 88; 134; 11, 18; 118; 5; 109; 52; 303; 343; 445]. При выборе тактики консервативного лечения учитывают, что гормональная терапия имеет множество побочных эффектов и не назначается для поддержания ремиссии; иммуносупрессоры дают медленный первичный ответ и обычно не используются для индукции ремиссии БК; а биологическая терапия анти-ФНО-препаратами сопровождается высоким риском

развития септических осложнений и тяжелых инфекций, включая туберкулез [54; 49; 113; 203; 297; 359].

Несмотря на активное внедрение в клиническую практику антицитокиновой терапии анти-ФНО-препаратами, хирургическое лечение остается одной из важных опций у пациентов с осложненными вариантами БК [213; 245; 171].

Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК.

Оперативное вмешательство, даже после радикальной резекции визуально измененных отделов ЖКТ, не приводит к излечению от БК [34; 116; 76]. Так, через год после илеоцекальной резекции до 70% пациентов имеют эндоскопический рецидив БК [390], когда на фоне клинико-лабораторной ремиссии выявляют эрозивно-язвенные дефекты слизистой в области анастомоза и в дистальном отделе подвздошной кишки. В течение 5 лет клинически значимый рецидив отмечается у 28-45% пациентов, а в течение 10 лет - у 36-61% [192], что диктует необходимость проведения длительной противорецидивной терапии после операции. Кроме того, имеются данные, что 25-50% пациентам с БК в течение 5 лет после первой операции требуется повторное хирургическое вмешательство [251].

Противорецидивную терапию рекомендуют начинать через две недели после оперативного вмешательства и проводить не менее 4-5 лет [80; 175; 184; 280; 225].

Объем противорецидивной терапии назначают с учетом риска послеоперационного рецидива БК. У взрослых пациентов, до недавнего времени, выделяли три группы риска - высокий, низкий и промежуточный [29; 116; 202]. К группе среднего (промежуточного или умеренного) риска относили пациентов с длительностью заболевания менее 10 лет, имеющих в анамнезе одну резекцию кишечника, с протяженной стриктурой или воспалением. Высоким риском послеоперационного рецидива БК считали пенетрирующую форму заболевания, наличие перианальных поражений, более двух резекций кишечника в анамнезе и статус курильщика. При наличии низкого риска рецидива назначают препараты 5-Аминосалициловой кислоты (5-АСК) или сульфасалазин; при среднем риске - иммуносупрессоры (тиопурины) и/или антибактериальные препараты

(Метронидазол, Ципрофлоксацин) [218; 283]; при высоком риске сразу рекомендуют лечение анти-ФНО-препаратами, иногда в комбинации с иммуносупрессорами, не дожидаясь контрольного эндоскопического исследования [214]. В последних редакциях Европейских и Российских клинических рекомендаций по лечению БК у взрослых пациентов показано начинать профилактическое лечение после резекции кишечника, если имеется хотя бы один фактор риска рецидива [170], а при наличии двух факторов неблагоприятного прогноза - рассматривать эту ситуацию, как высокий риск послеоперационного рецидива заболевания [46].

В педиатрической практике выделяют низкий и высокий риск послеоперационного рецидива, иногда дополняя "умеренным риском" [57; 389; 159]. Риск является низким - при локализованном поражении ЖКТ, отсутствии перианальных проявлений БК (включая поражение прямой кишки), без признаков стриктурирующего и пенетрирующего фенотипа и без операций в анамнезе. К высокому риску послеоперационного рецидива у детей относят распространенное поражение (вся толстая кишка или более 40см тонкой), вовлечение верхних отделов ЖКТ, перианальные поражения (сложные параректальные свищи, глубокие язвы в прямой кишке), тип В2 и В3 заболевания, предшествующие резекции кишечника [389]. При низком риске предлагают разные варианты лечебной тактики после операции - энтеральное питание специализированными смесями, лечение препаратами 5-АСК, медикаментозную паузу до момента проведения эндоскопического контроля. При умеренном риске рекомендуют профилактическое лечение тиопуринами, а при высоком - анти-ФНО-препаратами [159]. До настоящего времени нет отчетливого разделения на группы рисков и соответствующих рекомендаций по профилактическому лечению послеоперационного рецидива БК у детей.

Спустя 6-12 месяцев всем оперированным пациентам с БК показано проведение контрольного эндоскопического обследования, с оценкой эндоскопической активности в области анастомоза по простой эндоскопической шкале БК SES-CD [210] или по шкале Рутгерта - после илеоцекальной резекции

[390]. Эндоскопический послеоперационный рецидив БК опережает клинические проявления [410]. При невозможности визуализировать зону анастомоза следует констатировать наличие или отсутствие рецидива БК, основываясь на сочетании результатов инструментального обследования и других маркеров воспаления (С-реактивного белка, фекального кальпротектина и др.) [416; 219]. В дальнейшем, следует не реже раза в 1-3 года выполнять контрольное эндоскопическое исследование, с выбором оптимальной противорецидивной лечебной тактики [89].

Особенности болезни Крона у детей и подростков.

Дети имеют тенденцию к более тяжелому течению БК, обширным по протяженности поражениям и задержке физического развития на фоне заболевания [340; 157; 234]. В некоторых публикациях отмечена высокая частота осложненного течения БК у детей, так например, стриктурирующее течение наблюдали в 33% случаев, пенетрирующую форму в 23% наблюдений, сочетание свищей и стриктур отмечено у 10.7% пациентов, перианальные поражения выявлены у каждого третьего ребенка (34%), а отставание в росте практически у каждого четвертого больного (24%) [20]. БК в детском возрасте часто имеет непредсказуемый прогноз и нередко приводит к необратимым изменениям ЖКТ с высокой потребностью в проведении хирургических вмешательств [433; 277; 285]. Вероятность повторной резекции кишечника у детей с БК составляет до 29% в течение 10 лет после первого вмешательства [186]. Однако, оперативное вмешательство может изменить течение БК у детей, которые растут физически и интеллектуально, поэтому решение о хирургическом лечении должно быть принято после тщательного рассмотрения показаний и всесторонней оценки целесообразности операции [211; 237].

Пик заболеваемости БК наблюдается в 15-35 лет, подростки имеют более агрессивный фенотип БК и распространенное поражение с вовлечением подвздошной и толстой кишки, у них чаще чем у взрослых выявляются перианальные поражения (33% против 16%) [31; 269]. Также отмечены различия в выборе вида консервативной терапии, так подросткам чаще назначались иммуномодуляторы (53% против 13%) и биологическая терапия (20% против 8%)

[101]. По сравнению со взрослыми пациентами подростки нередко пропускают прием противовоспалительных препаратов (1-2% против 20%) и чаще нуждаются в госпитализации (14% и 46%, соответственно) [429].

Кроме того, в пубертатном периоде есть свои особенности и проблемы, которые необходимо учитывать при лечении БК: физическое развитие и половое созревание, психо-социальное и сексуальное развитие, необходимость получения образования и трудоустройства [43; 28; 98; 270; 370; 148; 387].

Kelsen J. и соавт. изучали анатомо-физиологические особенности развития организма в пубертатном возрасте и патофизиологические аспекты при ВЗК [308]. При нормальном физическом развитии у подростков отмечается значительная прибавка роста (до 16%) и практически вдвое может увеличиться масса тела. До 85% пациентов с ВЗК страдают задержкой физического развития, связанного не только с тяжелой болезнью (с анемией, белковыми нарушениями, интоксикацией, потерями по свищам и т.п.), но и с интенсивной терапией заболевания и неблагоприятными побочными эффектами препаратов. Причинами задержки прибавки массы тела, кроме синдрома мальабсорбции, у подростков может быть снижение аппетита на фоне абдоминального болевого синдрома и при анорексии нервоза. Главное различие между взрослыми и юными пациентами с БК в том, что воздействие болезни и недостаточного питания приводит не только к задержке физического развития с потерей веса, но и связано с нарушением уровня пубертатных половых стероидов. Задержка полового созревания с нарушением продукции эстрогенов и андрогенов, в свою очередь, приводит к дисфункции нормального минерального обмена с пиком накопления, который должен следовать за пубертатным периодом со скачком роста. В своей работе авторы отметили, что задержка роста может предшествовать другой клинической симптоматике при ВЗК.

В одной из последних публикаций [294] также отмечено, что задержка физического развития у детей с БК выявляется в 15-40% случаев, и возникает раньше, чем кишечные симптомы.

1.2 Хирургическое лечение пациентов с болезнью Крона

Показаниями к хирургическому лечению у взрослых пациентов с БК являются острые и хронические кишечные осложнениями, а также неэффективность консервативной терапии, что отражено в публикациях и клинических рекомендациях многих стран [176; 229; 418; 264; 170]. К острым осложнениям БК относят перфорации кишки, кишечное кровотечение и токсический мегаколон. Хронические кишечные осложнения БК представлены стриктурами тонкой и толстой кишки, кишечными свищами и внутрибрюшными инфильтратами, а также перианальными поражениями.

Невозможность радикального излечения БК нередко приводит к повторным вмешательствам, увеличивая риск синдрома короткой кишки [278]. Современная тактика хирургического лечения БК направлена на выполнение ограниченных резекций кишечника или проведения органосохраняющих вмешательств (стриктурупластик и дилатации стриктур) [345]. Выбор вида консервативного или оперативного лечения у взрослых пациентов с БК определяется длительностью анамнеза, тяжестью течения заболевания, протяженностью и локализацией поражения кишечника, наличием внекишечных проявлений, эффективностью ранее проводившейся терапии, а также учитывает перенесенные хирургические вмешательства [24; 125; 136; 137].

1.2.1 Показания к хирургическому лечению у детей с болезнью Крона

У детей и подростков практические рекомендации по хирургическому лечению осложненной БК представлены в согласительном консенсусе ESPGHAN [159], а также включены в виде небольших специальных разделов в клинические рекомендации по лечению взрослых пациентов с БК [426; 262; 264; 170].

Помимо кишечных осложнений показаниями к хирургическому лечению БК у детей является задержка физического развития в пубертатном и препубертатном периоде с задержкой костного возраста за 6-12 месячный период на фоне оптимизации консервативной терапии и нутритивной поддержки [167].

Первый зарубежный обзор по хирургическому лечению осложненной БК у детей был опубликован в начале 80-х годов [376], интервал от момента постановки диагноза до операции составлял 1-7 лет, в половине наблюдений отмечена необходимость повторной резекции кишечника и в четверти случаев - третьего оперативного вмешательства. У детей с БК [378] показаниями к операции были указаны такие осложнения, как свищи, стриктуры, прикрытая перфорация кишечника с внутрибрюшными абсцессами, неэффективность терапии, особенно при задержке роста и полового развития. Однако, указывалась высокая частота послеоперационного рецидива - до 60% случаев.

В одном из первых сообщений в отечественной научной литературе [87] были отмечены такие показания к операции у детей с БК, как рецидивирующая кишечная непроходимость, функционирующие кишечные свищи и массивные кишечные кровотечения. В публикации Мазанковой Л.Н. и соавт. [68] показаниями к операции в детском возрасте являлись кишечное кровотечение, инфильтраты брюшной полости, кишечная непроходимость, перфорация кишечника и токсический мегаколон. Причем, в первые 3 года от начала болезни по частоте встречаемости лидировало кишечное кровотечение (43%), а через 4-6 лет - кишечная непроходимость (57%).

В это же время зарубежные исследователи [273; 227] показали возможность значительного бессимптомного интервала после первой резекции кишечника в детском возрасте, что сделало операцию привлекательным выбором лечения, несмотря на высокий риск послеоперационных осложнений (раневой инфекции, возникновения несостоятельности и стеноза анастомоза, кишечных свищей, рецидива БК, спаечной непроходимости и кровотечения), которые встречались до 30% случаев. В других публикациях указывали на более высокую частоту послеоперационных осложнений у детей с БК - до 57% случаев (включая сепсис,

спаечную непроходимость и перистомальные осложнения), возникновение послеоперационного рецидива в 38% наблюдений и высокую летальность до 3,9% [165].

Параллельно в отечественной литературе появляются публикации по хирургическим вмешательствам при БК у детей, но в основном они представлены клиническими примерами осложненного течения заболевания [73; 106; 3; 4]. Результаты операций у небольших групп пациентов показаны лишь в нескольких статьях [47; 67].

В последнее десятилетие в зарубежной литературе представляют мультицентровые исследования, объединяющие несколько центров ВЗК в одной стране или в нескольких странах, а также систематические обзоры литературы, что позволяет оценить результаты хирургических вмешательств при осложненной БК в больших популяциях детей [296; 258]. По данным авторов этих статей было указано, что до 80% детей с БК переносят резекции кишечника, постоянную стому формируют более чем в 10% случаях, а послеоперационный рецидив через 5 лет после резекции возникает до 50% случаев и его частота зависит от первичной локализации и распространенности БК. Тяжелое течение болезни и поражение верхних отделов ЖКТ ассоциированы с высоким риском второй интестинальной резекции, накопленная вероятность повторной резекции кишечника составляет 8%, 17% и 29% через 2, 5 и 10 лет, соответственно [186].

В систематическом обзоре Abraham В.Р. и соавт. [147] провели анализ частоты осложнений у детей с БК, с оценкой летальности и потребности в хирургическом лечении. Из 684 статей, опубликованных за 1953-2007 годы, в обзор было включено 41 исследование (3505 детей), зарегистрирована необходимость в резекциях кишечника у 10-72% пациентов детского возраста. Отмечено, что несмотря на широкое использование биологической терапии анти-ФНО-препаратом Инфликсимаб (практически у 70 % детей с БК), потребность в хирургических вмешательствах в течение 12 месяцев от постановки диагноза имела место у 58% больных. Показаниями к экстренным операциям являлись острые осложнения БК - кишечное кровотечение, перфорация, токсический

мегаколон, непроходимость кишечника. В большинстве публикаций было отмечено нивелирование дефицита массы тела и задержки роста, имеющих у детей на фоне неэффективности консервативной терапии, и улучшение физического статуса после плановых резекций кишечника.

Похожие результаты продемонстрировали Hojsak I. и соавт. [287] в мультицентровом ретроспективном исследовании из пяти европейских центров (Хорватия, Дания, Чехия, Италия, Финляндия), так стойкая клиничко-лабораторная ремиссия с улучшением физического развития отмечена в течение года после операции у 79% детей. Авторы статьи сделали важный вывод, что плановая илеоцекальная резекция является методом выбора лечения БК, который следует рассматривать у детей с локальным поражением ЖКТ, с целью достижения клинической ремиссии и устранения задержки физического развития.

В одном из последних мультицентровых исследований резидентов Porto Group ESPGHAN - "GROWTH Study" [332] - были представлены предикторы ранней потребности в хирургическом лечении у детей с БК. К прогнозируемому риску осложненного течения БК у детей были достоверно отнесены стриктурирующий фенотип БК и высокий индекс активности (PCDAI). И напротив - отсутствие стриктуры кишки в дебюте, бесстероидная ремиссия БК через 12 недель и раннее начало иммуносупрессивной терапии - ассоциированы с низким риском необходимости раннего хирургического лечения. Были оперированы 31% пациентов в течение двух лет от начала заболевания. Показаниями к операции являлись кишечные стриктуры и пенетрации, перианальные свищи и абсцессы, рефрактерность к проводимой терапии. Видами оперативных вмешательств были кишечные резекции, стриктуропластики, дренирование внутрибрюшных и параректальных абсцессов, иссечение свищей и операции по поводу перфорации кишечника. В данной работе не проводилось исследования факторов, влияющих на неблагоприятные исходы хирургического лечения.

1.2.2 Особенности и варианты хирургической тактики при разных фенотипах болезни Крона

Острые кишечные осложнения болезни Крона.

Острые кишечные осложнения БК встречаются крайне редко, и является показанием к срочной операции [170].

При кишечном кровотечении экстренное хирургическое вмешательство показано при невозможности стабилизировать гемодинамику пациента, несмотря на гемотрансфузии и проведение интенсивной гемостатической терапии в течение 24-48 часов [314; 375]. В случае кишечного кровотечения при БК выполняют экономную резекцию кишки с наложением анастомоза и/или формированием кишечной стомы, а также обязательно проводят ревизию кишечника с интраоперационной энтеро- или колоноскопией для выявления всех возможных источников кровотечения [315].

Перфорация кишечника в свободную брюшную полость является достаточно редким осложнением при БК, более характерным для язвенного колита [114; 180] и возникает в области стриктуры либо проксимальнее ее на участке супрастенотически расширенной кишки [257; 301]. При выявлении перитонеальной симптоматики и рентгенологических признаках свободного газа в брюшной полости показано экстренное хирургическое вмешательство в объеме ограниченной резекции пораженного отдела с формированием стомы или анастомоза с превентивной илеостомией [436]. В литературе имеются сведения лишь о 22 подобных случаях у детей, из них перфорация подвздошной кишки встретилась в 82%, а перфорация толстой кишки с перитонитом в 18% наблюдений [312]. Описаны единичные случаи спонтанной перфорации кишки у детей с БК на фоне антицитокиновой терапии инфликсимабом [336; 300].

Токсическая дилатация ободочной кишки является еще более редким осложнением при БК толстой кишки, а операцией выбора, при неэффективности интенсивной терапии с применением эндоскопической декомпрессии в течение

24-48 часов, является наложение временной илеостомы с отключением пораженной толстой кишки [422].

Стриктурирующая форма болезни Крона.

Течение БК часто осложняется кишечными стриктурами, сначала приводя к сужению просвета кишки на фоне воспаления, а затем к необратимому фибростенозу (рубцовой стриктуре) с симптомами кишечной обструкции [380; 383]. Фиброз является следствием локального хронического воспаления и характеризуется чрезмерным отложением белка внеклеточного матрикса, вызванным активированными миофибробластами. Несмотря на недавние достижения в изучении патофизиологии БК, механизмы, способствующие формированию фиброзных стриктур, неясны [112]. Никакой специфической антифиброзной терапии не существует, в случае выявления стриктуры рекомендуется выполнение ограниченной резекции участка кишки с патологическим участком и наложение кишечного анастомоза либо кишечной стомы [185].

Наиболее часто встречающаяся илеоцекальная локализация БК, описанная почти 90 лет назад [208], может осложниться формированием стриктуры терминального отдела подвздошной кишки или илеоцекальной области с поражением восходящей кишки [278]. Операцией выбора в этом случае является резекция илеоцекального отдела с формированием илеоасцендо- (илеотрансверзо) анастомоза [287]. Ограниченная стриктура толстой кишки при БК (менее трети кишки) не требует колэктомии, в этом случае можно ограничиться резекцией пораженного сегмента с формированием кишечного анастомоза в пределах здоровых тканей [350]. При вовлечении в патологический процесс всей ободочной кишки, при минимальной активности воспалительных изменений в прямой кишке, с адекватной функцией анального сфинктера и отсутствии перианальных поражений, возможно формирование илеоректо- или асцендо-ректоанастомоза [356].

Стриктуропластика, впервые описанная при лечении туберкулеза кишечника в 1970г, и примененная у пациентов с БК в начале 1980-х годов, рекомендована у

взрослых с пострезекционным синдромом короткой тонкой кишки, при неактивной болезни и в случае образования стриктуры ранее, чем через год после резекции кишки [166; 388]. Возможно использование органосохраняющих стриктуропластик с созданием обходных анастомозов без резекции кишки у больных с распространенным поражением кишечника, когда имеются множественные стриктуры на большом протяжении тонкой кишки, а также при стриктурах 12-перстной кишки и стриктурах анастомоза [17; 441; 381; 382]. При коротких стриктурах менее 10см наиболее общепринятой методикой является стриктуропластика по Хайнеке-Микуличу (продольное рассечение кишки в области стриктуры с поперечным анастомозом), при стриктурах кишки длиной 10-25см используют методику Финнея (наложение широкого анастомоза по типу "бок-в-бок" на петле кишки со стриктурой), а в случае более протяженного поражения - операцию Мичеласси (пересечение кишки проксимальнее стриктуры и создание кишечного анастомоза по типу "бок-в-бок" по всей длине измененного участка) [228; 442; 411].

При выявлении непротяженной стриктуры кишки до 1-2см возможно выполнение эндоскопической дилатации [222], однако, данная манипуляция связана с более высоким риском рецидива заболевания по сравнению с резекцией пораженного участка кишечника. Стриктуры гастродуоденальной зоны (как правило, 12-перстной кишки) поддаются баллонной дилатации [419; 178].

Первый опыт применения стриктуропластик у подростков с осложненной БК представлен в статье Rice Н.Е. и соавт. [378], однако авторы отметили высокий риск развития аденокарциномы в сохраненном участке кишки. В последние годы появляются публикации с результатами лечения небольших групп детей со стриктурирующей БК [385; 156]. Первое сравнительное исследование у детей с осложненной БК, перенесших резекции кишки или стриктуропластики, с анализом отдаленных послеоперационных рецидивов провели Bamford R. с коллегами [168], их наблюдения в течение 9 лет после операций продемонстрировали, что стриктуропластики связаны с более ранним рецидивом

БК и повторными оперативными вмешательствами. Авторы заключили, что резекция кишки предпочтительнее стриктуропластики у детей с БК.

Пенетрирующая форма болезни Крона.

При пенетрирующем фенотипе БК в результате хронического трансмурального воспаления стенки ЖКТ формируются кишечные свищи, возникшие вследствие прободения стенки другого полого органа, или внутрибрюшные инфильтраты, как результат прикрытой перфорации кишечника, отграниченной висцеральной и париетальной брюшиной, брыжейкой и прядями большого сальника [261]. С морфологической точки зрения фистула представляет собой тракт между двумя поверхностями, который выстлан эпителиальными клетками и заполнен клеточным детритом, эритроцитами и воспалительными клетками. Хронический воспалительный инфильтрат и фиброз являются общими признаками, окружающими свищевой тракт, в 30% кишечных свищи покрыты уплощенными кишечными эпителиальными клетками и в 70% тонким слоем миофибробластоподобных клеток, так называемых «переходных клеток», образующих новую базальную мембрану [393].

При БК с формированием внутрибрюшного абсцесса первым этапом назначается антибактериальная терапия и выполняется чрескожное дренирование абсцесса [201]. Дополнительно к антибиотикам и дренированию абсцесса должна быть усилена специфическая противовоспалительная терапия БК, снижена доза глюкокортикоидных гормонов, проведена оптимизация энтерального питания [174; 440].

Внутрибрюшные абсцессы у детей с БК в 90% случаев могут быть успешно дренированы чрескожным доступом [391; 369]. У пациентов с абсцессами, которые не могут быть дренированы (менее 2см в диаметре), должны использоваться максимальные дозы антибактериальных препаратов. Радикальное оперативное вмешательство показано в случае внутрибрюшных абсцессов, невосприимчивых к комбинации антимикробной и специфической терапии БК и невозможности проведения чрескожного дренирования [215]. Сроки проведения плановой операции варьируют от нескольких дней до нескольких недель. В

течение года от момента выявления внутрибрюшного абсцесса у 67% больных получавших консервативную терапию и у 64% пациентов перенесших дренирование абсцесса были выполнены плановые резекции кишечника [233]. К факторам плохого прогноза пенетрирующей формы БК, с необходимостью дополнительного хирургического вмешательства, относят внутрибрюшные абсцессы большого размера (более 2см в диаметре), сочетанное поражение верхних отделов ЖКТ, наличие кишечных стриктур и свищей, а также формирование абсцессов на фоне иммуносупрессивной терапии [155].

Воспалительная рефрактерная форма болезни Крона.

О неэффективности консервативной терапии при воспалительной форме БК свидетельствует сохранение клинико-лабораторно-эндоскопической активности БК, наличие гормональной зависимости и гормонорезистентности [117]; кроме того, проявлением рефрактерности к медикаментозной терапии у детей может быть задержка физического развития [361; 302]. Своевременность хирургического вмешательства при БК демонстрирует прибавку роста у подавляющего большинства детей [181; 167]. У детей с рефрактерной БК задержка роста является основным показанием к хирургии, поскольку "окно возможностей" терапии может быть небольшим [311]. У детей с тяжелым течением БК, при неэффективности консервативного лечения, особенно в препубертатном или пубертатном возрасте, либо с задержкой роста и локальным поражением кишечника, может быть полезным выполнение резекции кишки для обеспечения практически здорового интервала в 2-3 года, и в этих случаях первичный кишечный анастомоз обычно безопасен [404; 371]. Так, проведение колэктомии в пубертатном периоде улучшает физическое развитие подростков с тяжелой рефрактерной БК толстой кишки [183; 346].

Перианальная болезнь Крона.

Перианальные поражения при БК возникают вследствие иммунного воспаления в анальном канале и перианальной области. В основе патогенеза является увеличение продукции трансформирующего ростового фактора β (*TGF-beta*), фактора некроза опухоли (TNF) и интерлейкинов (IL-13) в воспалительном

инфильтрате, которые индуцируют эпителиально-мезенхимальный переход и повышают регуляцию матриксных металлопротеиназ, приводя к ремоделированию ткани и образованию свищей [400; 365].

Первые описания регионарного энтерита с перианальными проявлениями представлено в начале 30-х годов прошлого века [182; 367] и до настоящего времени проблемы перианальной БК продолжают обсуждать в научных публикациях [263; 284; 318; 254; 366]. Лечение перианальных осложнений БК включает назначение антибиотиков, иммуномодуляторов и/или антицитокиновой терапии моноклональными антителами, одновременно с хирургическим вмешательством [71; 252; 238; 420; 379; 353; 421; 338]. Кроме того, многие эксперты полагают, что лучшим является комбинированный подход, включающий осмотр промежности под наркозом, проведение дренирующей лигатуры при свищевых перианальных поражениях, ранее назначение биологической терапии и - в тяжелых случаях - наложение отводящей стомы [135; 126; 142; 405; 349; 266; 279]. В своих работах авторы отмечают особую важность выбора щадящей и индивидуальной тактики, что является оптимальным для сохранения анальной континенции [189]. У пациентов с несвищевыми вариантами перианальной БК, представленными язвами и анальными трещинами, удается получить хороший ответ - до 72% случаев - на фоне проведения биологической и местной противовоспалительной терапии, при аноректальных стриктурах комбинируя консервативное лечение с бужированием ануса [188]. Свищевая перианальная БК остается крайне сложной для хирургического лечения, до 19% пациентам требуется проведение проктэктомии [307], а кумулятивный риск формирования параректальных (и ректо-вагинальных) свищей достигает 18% через 10 лет, 23% через 20 лет и 24% через 30-40 от дебюта БК [366].

Один из первых больших ретроспективных обзоров по лечению перианальной БК у детей представлен Palder S. и соавт. [363]. Почти в половине случаев (47%) перианальные симптомы были первыми проявлениями БК. Выявляли перианальные поражения в виде анальных бахромок (35%), анальных трещин (51%), параректальных свищей (15%) и параректальных абсцессов (13%).

Первое проспективное мультицентровое исследование опубликовано в совместной работе детских хирургов из США и Канады [306]. Авторами выявлены перианальные поражения лишь в 15% наблюдений: гипертрофированные бахромки и трещины у каждого третьего пациента (31%), и в подавляющем большинстве случаев - параректальные абсцессы и свищи (68%). В течение первого года наблюдений у 48.8% пациентов на фоне консервативной терапии купированы симптомы перианальной БК, а в 19.5% случаев отмечены рецидивы свищей и абсцессов.

В Клинических рекомендациях детских гастроэнтерологов США по перианальной БК подробно представлены различные варианты лечения поражений [216]. Авторы рекомендаций отметили, что биопсия анального подвеска может использоваться для подтверждения диагноза БК (гранулемы выявляются в 30% биопсийного материала). Иссечение анальных трещин и бахромок может привести к образованию обширной длительно заживающей раны. Стриктуры ануса и прямой кишки встречаются реже - лишь у 7-9% детей с перианальной БК. При стенозах ануса и непротяженных стриктурах прямой кишки можно использовать бужирование стриктур, но имеется высокий риск перфорации кишки. Таким пациентам рекомендуется наложение кишечной стомы и выполнение плановой резекции прямой кишки.

Одно из наиболее многочисленных исследований с отдаленным катамнезом представлено Short S.S. и соавт. [399], в работе которых были оценены сроки возникновения перианальных поражений и прогноз течения БК. Перианальные проявления БК выявлены у 18% больных, причем в исследование включили только детей с параректальными свищами и абсцессами. Авторы отметили, что пациенты, у которых перианальные поражения развились на фоне медикаментозной противовоспалительной терапии БК, имеют более тяжелый фенотип и чаще нуждаются в наложении отводящей стомы, чем пациенты, у которых заболевание дебютировало с перианальными симптомами.

Первое исследование у детей с перианальной БК, получавших антицитокиновую терапию анти-ФНО-препаратами, опубликовано Hukkinen M. в

2014г. [290]. Отмечено, что биологическая терапия показала хорошие ближайшие результаты, но через год регистрировали рецидив свищей (23%). Лучшие отдаленные результаты получены при комбинации проведения дренирующего сетона и многокомпонентной консервативной терапии (с антибактериальными и иммуносупрессивными препаратами).

В ретроспективном когортном исследовании из 22 французских центров [235] получены схожие результаты, так после индукционного курса анти-ФНО препаратами у пациентов с параректальными свищами получен полный или частичный ответ в 88% случаев, а через год ремиссия БК сохранялась только в 77% наблюдений. Лучшие результаты получены при простых свищах с низкой активностью БК.

Хирургическое лечение параректальных свищей у детей (в том числе и с болезнью Крона) включает использование традиционных методов хирургического лечения - иссечение свища единым блоком либо иссечение свища с перевязкой проксимального участка свищевого хода около стенки кишки или инвагинацией культи свища в просвет кишки. Однако, при выполнении операций по классическим методикам послеоперационные осложнения возникают в 5%-33% наблюдений, а у детей с болезнью Крона, особенно на фоне прогрессии основного заболевания, рецидивы параректальных свищей достигают 60% случаев. У больных со свищами прямой кишки сохраняется низкое качество жизни, а повторные операции на промежности нередко приводят к рубцовой недостаточности анального сфинктера с инконтиненцией в 60-83% наблюдений [431]. Поэтому наиболее важной задачей при лечении параректальных свищей в первую очередь является минимизация боли и воспаления, и использование паллиативной помощи вместо агрессивных хирургических вмешательств [403].

У взрослых пациентов с перианальной БК внедрены современные сфинктеросохраняющие малоинвазивные вмешательства - лигирование свищевого хода в межсфинктерном пространстве (LIFT), видеоассистируемые вмешательства с использованием фистулоскопа (VAAFT), сегментарная пластика внутреннего отверстия свища низведенным лоскутом, ликвидация свищей с

помощью биологических герметизирующих тампонов (PLUG), фибринового клея и стволовых мезенхимальных клеток [60; 59; 61; 37; 407; 153; 325; 267], позволяющие получить до 88,5% удовлетворительных результатов.

В последние годы появились публикации, представляющие первый опыт использования у детей с перианальной БК новых методик операций, которые ранее применялись лишь у взрослых пациентов - VAAFT [373] и сегментарная пластика с низведением полнослойного лоскута прямой кишки [27]. Кроме того, в настоящее время дискутируется возможность применения у детей с параректальными свищами новых местных иммуномодуляторов, мезенхимальных стволовых клеток и использование обтурирующих "биозаглушек" [152].

Во многих публикациях и рекомендациях по лечению перианальной БК отмечена важная роль мануальной ревизии промежности под наркозом ("exam under anesthesia"), которая является не только ценным диагностическим мероприятием, "золотым стандартом" в руках опытного хирурга [348], но и может сопровождаться хирургическим пособием - вскрытием и дренированием парапроктита, с проведением дренажа-сетона [187; 305]. Простые свищи, не сопровождающиеся какими-либо симптомами, часто не требуют хирургической операции, но при сохранении активности и функционировании простого свища, а также при сложных свищах показано проведение адекватного дренирования с помощью установки дренажей-сетонов [395]. При сложных свищах, с затеками и выраженным гнойным воспалением параректальной клетчатки, с активной БК прямой кишки, оптимальной стратегией является отключение пассажа по толстой кишке путем формирования кишечной стомы [351; 279]. Однако, следует учитывать, что прекращение пассажа по кишечнику не приводит к заживлению свища (только уменьшает симптоматику), но в то же время позволяет с успехом оперировать в условиях "отключенной" толстой кишки [221].

При перианальных поражениях у детей с моногенной БК, с первичными иммунодефицитами, учитывая тяжесть основного заболевания и крайне высокий риск септических осложнений, перед трансплантацией стволовых клеток необходимо проведение адекватного дренирования свищей на весь период

реабилитации [131]. При активном воспалительном процессе в дистальном отделе толстой кишки и выраженных поражениях перианальной кожи целесообразно наложение отводящей кишечной стомы до проведения трансплантации. После купирования воспаления и завершения коррекции иммунодефицита может быть выполнена реконструктивно-восстановительная операция с закрытием стомы.

Ректо-вестибулярные свищи у девочек в большинстве случаев требуют проведения хирургического вмешательства, так как спонтанного закрытия ректо-вестибулярных и ректо-вагинальных свищей не происходит [154]. Лишь в отдельных ситуациях при наличии низкого нефункционирующего свища между прямой кишкой и преддверием влагалища возможно проведение только консервативного лечения.

При БК с тяжелым поражением дистального отдела толстой кишки наиболее серьезным осложнением является стриктура анального канала и прямой кишки [439]. В зарубежной литературе описаны разные варианты лечения - от консервативных способов коррекции, включающих инъекции стероидов и анти-ФНО-препаратов в область стриктуры, бужирование стриктуры расширителями Гегара [333] и использование баллонной дилатации, до более травматичных хирургических методов, таких как стриктуропластика или резекция кишки [252; 420]. Резекции прямой кишки со стриктурой, целесообразнее выполнять с помощью малоинвазивных лапароскопических технологий с обязательным превентивным наложением илеостомы [69]. В статье Lawal T.A. и соавт. из Цинциннати [324] представлен первый опыт эндохирургического лечения трех детей с БК, осложненной стриктурой прямой кишки, которым проведена трансанальная сфинктеросохраняющая резекция пораженной прямой кишки с лапароскопической (1) или открытой мобилизацией (2) дистального отдела толстой кишки со стриктурой, низведением на промежность неизмененного проксимального отдела и наложением коло-анального анастомоза.

Наличие стриктуры ниже-ампулярного отдела прямой кишки или стеноза анального канала является наиболее неблагоприятным фактором, повышающим вероятность формирования постоянной кишечной стомы [191].

Лапароскопические операции у детей с болезнью Крона.

В 90-х годах, одновременно с внедрением лапароскопических вмешательств в детскую хирургию, стали появляться публикации с рекомендациями диагностических лапароскопий у детей с БК и обсуждением возможности проведения лапароскопических резекций кишки [378; 432]. В сообщениях указывалось о возможной визуализации "наползающего жира", как одного из интраоперационных признаков БК. Стоит отметить, что имеются и современные публикации по диагностической ценности лапароскопии при БК тонкой кишки для определения тактики хирургического лечения [195].

Лапароскопические вмешательства в последнее десятилетие получили большое распространение у пациентов с БК, как минимальная инвазивная процедура, с хорошим косметическим результатом, более ранним восстановлением в послеоперационном периоде и коротким пребыванием в стационаре [78; 69; 309]. После лапароскопических операций реже возникают такие осложнения, как спаечная непроходимость и раневая инфекция, однако частота послеоперационного рецидива БК сравнима с открытыми вмешательствами [442].

В начале 2000 годов в литературе представлен первый сравнительный анализ открытых и лапароскопически-ассистируемых резекций кишечника у детей с БК [223], осложнения были схожи (по одному случаю нагноения послеоперационной раны), достоверно меньше был койко-день (7 дней против 5), однако статистически значимых различий по длительности обезболивания опиатами и возвращению к обычному двигательному режиму не установлено. В 2010 году те же авторы из Канады - Diamond IR и соавт. [224] опубликовали ретроспективный анализ работы за 8 лет, из осложнений лапароскопических операций отмечена спаечная кишечная непроходимость в 16% наблюдений. Другие виды послеоперационных осложнений при применении эндохирургических вмешательств, такие как несостоятельность анастомоза, кишечная непроходимость на фоне стриктуры анастомоза, тазовый абсцесс, пролапс стомы, наблюдались в 15-20% случаях [373; 346].

В это время в отечественной литературе появляются работы по хирургическому лечению БК у взрослых пациентов с обсуждением места лапароскопической илеостомии в лечении болезни Крона толстой кишки [23; 16; 124], а также первые публикации с опытом лапароскопических резекций кишечника у детей [77; 79].

В недавних исследованиях со сравнением лапароскопических и открытых вмешательств [362; 434], несмотря на длительное операционное время лапароскопических вмешательств, отмечено достоверное уменьшение интенсивности послеоперационной боли и несомненный косметический эффект, однако частота послеоперационных осложнений была примерно одинакова (3-23% - при открытых операциях и 3-13% при лапароскопических).

С внедрением лапароскопических технологий в детской хирургии, стремлением уменьшить длительность стационарного лечения и улучшить косметические результаты, появились первые зарубежные публикации о применении единого лапароскопического доступа ("single incision laparoscopic surgery - SILS") у детей с БК, с операционным доступом в области пупка (или формируемой стомы) при выполнении колэктомий и илеоцекальных резекций [255; 397].

1.3 Влияние различных факторов на частоту послеоперационных осложнений и рецидив болезни Крона

Несмотря на активное развитие и внедрение современных хирургических методик для лечения пациентов с осложненной БК, частота послеоперационных осложнений у такой непростой категории больных остается значительно выше, чем в плановой абдоминальной хирургии и колопроктологии [30; 33; 50; 368; 275]. Кроме того, специфика заболевания обуславливает высокий риск

послеоперационных осложнений и рецидивов БК, что побуждает к выполнению повторных вмешательств.

В последние годы появились исследования по прогнозированию потребности в хирургическом лечении БК у взрослых пациентов [138] и детей [110; 322] с исследованием факторов, влияющих на осложненное течение БК и ранний риск оперативных вмешательств.

Проводились исследования возможного влияния на неблагоприятные исходы особых конфигураций кишечных анастомозов и хирургического доступа, но по данным разных авторов отмечено, что аппаратный анастомоз "бок-В-бок" может привести к меньшей частоте общих послеоперационных осложнений (с несостоятельностью анастомоза), также как и лапароскопические вмешательства, но риск рецидива БК не зависит ни от варианта анастомоза (сопоставим с анастомозом "конец-В-конец"), ни от оперативного доступа [402; 320; 265; 243].

Существует большое количество публикаций, с анализом возможных причин неудовлетворительных результатов хирургического лечения пациентов с БК, которые могут рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор [209; 190], но до сих пор не выработаны четкие критерии, на которые можно опираться при выборе той или иной лечебной тактики [173].

1.3.1 Факторы, влияющие на послеоперационные осложнения у пациентов с болезнью Крона

Для оценки тяжести ранних послеоперационных осложнений хирургического лечения у взрослых пациентов используют шкалу Клавье-Диндо [231].

Специфическая терапия болезни Крона.

В значительной степени изучено влияние предоперационной консервативной терапии БК на послеоперационные хирургические осложнения [321]. Предшествующая гормональная и биологическая терапия основного заболевания

увеличивает риск послеоперационных осложнений [239; 444]. Использование Преднизолона в дозе 20 мг/сутки (или его эквивалента) в течение шести недель до операции является значительным фактором риска инфекционных послеоперационных осложнений [146; 296]. Напротив, иммуносупрессоры (тиопурины - Азатиоприн, 6-Меркаптопурин) можно безопасно использовать в периоперационный период [415; 413; 335]. Лечение анти-ФНО-препаратами у пациентов с БК до операции может увеличивать частоту хирургических осложнений, таких как послеоперационный сепсис, раневые инфекции, внутрибрюшные абсцессы и несостоятельность анастомоза [313; 179; 197; 443; 239]. Однако, имеются публикации с результатами мета-анализов, указывающие на безопасность биологической терапии инфликсимабом и адалимумабом в периоперационный период [144; 316; 317]. Сочетание стероидов и анти-ФНО повышает риск осложнений [396].

Дефицит массы тела.

Недостаточное питание с дефицитом массы тела является значительным фактором риска послеоперационных осложнений, включая несостоятельность анастомоза, в связи с нарушением обеспечения трофических свойств тканей [435; 232; 271; 412]. Потеря 10% массы тела или более за трех-месячный период, считается выраженным дефицитом массы тела и сопровождается задержкой физического развития [295]. Такие дети и подростки должны получать предоперационную нутритивную поддержку путем энтерального или сочетанного энтерально–парентерального питания [105; 236; 282; 296; 276; 246; 352; 162]. Послеоперационный рецидив у детей с БК в ближайшие 3 года после операции может достигать 50% случаев [198], с достоверной зависимостью с низким ИМТ до хирургического вмешательства.

Гипоальбуминемия.

В статье Morar P.S. и соавт. [354] из St Mark's Hospital (Великобритания) представлены данные ретроспективного исследования с определением факторов, влияющих на развитие ранних осложнений после тонкотолстокишечных резекций у взрослых пациентов с БК (рассматривались только внутрибрюшные

септические осложнения). При проведении мультивариантного анализа достоверно значимыми выявлены, такие предикторы как курение, интраоперационно выявленные внутрибрюшные инфекционные очаги (абсцессы, межкишечные свищи, перфорации кишки), поражение верхних отделов ЖКТ, анемия (ниже 120г/л), гипоальбуминемия (ниже 25 г/л) и обнаруженные при гистологическом исследовании воспалительные изменения в краях резекции.

Схожие данные по гипоальбуминемии, как предиктору ранних осложнений у взрослых пациентов с БК, были представлены и другими авторами. Так Liu X. и соавт. [337] показали статистически достоверную связь возникновения внутрибрюшных септических осложнений с уровнем сывороточного альбумина ниже 30г/л за неделю до резекции кишечника).

В одной из недавних работ исследователи из Канады [357] представили сравнительный анализ гипоальбуминемии с послеоперационными осложнениями у значительной когорты взрослых пациентов (10913 пациентов с ВЗК, из них - 6082 с БК и 4831 с язвенным колитом]. Соотношение умеренной и тяжелой гипоальбуминемии перед операцией составило 17% и 24% соответственно. Летальность в раннем послеоперационном периоде была достоверно выше у пациентов с БК с умеренной и тяжелой гипоальбуминемией по сравнению с больными с нормальным уровнем альбумина. Общие инфекционные осложнения у пациентов с БК чаще встречались при наличии тяжелой гипоальбуминемии. Кроме того, у пациентов с ВЗК чаще возникали несептические (внекишечные) осложнения по сравнению с больными без гипоальбуминемии.

В педиатрической популяции такие исследования не опубликованы. Имеются лишь данные, что снижение уровня сывороточного альбумина, также как и повышение СОЭ, выявление ASCA, высокая активность с увеличением PCDAI и стриктурирующее течение БК, являются предикторами потребности в раннем хирургическом лечении у детей с БК [331].

Программа ускоренного восстановления после операции.

С целью улучшения результатов лечения пациентов и уменьшения послеоперационных осложнений в последние годы концепция Программы

ускоренного восстановления (ПУВ) больных после операций (Fast Track или ERAS - Enhanced Recovery After Surgery), активно внедряется во взрослой колопроктологии [44; 9; 272], в том числе у пациентов с ВЗК [38; 409]. Введение в практику современных протоколов ведения пациентов, благодаря стандартизированному использованию наиболее эффективных манипуляций и подходов, может приводить к снижению числа осложнений, уменьшению длительности койко-дня и стоимости лечения, а также к повышению удовлетворенности пациентов. Однако, у детей оптимизирующие методики при плановых операциях на кишечнике применяются с осторожностью и в доступной литературе не удалось найти ни одного исследования по программам ускоренного восстановления.

1.3.2 Факторы риска послеоперационного рецидива болезни Крона

Несмотря на широкое использование иммуносупрессивной и биологической антицитокиновой терапии у взрослых пациентов с БК риск первого хирургического вмешательства составляет 16%, 33% и 47% соответственно через 1 год; 5 и 10 лет от дебюта заболевания [250].

Потенциальными факторами риска послеоперационного рецидива у взрослых с БК являются курение, предшествующая резекция кишки, генетические маркеры, пенетрирующая форма БК, протяженность поражения (>40см тонкой кишки), перианальные поражения, две и более резекции кишки в анамнезе (>50см), короткая продолжительность болезни перед первой операцией и гистологические маркеры (гранулемы и плексит в резецированном участке кишки) [29; 158; 265; 170; 199]. Сочетание поражения тонкой кишки с перианальными свищами увеличивает риск необходимости хирургии и риск послеоперационного рецидива [175].

В одном из первых исследований у детей Griffiths A.M. и соавт. [273] описали факторы, влияющие на послеоперационный рецидив, такие как локализация и распространенность поражения подвздошной кишки, длительность БК до постановки диагноза и перенесенные экстренные операции по поводу внутрибрюшного абсцесса или непроходимости кишечника.

В объединенном популяционном исследовании из нескольких французских центров представлены данные о частоте послеоперационного рецидива и риске повторных операций у детей с БК [186]. Факторами риска определены: возраст первой операции менее 14 лет, тяжелое течение БК и изолированное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

В ретроспективном анализе за 2004 - 2013 гг. Bobanga I.D. и соавт. [184] представили две группы больных пубертатного возраста - моложе 16 лет, и 17 лет и старше. Послеоперационные осложнения отмечены у 32% пациентов младшей возрастной группы и 37% случаев из старшей возрастной группы, эндоскопический рецидив выявлен у 87% и 70% пациентов, а клинический рецидив - в 6% и 5% наблюдений соответственно. Таким образом, отмечен одинаковый риск послеоперационного рецидива у подростков в разном возрастном периоде.

В ретроспективном обзоре педиатрического центра ВЗК из Великобритании [145] у детей с БК после кишечных резекций послеоперационные осложнения отмечены в 22 % случаев, у 52% пациентов возник рецидив болезни и в 31% наблюдений понадобилась повторная резекция или дилатация стеноза кишки. Ни один из рассматриваемых возможных предикторов риска - объем резекции, открытый или лапароскопический доступ, техника анастомоза, количество анастомозов у одного пациента за одну операцию, патогистологических изменений в краях резецированной кишки, использование биологической терапии, возраст первой и повторной резекции кишечника - достоверно не влиял на частоту осложнений. Рецидив БК достоверно был связан с маленьким возрастом пациента при первой резекции кишечника, но не с продолжительностью заболевания.

Параллельно другие исследователи [384] выявили в качестве независимых факторов риска потребности в раннем хирургическом вмешательстве высокую активность БК и изолированную илеоцекальную локализацию поражения, в то время как курение, перианальные проявления или осложненное течение БК в дебюте увеличивали риск повторных операций.

В популяционном когортном исследовании Penninck E. и соавт. представили данные регистра EPIMAD за 1988-2004гг [368] с мультивариантным анализом факторов, связанных с ранними послеоперационными осложнениями у пациентов с ВЗК. Гнойно-септические осложнения после операций у детей с БК (раневая инфекция - 12%, внутрибрюшные абсцессы - 7%, несостоятельность анастомоза - 2% и кишечные свищи - 2%), а также спаечная непроходимость (14%), статистически были связаны лишь с объемом резекции (тотальная или субтотальная колэктомия, $p=0.003$). Другие изученные факторы - пол, возраст постановки диагноза и возраст первой операции, интервал от дебюта БК до кишечной резекции, лечение иммуносупрессорами и гормонами - не были достоверно связаны с увеличением частоты послеоперационных осложнений.

В публикации Fehmel E. с соавт. [241] показаны ретроспективные данные с результатами лечения детей с БК в третичном реферативном центре Австралии за 20-летний период наблюдений: послеоперационные осложнения выявлены в 13% наблюдений (включая спаечную непроходимость, стриктуры и несостоятельность кишечных анастомозов, перистомальные проблемы). Отмечена статистически достоверная разница с большей частотой осложнений в первое десятилетие работы центра (1996-2005гг).

В одном из последних системных обзоров [247] проведен анализ лечения детей с перианальной БК (включено в работу 538 пациентов, средний возраст 13,5 лет). Заживление свища с использованием дренажа-сетона отмечено в 28,6% наблюдений, а рецидив свища после удаления сетона выявлен в 35,7%. При наложении отводящей илеостомы удалось добиться ремиссии также в 28,6% случаев.

Кроме выявления послеоперационных рецидивов в последние годы проводится изучение качества жизни после илеоцекальных резекций. Первое такое исследование у детей с БК опубликовали Diederens K. и соавт. из Нидерландов [226], которые провели оценку качества жизни по анкетам-опросникам (HRQOL), и отметили ухудшение качества жизни и неудовлетворенность результатами операции у 8% респондентов. Наиболее часто детей с БК беспокоили учащение стула и императивные позывы на дефекацию, но, в основном, эти симптомы были связаны с сохранением высокой активности БК после операции.

Таким образом, оперативное вмешательство при тяжелой БК может быть не только помощью в решении острых и хронических осложнений заболевания, но и хорошей альтернативой консервативному лечению, с возможностью обретения здорового интервала после операции. В настоящее время в арсенале детских хирургов имеется достаточное количество вариантов хирургических вмешательств, открытых и лапароскопических доступов, органосохраняющих и сфинктеросохраняющих методик, которые способны решить значительное количество проблем, возникающих при лечении детей с разными видами осложненной БК, что несомненно улучшает качество жизни данной категории пациентов. В то же время, анализ литературы показал, что особенности хирургической тактики лечения детей и подростков с БК рассмотрены недостаточно полно, весьма противоречивыми остаются вопросы влияния различных факторов на результаты хирургических вмешательств, а разработка дифференцированной тактики лечения данной тяжелой категории больных не проведена в достаточном объеме, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Выявление достоверных предикторов неблагоприятных исходов позволит изменить хирургическую стратегию в пред- и послеоперационном периоде, уменьшая риск ранних и поздних осложнений, а также вероятность рецидива заболевания, что в свою очередь улучшит результаты хирургического лечения детей с осложненными формами БК.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов включенных в исследование

В диссертационную работу включены результаты обследования, хирургического лечения и наблюдения 164 детей с болезнью Крона. Больные находились на этапном лечении в отделении хирургии №1 (колопроктология) РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ и отделении абдоминальной и неотложной хирургии МДГКБ ДЗМ в период с 01 сентября 1995 по 01 декабря 2019гг.

Материалом для выполнения данного исследования послужила созданная электронная база данных (регистр), включающая сведения о детях с БК получавших хирургическое лечение в двух стационарах г. Москвы в периоды с 1995 по 2019 гг. (период 24 года). Данное исследование представляло собой когортный ретроспективный анализ с проспективным заполнением базы данных с 2012 года. Данные о каждом пациенте были сформированы из анализа амбулаторных карт, историй болезни, протоколов операций, результатов гистологического исследования. Отдаленные результаты лечения больных с БК мониторированы при повторных госпитализациях в эти же стационары, а также по результатам анкетирования пациентов и запроса медицинской документации.

Критерии включения в исследование:

1. дети и подростки с диагностированной БК в возрасте от 9 месяцев до 17 лет,
2. пациенты с кишечными осложнениями БК (стриктурирующая и/или пенетрирующая форма),
3. пациенты с БК с перианальными поражениями,
4. пациенты с БК высокой степени активности и неэффективностью медикаментозной терапии,

5. пациенты с БК, перенесшие оперативные вмешательства на кишечнике и перианальной области.

Критерии исключения из исследования:

1. пациенты с болезнью Крона, поддающейся консервативному лечению,
2. пациенты с БК старше 18 лет,
3. отказ родителей или пациента с БК от хирургического лечения.

В зависимости от локализации и уровня поражения ЖКТ пациенты распределены на группы соответственно Парижской классификации болезни Крона у детей (таблица 1).

Кроме градаций классификации учитывали пол, возраст пациента при поступлении на хирургическое вмешательство, дефицит массы тела и отставание полового созревания, а также симптомы БК в дебюте, наличие внекишечных проявлений и клинической симптоматики перед операцией. У пациентов с ранним возрастом начала заболевания выделяли детей с очень ранним началом БК - с рождения до 6 лет.

Таблица 1 - Парижская классификация болезни Крона у детей

Критерии	Градация
Возраст дебюта БК	
До 16 лет	A1
до 10 лет	A1a
от 10 до 16 лет	A1b
От 17 до 40 лет	A2
Локализация поражения	
Дистальная треть подвздошной кишки с ограниченным поражением слепой кишки (терминальный илеит)	L1
Толстая кишка (изолированный колит)	L2
Дистальный отдел подвздошной кишки и толстая кишка	L3

(илеит и колит)	
Верхние отделы ЖКТ (ВО ЖКТ):	L4
<i>выше связки Трейца</i>	<i>L4a</i>
<i>ниже связки Трейца, но выше дистальной трети подвздошной кишки</i>	<i>L4b</i>
Сочетания локализаций	
Терминальный илеит + ВО ЖКТ	L1+L4
Изолированный колит + ВО ЖКТ	L2+L4
Илеоколит + ВО ЖКТ	L3+L4
ВО ЖКТ до дистальной трети подвздошной кишки	L4ab
Форма заболевания (фенотип, течение)	
Нестенозирующая и непенетрирующая (воспалительная)	B1
Стенозирующая (стриктурирующая)	B2
Пенетрирующая	B3
Сочетание стеноза и пенетрации	B2B3
Нарушения роста	
Нет нарушений роста	G0
Есть нарушения роста	G1
Перианальные поражения	
Сочетания с перианальными поражениями	p
<i>воспалительная форма</i>	<i>B1p</i>
<i>стенозирующая форма</i>	<i>B2p</i>
<i>пенетрирующая форма</i>	<i>B3p</i>
<i>сочетание стеноза и пенетрации</i>	<i>B2B3p</i>

Группа пациентов со стриктурирующей болезнью Крона.

В зависимости от локализации стриктуры и уровня поражения ЖКТ пациенты со стриктурирующей БК, тип В2, распределены на следующие подгруппы: 1) терминальный илеит, L1; 2) колит, L2, 3) илеоколит, L3, 4) поражение верхних отделов ЖКТ от связки Трейца до дистальной трети

подвздошной кишки, L4b. По протяженности поражения кишечника выделяли локализованную БК, с протяженностью поражения менее 30см и распространенную БК, при сумме всех пораженных участков тонкой кишки более 100см. Кроме того, учитывали наличие или отсутствие симптомов кишечной непроходимости.

Группа пациентов с болезнью Крона пенетрирующей со стриктурами.

В зависимости от основной локализации поражения ЖКТ, пациенты с пенетрирующей со стриктурами БК, фенотип В2В3, разделены на подгруппы: 1) терминальный илеит, L1; 2) колит, L2, 3) илеоколит, L3, 4) поражение верхних отделов ЖКТ от связки Трейца до дистальной трети подвздошной кишки, L4b. В эту группу включены пациенты только с абдоминальной формой В2В3 (с пенетрациями и стриктурами ЖКТ в брюшной полости), исключая перианальные поражения (параректальные свищи и абсцессы, стенозы ануса и прямой кишки - подробная классификация представлена в таблице 2). По протяженности поражения кишечника выделена только локализованная форма БК. Учитывали симптомы кишечной непроходимости и прикрытой перфорации кишечника (с образованием кишечных свищей, внутрибрюшных инфильтратов или абсцессов).

Группа пациентов с воспалительной рефрактерной болезнью Крона.

У пациентов с воспалительной (нестриктурирующей/непенетрирующей) формой БК, фенотип В1, в зависимости от локализации поражения выявлены три подгруппы: 1) терминальный илеит, L1; 2) колит, L2, 3) илеоколит, L3. Кроме уровня поражения кишечника отмечали наличие рецидивирующих кишечных кровотечений и рефрактерность к разным видам консервативной терапии.

Группа пациентов с болезнью Крона с перианальными поражениями.

Для проведения анализа результатов лечения пациентов с перианальными поражениями выделена отдельная группа больных с перианальной БК, сочетающаяся с разными фенотипами - В2р, В2В3р и В1р. Для характеристики перианальных проявлений использовали собственную рабочую классификацию с учетом детского возраста представленную в таблице 2.

Таблица 2 - Классификация перианальных поражений у детей с болезнью Крона

Варианты перианальных поражений, <i>p</i>	
А) БЕССВИЩЕВАЯ (НЕПЕНЕТРИРУЮЩАЯ) ФОРМА	
1 тип	Поражения перианальной кожи
	Анальные трещины
	Перианальные язвы
	Гипертрофированные анальные бахромки
2 тип	Поражения дистальной трети прямой кишки и анального канала
	Рубцовая стриктура кишки и анального канала (фибростеоз)
	Воспалительный стеноз прямой кишки и анального канала
Б) СВИЩЕВАЯ (ПЕНЕТРИРУЮЩАЯ) ФОРМА	
3 тип	Параректальные абсцессы
	Острый парапроктит (параректальный абсцесс)
	Хронический рецидивирующий парапроктит (наличие параректальных полостей)
4 тип	Параректальные свищи
	Простые параректальные свищи
	Сложные параректальные свищи
	Ректо-вестибулярные свищи (ректо-вагинальные свищи)

Пациенты имели одно или несколько типов перианальных поражений. Перианальные осложнения БК разделены на две основных группы - А) бессвищевую (непенетрирующую) форму, в которую включены поражения перианальной кожи и поражения прямой кишки с анальным каналом и Б) свищевую (пенетрирующую) форму, к которой отнесены параректальные абсцессы и свищи.

К перианальным поражениям кожи отнесены следующие изменения:

1) Анальная трещина - линейный дефект в пределах анодермы; в зависимости от активности заболевания может сочетаться с воспалением окружающей кожи (Рисунок 1) или быть без признаков воспаления, в стадии эпителизации (Рисунок 2).



Рисунок 1 - Вид перианальной области больного Л., 7 лет (и/б 987/12 РДКБ).

Определяются множественные анальные трещины с воспалением.



Рисунок 2 - Вид перианальной области больной А., 16 лет (и/б 307/11 РДКБ).

На 1 часу определяется анальная трещина с эпителизацией дефекта.

2) Периаанальная язва - дефект полигональной формы, глубже уровня анодермы, с вовлечением кожи и подкожно-жировой клетчатки промежности, с формированием подкожных "карманообразных" полостей (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Вид периаанальной области пациента Б., 2 лет (и/б 73015/18 МДГКБ). Определяются две периаанальные язвы на 12 и 6 час.; с частичной эпителизацией дна язвы на 12 часах, с наложениями фибрина на дне язвы на 6 час.

3) Гипертрофированные анальные бахромки - небольшие кожные складки вокруг ануса (гипертрофия периаанальной кожи); представлены двумя вариантами - кожные складки болезненные, с гиперемией, плотные, отечные, обусловлены воспалением с лимфатическим застоем (т.н. набухшие бахромки, "swollen skin tag") (Рисунок 4А) и гипертрофированные бахромки мягкие, тонкие, безболезненные (по типу слоновьих ушей, "elephant ear tag"), как исход периаанального тромбоза или ограничивающие хроническую анальную трещину (т.н. "сторожевой анальный бугорок") (Рисунок 4Б).

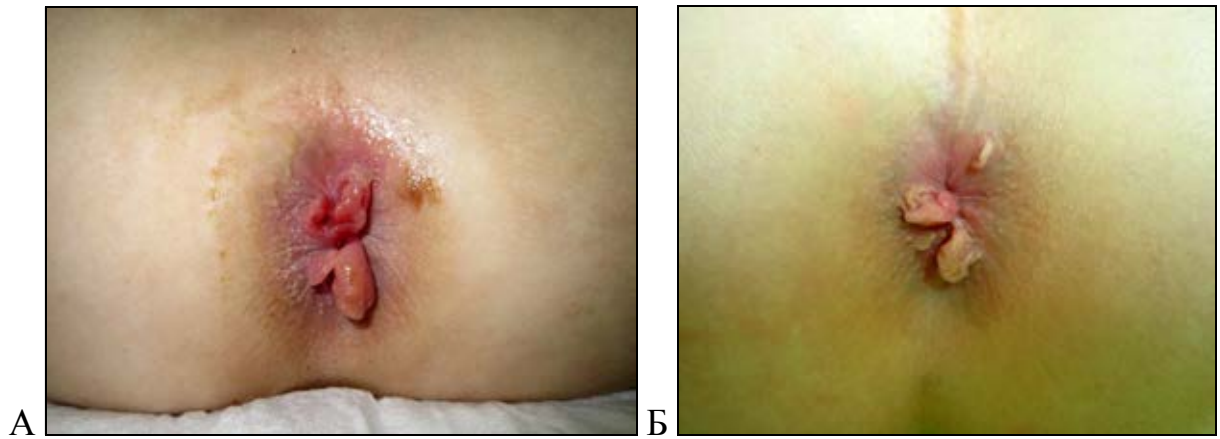


Рисунок 4 - Вид перианальной области больного Ш., 13 лет (и/б 16803/11, 11684/12 РДКБ). А - определяются гипертрофированные анальные бахромки с воспалением. Б - Вид области ануса у того же пациента через 6 месяцев (на фоне проведения консервативной терапии), определяются гипертрофированные анальные бахромки без воспаления.

Ко второму типу бессвищевых поражений прямой кишки и анального канала относятся воспалительные стенозы и рубцовые стриктуры (фибростеноз) дистальной трети заднепроходного отверстия и прямой кишки (Рисунок 5).

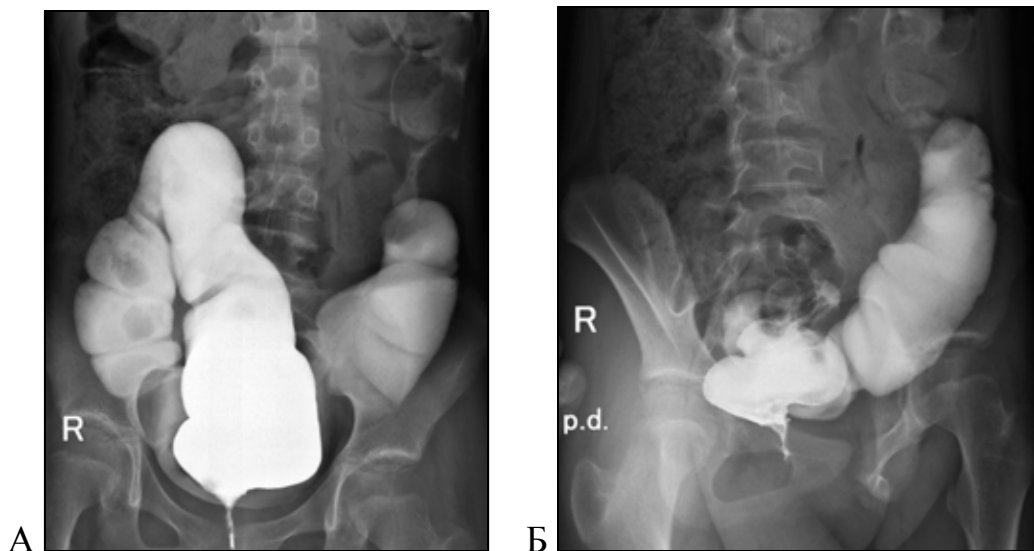


Рисунок 5 - Ирригограммы больной В., 14 лет (и/б 35194/17 МДГКБ). А - Тугое наполнение толстой кишки бариевой взвесью. Б - Снимок после дефекации. Определяется стриктура дистальной трети прямой кишки с супрастенотическим расширением.

Свищевая перианальная БК представлена параректальными абсцессами и свищами. Параректальные абсцессы проявляются в виде острых (Рисунок 6) и хронических рецидивирующих поражений (Рисунок 7).



Рисунок 6 - Вид перианальной области пациента К., 13 лет (и/б 7975/13 РДКБ). На 11-ти часах определяется параректальный инфильтрат (острый парапроктит).



Рисунок 7 - Вид перианальной области больного Е., 15 лет (и/б 8913/2015 МДГКБ). Признаки обострения хронического парапроктита - на 11 часах визуализируется параректальный инфильтрат в стадии абсцедирования, через анальное отверстие выделяется гноевидное отделяемое из второй параректальной полости.

К простым параректальным свищам относятся низкие свищи, с одним наружным отверстием, прямым ходом, без воспаления в параректальной клетчатке и прямой кишке (Рисунок 8).



Рисунок 8 - Внешний вид перианальной области больной Т., 14 лет (и/б 2515/08 РДКБ). На 3-х часах визуализируется наружное отверстие простого параректального свища.

Сложные свищи располагаются высоко (относительно наружного анального сфинктера), имеют разветвленный и искривленный ход и/или несколько наружных свищевых отверстий (Рисунок 9), сочетаются со стенозом ануса и/или проктосигмоидитом, а также с параректальными абсцессами и полостями (Рисунок 10).

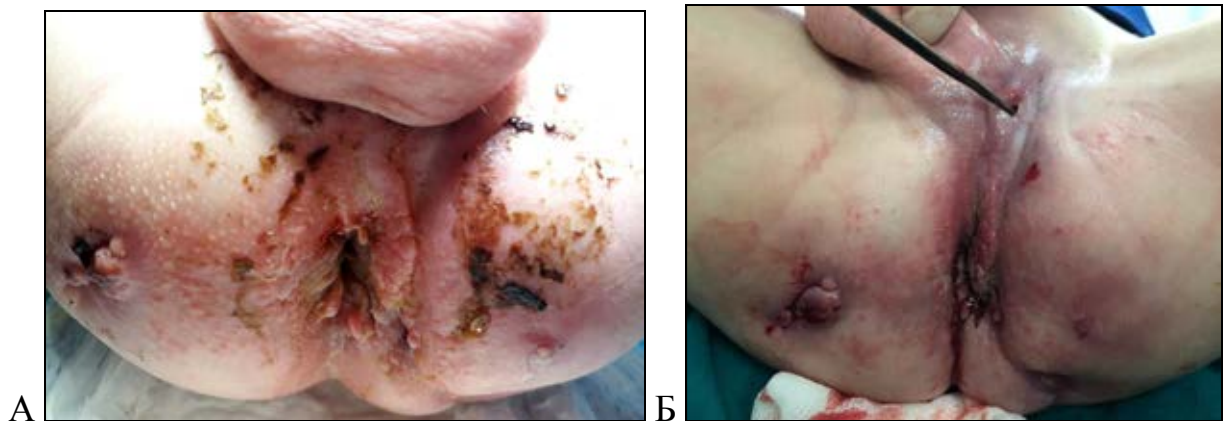


Рисунок 9 - Вид промежности пациента М., 10 лет (и/б 19830/19 РДКБ).
А - Осмотр при поступлении; Б - Осмотр под наркозом с ревизией свищей.

Определяются множественные наружные свищевые отверстия сложных параректальных свищей.

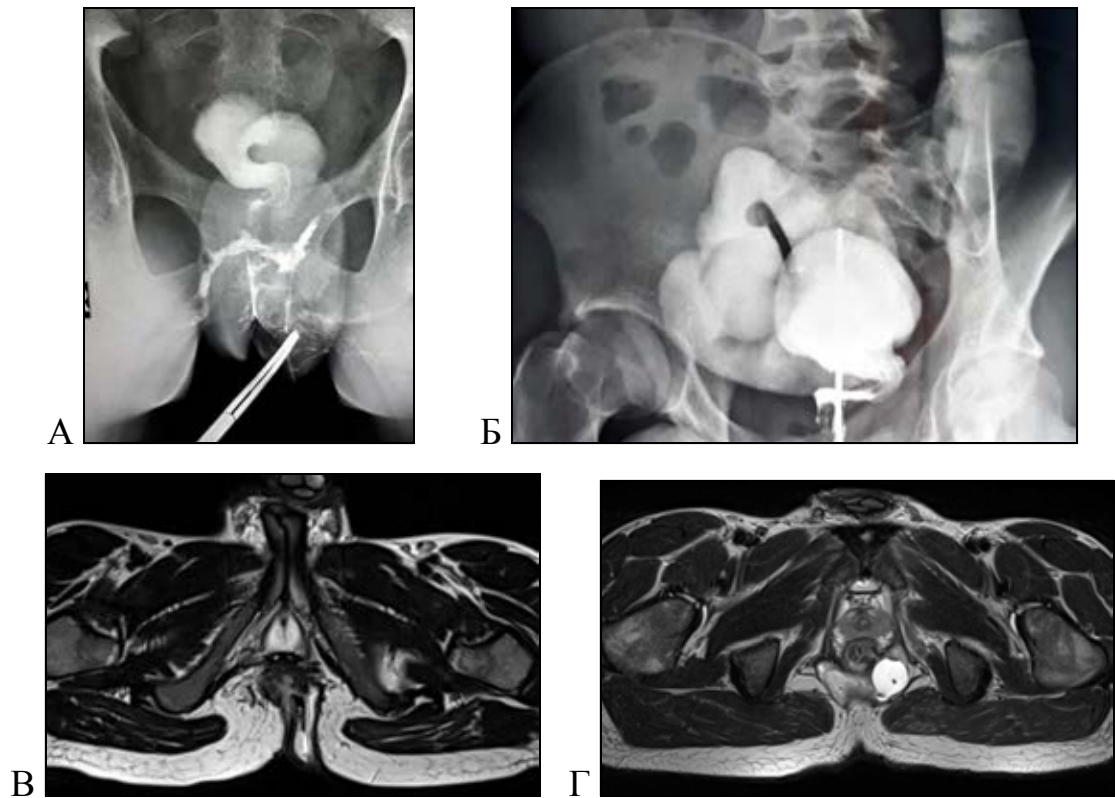


Рисунок 10 - Фотодокументы пациента Г., 17 лет (и/б 108771/18 МДГКБ).
А, Б - Фистулограммы; В, Г - МР-томограммы. Определяется сложный
параректальный подковообразный свищ с параректальной полостью слева.

Ректо-вестибулярные свищи отнесены в отдельную категорию, являются разновидностью сложных свищей (Рисунок 11).

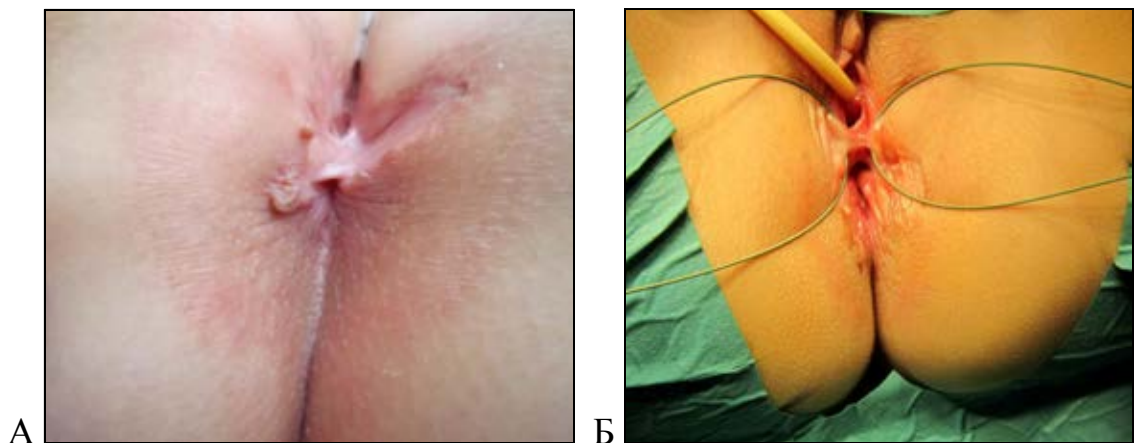


Рисунок 11 - Вид перианальной области больной Б., 9 лет (и/б 2560/12 РДКБ).
А - Осмотр при поступлении, определяется рубцовая деформация передней
спайки промежности и точечные ходы в преддверии влагалища. Б - Осмотр под
наркозом, дренажи установлены в два ректо-вестибулярных свища.

Оценку активности БК проводили с использованием Педиатрического Индекса активности БК (Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI), критерии и количество баллов представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Педиатрический индекс активности болезни Крона, PCDAI

Критерии	Наличие	баллы
Боли в животе	Нет	0
	Малой интенсивности	5
	Сильной интенсивности	10
Стул, частота, консистенция	0-1 раз в день, жидкий, без примеси крови	0
	2-5 раз в день, с небольшой примесью крови	5
	Более 6 раз в день	10
Самочувствие, активность	Нет ограничения активности	0
	Умеренное ограничение активности	5
	Значительное ограничение активности	10
Масса тела	Нет снижения массы тела	0
	Снижение массы тела на 1-9%	5
	Снижение массы тела более 10%	10
Рост	Ниже одного центиля	0
	От 1 до 2 центилей	5
	Ниже двух центилей	10
Болезненность (чувствительность) живота	Нет болезненности, нет инфильтрата	0
	Болезненность либо пальпируемый инфильтрат без напряженности	5
	Выраженная болезненность	10

Параректальные проявления	Нет	0
	Активная фистула, болезненность, абсцесс	10
Внекишечные проявления	Нет	0
	Одно	5
	Более двух	10
Гематокрит у детей до 10 лет	>33%	0
	28-32%	2,5
	<28%	5
Гематокрит (девочки 11-18 лет)	>34%	0
	29-34%	2,5
	<29%	5
Гематокрит (мальчики 11-14 лет)	>35%	0
	30-34%	2,5
	<30%	5
Гематокрит (мальчики 15-18 лет)	>37%	0
	32-36%	2,5
	<32%	5
СОЭ (мм/час)	<20	0
	20-50	2,5
	>50	5
Альбумин (г/дл)	>3.5	0
	3.1-3.4	5
	<3.0	10
Интерпретация PCDAI		
Менее 10 баллов	отсутствие активности (ремиссия)	
От 11 до 30 баллов	легкая или среднетяжелая форма	
От 30 до 100 баллов	тяжелая форма	

2.2 Методы исследования

Всем пациентам с БК перед хирургическим вмешательством проводили обследование в стационаре, включавшее клинический осмотр, обследование с использованием лабораторной диагностики, инструментальных и морфологических методов исследования, в соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи детям при болезни Крона, утвержденного Приказом Минздрава России от 07.11.2012 N 646н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при болезни Крона (регионарном энтерите)" (Зарегистрировано в Минюсте России 29.12.2012 N 26481). Помимо этого учитывали данные выписок из историй болезни и протоколов хирургических операций из стационаров, где проводились первичные оперативные вмешательства. Для анализа результатов хирургического лечения пациентов проводили контрольное лабораторное и инструментальное обследование, оценивали результаты катамнестического анкетирования и выполняли статистическую обработку данных.

2.2.1 Клинические методы исследования

Осмотр больного проводили по классической схеме:

Жалобы. Уточняли наличие и характер болей в животе и промежности, наличие симптомов кишечной непроходимости, признаков интоксикации, наличие функционирующих свищей и патологических примесей в кишечном отделяемом.

При **сборе анамнеза жизни и заболевания** особое внимание обращали на возраст дебюта болезни, сроки верификации диагноза и признаки осложненного течения БК, перенесенные оперативные вмешательства, сроки от первых

симптомов до первой операции, указания на перенесенную аппендэктомию, объем консервативной терапии БК в дооперационном периоде.

При **клиническом осмотре** выявляли задержку физического развития - наличие дефицита массы тела (с определением индекса массы тела, ИМТ) и задержки роста в центильных интервалах, отставание в половом развитии (Рисунок 12); оценивали симптомы хронической интоксикации и кишечной непроходимости, наличие внекишечных поражений (Рисунок 13), наружных кишечных свищей и пальпируемого внутрибрюшного инфильтрата.

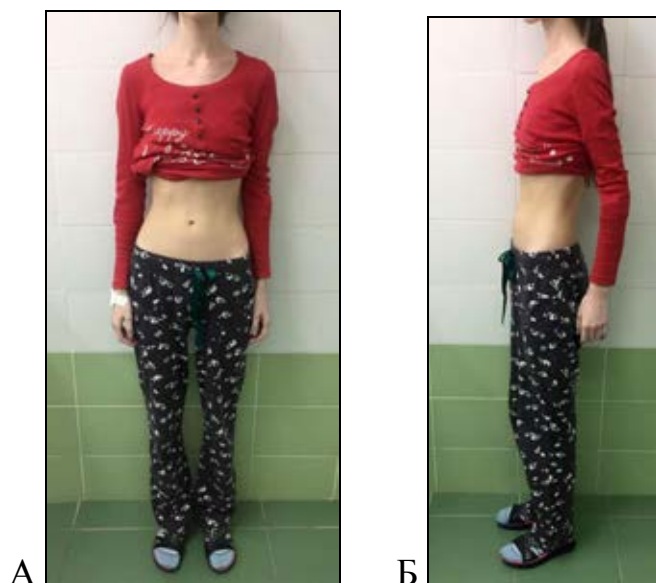


Рисунок 12 - А, Б - Внешний вид больной С., 17 лет (и/б 155669/18 МДГКБ).
Определяется выраженный дефицит массы тела и задержка физического развития.



Рисунок 13 - Вид передней поверхности обеих голеней больной Д., 17 лет (и/б 45692/18 МДГКБ). Определяются симптомы узловой эритемы (внекишечные проявления болезни Крона).

При **осмотре промежности** обращали внимание на кожные перианальные поражения, наличие свищевых отверстий и рубцовых деформаций промежности после перенесенных операций (Рисунок 14).



Рисунок 14 - Внешний вид перианальной области больного А., 17 лет (и/б 2710/14 РДКБ). Определяются рубцовая деформация промежности.

При ректальном пальцевом исследовании определяли стеноз анального канала и дистальной трети прямой кишки, наличие параректальных инфильтратов. В случае выявления воспалительных изменений в параректальной клетчатке и выраженной болезненности дальнейшее обследование промежности проводили под наркозом (Рисунок 15).



Рисунок 15 - Вид перианальной области больного В., 15 лет (и/б 9296/09 РДКБ). Визуализируются множественные наружные свищевые отверстия, гипертрофированные анальные бахромки с воспалением перианальной кожи.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Стандартные лабораторные методы.

При включении в исследование и на этапах хирургического лечения всем пациентам выполняли исследование основных показателей клинического и биохимического анализов крови по стандартным методикам, принятым в стационаре. По данным клинического анализа крови оценивали уровень лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, изменения СОЭ, показатели гематокрита, гемоглобина, уровня тромбоцитов. Регистрировали тяжелую анемию при снижении гемоглобина ниже 80г/л и анемию средней степени тяжести при уровне гемоглобина 81-100 г/л. При оценке биохимического анализа крови особое внимание уделяли концентрации общего белка и альбумина, уровню сывороточного железа и С-реактивного белка. Референтные значения при низкой концентрации альбумина разделяли на умеренную гипоальбуминемию при уровне 31-40г/л и на тяжелую - при уровне альбумина 30г/л и ниже.

Иммунологические методы.

Выявление патогномоничных антител к сахаромикетам, ассоциированных с БК (ASCA), и антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), а также скрининг-тесты (ENA-screen, anti-DNA-screen) проводили пациентам при постановке диагноза в отделениях гастроэнтерологии. На этапе дифференциальной диагностики определяли уровень иммуноглобулинов класса G (IgG) и класса M (IgM).

Определение уровня фекального кальпротектина (ФК) проводили на этапах постановки диагноза, перед хирургическим вмешательством и при контрольных обследованиях после операции. Повышение концентрации ФК учитывали при значениях 100 мкг/г и выше, значительное повышение ФК отмечали при уровне выше 250 мкг/г.

Генетические методы исследования.

Экзомное секвенирование генома выполняли у детей с очень ранним началом заболевания, до 6 лет, и подозрением на моногенный характер болезни Крона при проведении дифференциального диагноза. Исследования проводили в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова" г.Москвы.

2.2.3 Инструментальные исследования

Пациентам проводили ультразвуковые, эндоскопические, лучевые, магнитно-резонансные исследования, а также использовали специальные методы, такие как ректальное пальцевое исследование и осмотр промежности под аппаратно-масочным наркозом (АМН).

Ультразвуковые методы исследования.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, малого таза и мягких тканей промежности проводили пациентам при постановке диагноза и на этапах лечения до и после операции. Исследования выполняли по общепринятым методикам, оценивали наличие или отсутствие структурно-анатомических изменений желудочно-кишечного тракта и параректальной клетчатки, выявляли внутрибрюшные и параректальные инфильтраты и абсцессы, кишечные и параректальные свищи, стриктуры кишки. При проведении УЗИ кишечника выявляли локализацию воспалительного процесса, обращали внимание на толщину кишечной стенки, ее структуру и распределение слоев в стенке кишки, наличие васкуляризации кишечной стенки и глубоких язв с трансмуральным распространением, измеряли поперечник тонкой и толстой кишки в различных отделах, определяя наличие сужения или расширения просвета кишки (Рисунок 16), наличие или отсутствие гаустр толстой кишки, оценивали размеры внутрибрюшного инфильтрата (Рисунок 17).

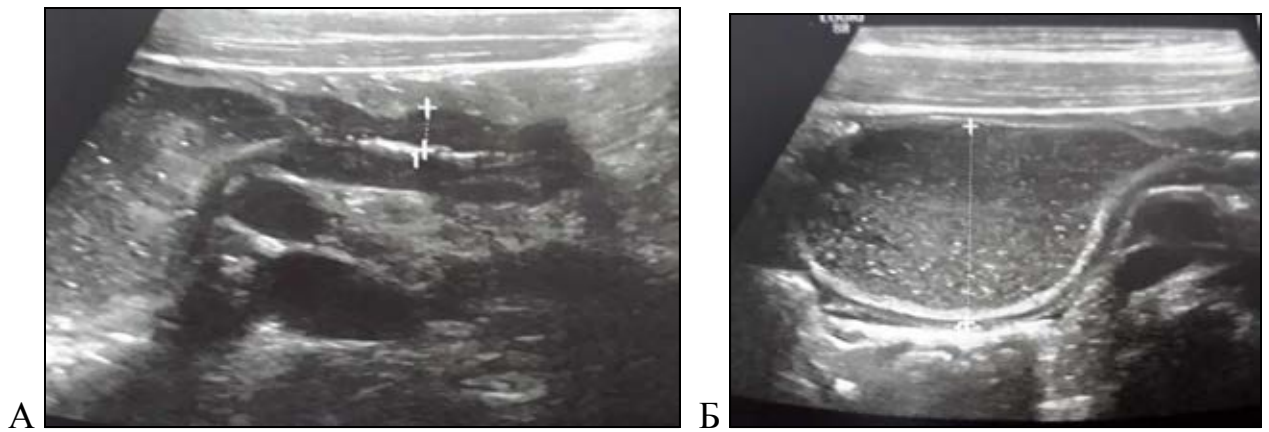


Рисунок 16 - Ультрасонограммы пациента В., 15 лет (и/б 80673/18 МДГКБ).

А - Визуализируется стриктура тонкой кишки (маркирована утолщенная кишечная стенка). Б - Супрастенотическое расширение просвета тонкой кишки (маркирован расширенный просвет кишки).

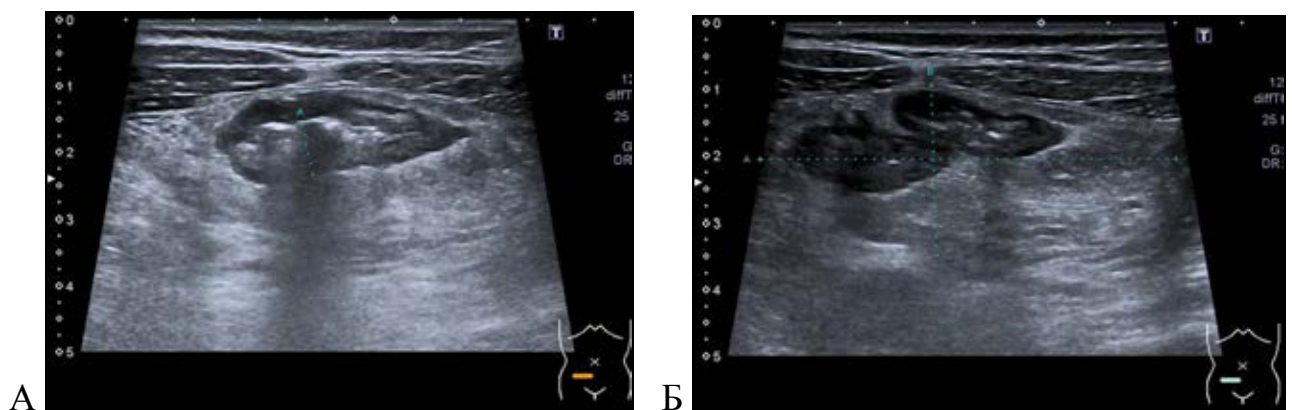


Рисунок 17 - Ультрасонограммы больной Б., 17 лет (и/б 28163/15 МДГКБ).

А - Визуализируется стриктура тонкой кишки (маркирована утолщенная кишечная стенка). Б - Внутривентриальный инфильтрат: конгломерат кишечных петель с утолщенной брыжейкой и сальником (размечен размер инфильтрата).

Эндоскопические исследования.

Эндоскопические методы исследования включали эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), илеоколоноскопию (ИКС), ректороманоскопию (РРС), а также видеокапсульное исследование тонкой кишки. Исследования проводили при постановке диагноза, до операции и на этапах хирургического лечения.

ЭГДС проводили как без анестезии, так и под АМН, в ходе исследования оценивали состояние слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с выявлением возможных эрозивно-язвенных поражений и проведением биопсии слизистой оболочки из пораженных участков.

РРС также проводили как без анестезии, так и под АМН, при исследовании выявляли наличие или отсутствие перианальных поражений, сужений просвета прямой и сигмовидной кишки (Рисунок 18), оценивали состояние слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки с выявлением эрозивно-язвенного поражения и выполняли биопсию слизистой оболочки прямой и сигмовидной кишки.



Рисунок 18 - Эндофотография (данные ректоскопии) пациента М., 15 лет (и/б 50509/17 МДГКБ). Эндоскопическая картина стриктуры прямой кишки.

Илеоколоноскопию у детей и подростков проводили под АМН со стандартной подготовкой к исследованию (по протоколам принятым в клинической практике), при исследовании оценивали состояние слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки, зоны илеоцекального перехода и слизистой толстой кишки, выявляли зоны сужения просвета или внутренние свищевые отверстия (Рисунок 19), оценивали выраженность патологических изменений слизистой оболочки - эрозивно-язвенного процесса

(Рисунок 20) или наличие распространенного псевдополипоза (Рисунок 21). Проводили поэтажную биопсию слизистой оболочки из всех осмотренных отделов - подвздошной, слепой, восходящей, поперечно-ободочной, нисходящей, сигмовидной и прямой кишки.



Рисунок 19 -Эндофотография (данные колоноскопии) пациента Г., 10 лет (и/б 43891/15 МДГКБ). Эндоскопическая картина внутреннего свищевого отверстия тонко-толстокишечного свища (с жидким кишечным отделяемым).

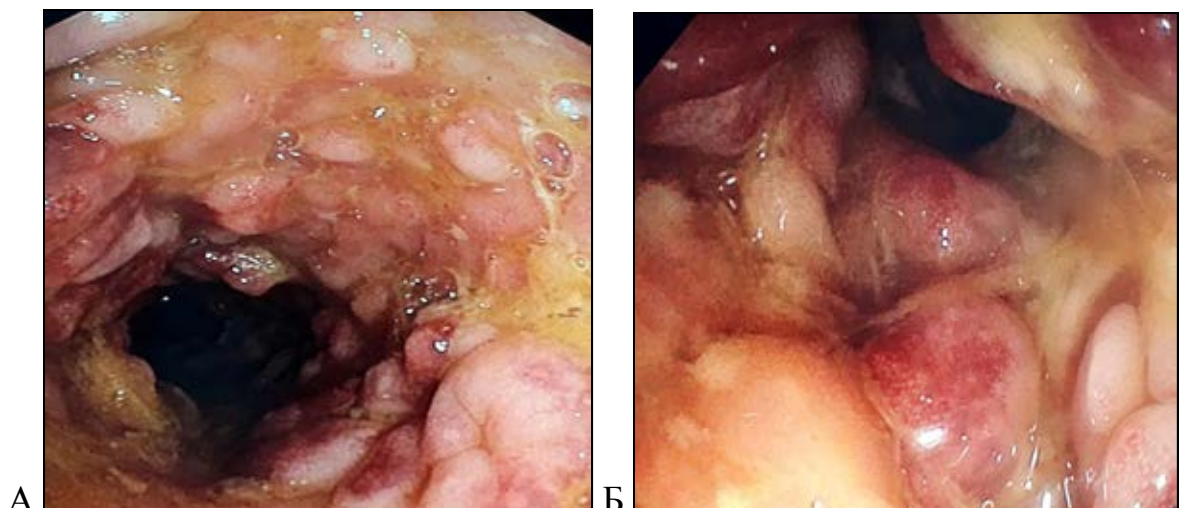


Рисунок 20 - Эндофотографии (данные илеоколоноскопии) больной Б., 12 лет (и/б 56427/18 МДГКБ). А - подвздошная кишка, Б - толстая кишка. Визуализируются множественные язвы, вид "булыжной мостовой".

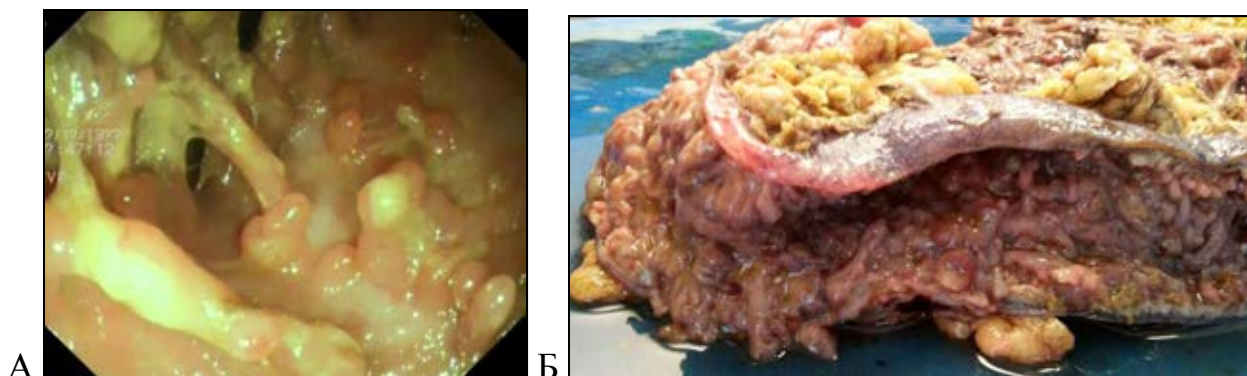


Рисунок 21 - Фотодокументы больной К., 17 лет (и/б 53399/15 МДГКБ).

А - Эндофотография (данные илеоколоноскопии); Б - Фото макропрепарата (резецированная толстая кишка). Визуализируется слизистая толстой кишки с множественными псевдополипозными разрастаниями.

Видеокапсульное исследование проводили пациентам с целью дифференциальной диагностики и уточнения локализации поражения в тонкой кишке. Исследовали состояние слизистой оболочки кишечника на всем протяжении с выявлением патологических изменений в виде эрозий, язв, наложений фибрина, наличия псевдополипов, определяли интервал времени прохождения эндовидеокапсулы по различным отделам ЖКТ, выявляли непроходимые стриктуры кишечника - при ретенции (задержке) капсулы в просвете кишечника.

Лучевые методы диагностики.

Для уточнения локализации поражения кишечника пациентам проводили рентгенологические исследования по общепринятым методикам: 1) рентгеноскопию и рентгенографию ЖКТ с пассажем сульфата бария с прицельным досмотром илеоцекальной области и отсроченными обзорными снимками (Рисунок 22), 2) ирригографию водорастворимыми контрастными препаратами (Рисунок 23) или сульфатом бария (Рисунок 24), 3) фистулографию водорастворимыми контрастными препаратами - при наличии кишечных или параректальных свищей (Рисунок 25), 4) компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости с пероральным и внутривенным контрастированием (Рисунок 26).



Рисунок 22 - Рентгенограмма пациента Д., 12 лет (и/б 299/01 РДКБ).
Визуализируется илеоцекальная стриктура с поражением терминального отдела подвздошной кишки, слепой и восходящего отдела ободочной кишки.



Рисунок 23 - Ирригограмма пациента И., 12 лет (и/б 2201/12 РДКБ).
Визуализируется протяженная стриктура ободочной кишки.

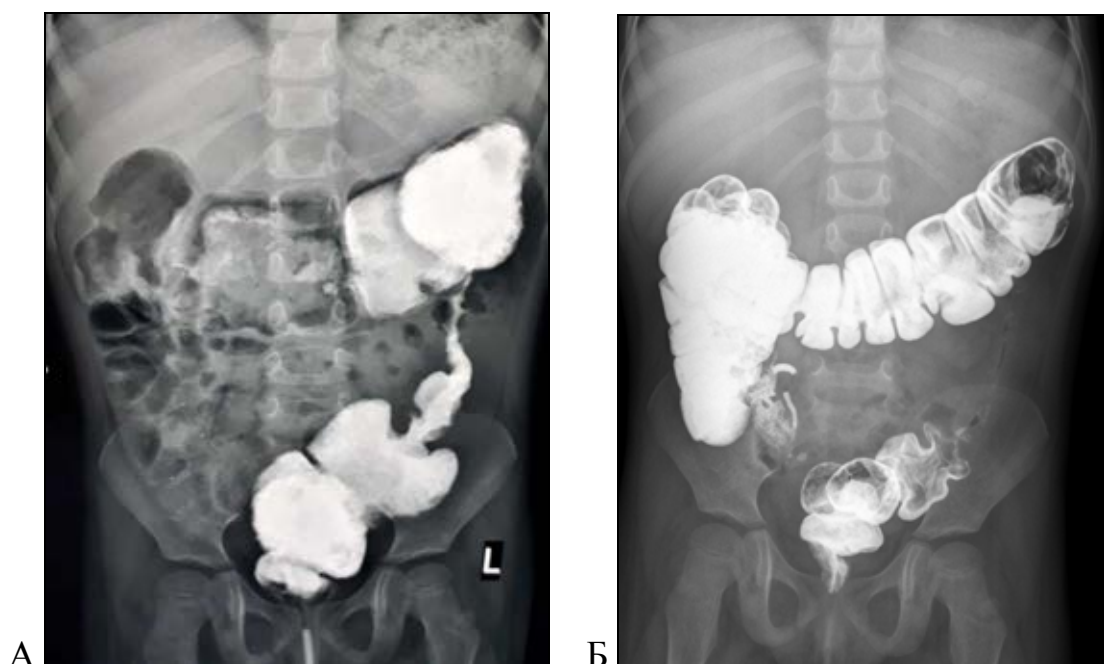


Рисунок 24 - Ирригограммы больной Д., 4 лет (и/б 118939/18 МДГКБ).

А - тугое наполнение бариевой взвесью, Б - после дефекации.

Визуализируется локальная стриктура нисходящего отдела ободочной кишки.



Рисунок 25 - Фистулограмма больного В., 15 лет (и/б 9296/09 РДКБ).

Визуализируются множественные параректальные свищевые ходы и контраст в прямой кишке.

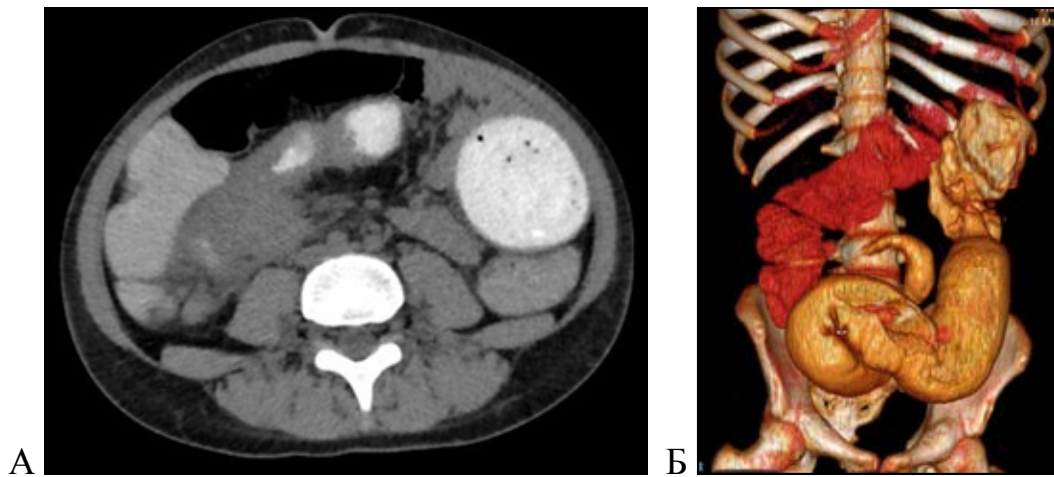


Рисунок 26 - Компьютерная томограмма (А) и реконструированная КТ-грамма (Б) пациента Г., 14 лет (и/б 5021/19 РДКБ). Определяется стриктура и супрастенотическое расширение подвздошной кишки.

По результатам исследований оценивали наличие или отсутствие структурно-анатомических изменений ЖКТ и параректальной клетчатки, выявляли стриктуры кишки и рентген-признаки внутрибрюшных и параректальных инфильтратов и абсцессов, визуализировали кишечные (Рисунок 27) и параректальные свищи. Выраженность стенозирования кишки определяли как тяжелую (или значительную) при сужении просвета больше 70%. Супрастенотическое расширение тонкой кишки регистрировали при увеличении просвета до 35мм и более, толстой кишки – на два диаметра толстой кишки и более.



Рисунок 27 - Ирригограммы больного А., 16 лет (и/б 5535/19 РДКБ). А - тугое наполнение бариевой взвесью, Б - после дефекации. Визуализируются локальная стриктура дистальной трети сигмовидной кишки и кишечные свищи (затек контраста за пределы просвета кишки).

Магнитно-резонансная томография.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза и магнитно-резонансную энтерографию (МРЭ) проводили при постановке диагноза, и на этапах до и после хирургического лечения. Исследования выполняли по протоколам, принятым в клинической практике.

По данным МРТ органов малого таза оценивали состояние стенки прямой кишки и параректальной клетчатки, выявляли наличие или отсутствие параректальных свищей и полостей, стриктур анального канала и прямой кишки, наличие свободной жидкости и инфильтратов в полости малого таза (Рисунок 28).

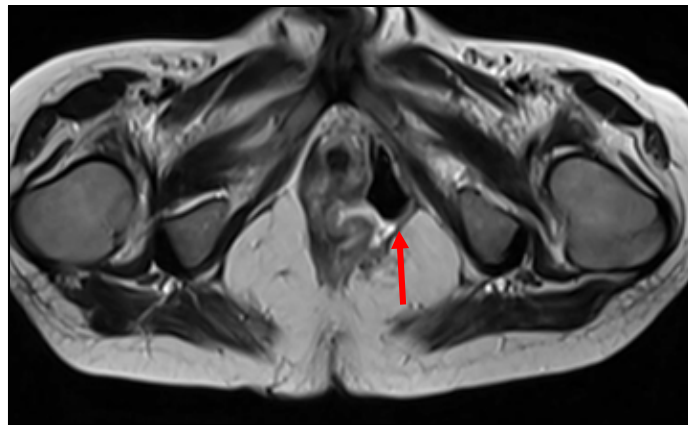


Рисунок 28 - МР-томограмма малого таза больного З., 17 лет (и/б 122922/18 МДГКБ). Визуализируется свищевой ход и полость (указаны стрелкой).

МРЭ выполняли с внутривенным и пероральным контрастированием кишечника для дифференциальной диагностики воспаления и фиброза в области кишечных стенозов (Рисунок 29), выявляли наличие или отсутствие кишечных свищей, внутрибрюшных инфильтратов и абсцессов, визуализировали утолщение сосудов брыжейки кишки в виде линейных тяжей, т.н. "симптом гребёнки".



Рисунок 29 - МР-энтерограмма больной Б., 13 лет (и/б 21808/19 РДКБ).
Определяется илеоцекальная стриктура и супрастенотическое расширение терминального отдела подвздошной кишки.

По данным МРЭ степень стеноза кишки определяли как тяжелую – при сужении просвета больше 70%; утолщение стенки кишки определяли при ее толщине 4мм и более; наличие супрастенотического расширения тонкой кишки определяли при увеличении просвета более 35мм (Рисунок 30).

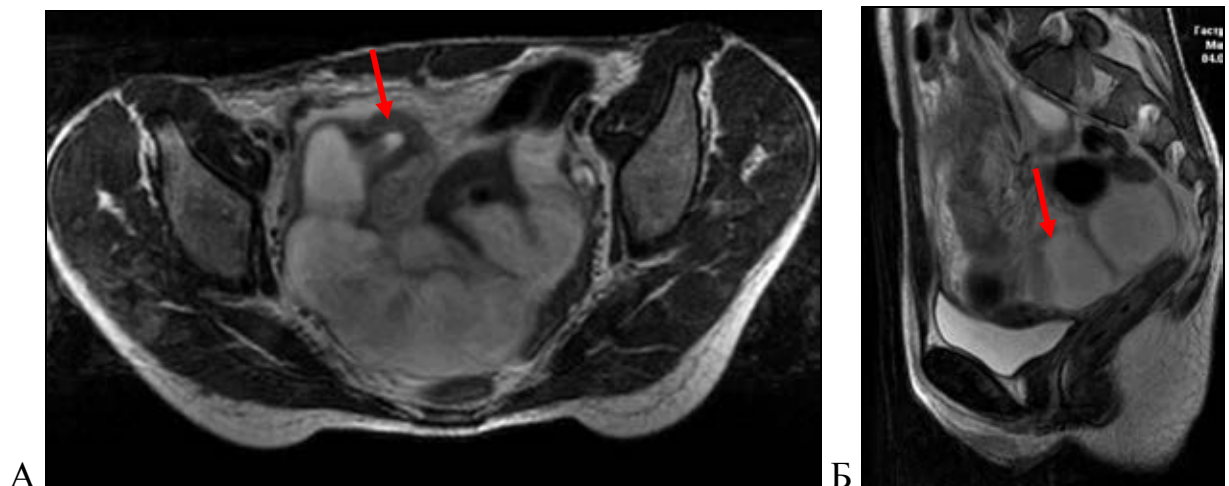


Рисунок 30 - МР-энтерограммы больной М., 15 лет (и/б 4909/13 РДКБ).
А - Определяется участок стриктуры тонкой кишки (указан стрелкой). Б - Супрастенотически расширенный терминальный отдел подвздошной кишки (указан стрелкой).

Специальные методы исследования (ректальное пальцевое исследование и осмотр промежности под АМН).

Пациентам с перианальными поражениями с воспалительными изменениями и/или выраженной болезненностью в области заднего прохода, выявленными при клиническом осмотре, проводили осмотр промежности с анестезиологическим обеспечением. При осмотре оценивали перианальные проявления БК по рабочей классификации (представленной выше), регистрировали изолированное поражение или сочетание нескольких вариантов у одного пациента.

При выявлении параректальных абсцессов проводили вскрытие и дренирование гнойных очагов, при обнаружении параректальных свищей выполняли процедуру лигатурного дренирования (Рисунок 31).

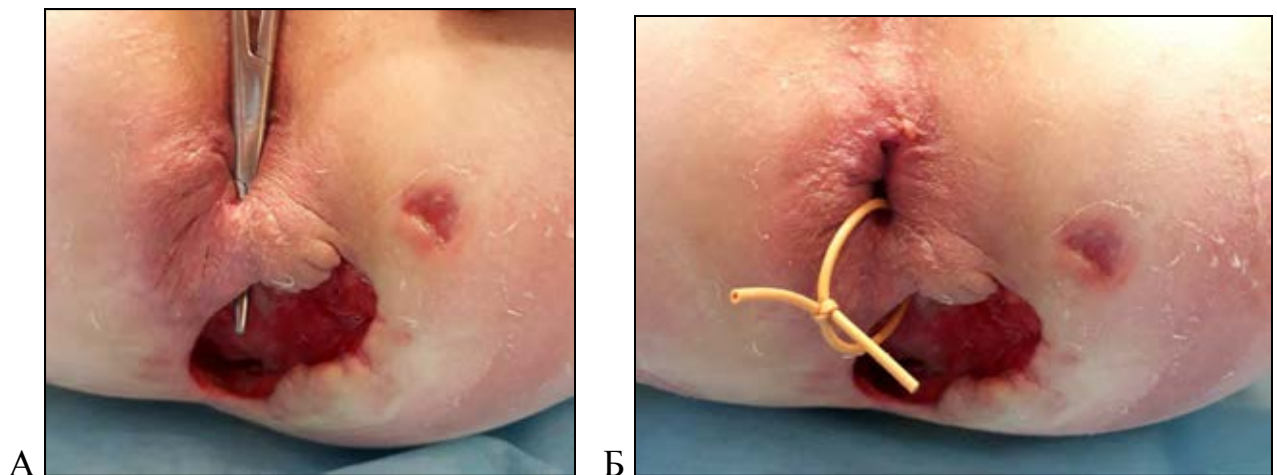


Рисунок 31 - Внешний вид промежности больной Х., 16 лет (и/б 517/19 РДКБ). А - Ревизия сложного параректального свища (при осмотре под наркозом хирургический зажим проведен из анального канала в параректальную рану).

Б - Силиконовый дренаж установлен в свищевой ход, завязан в виде кольца.

2.2.4 Морфологические методы исследования

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, полученные при эндоскопических исследованиях, проводили на

этапах постановки диагноза, перед хирургическим лечением. Оценивали архитектуру слизистой оболочки кишки (наличие эрозий и язв, псевдополипов), крипт (определение острых деструктивных изменений в виде крипт-абсцессов) (Рисунок 32), проводили качественную оценку клеточного состава (распределение воспалительной инфильтрации, присутствие гистиоцитов, наличие или отсутствие признаков фиброза и эпителиоидно-клеточных гранул (Рисунок 33). Также выполняли морфологическое исследование после операций с изучением резецированного отдела кишечника и иссеченного свищевого хода.

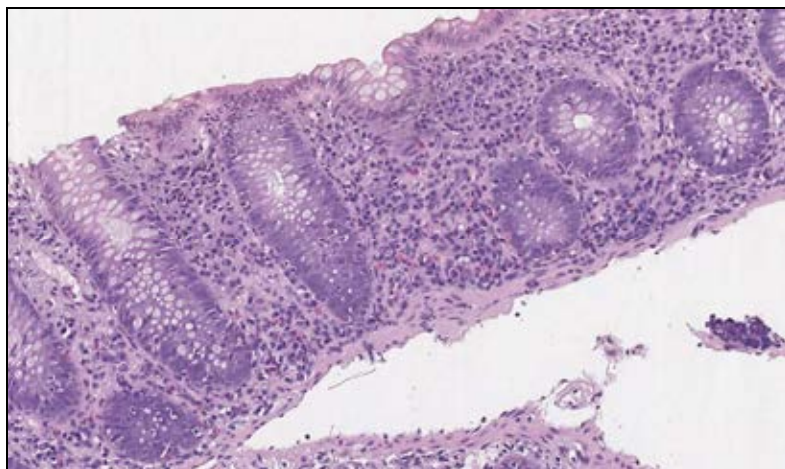


Рисунок 32 - Микрофотография гистологического препарата слизистой оболочки толстой кишки, криптит, базальный плазмацитоз (пациент Б., 13 лет, и/б 4703/17 РДКБ; окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200х).

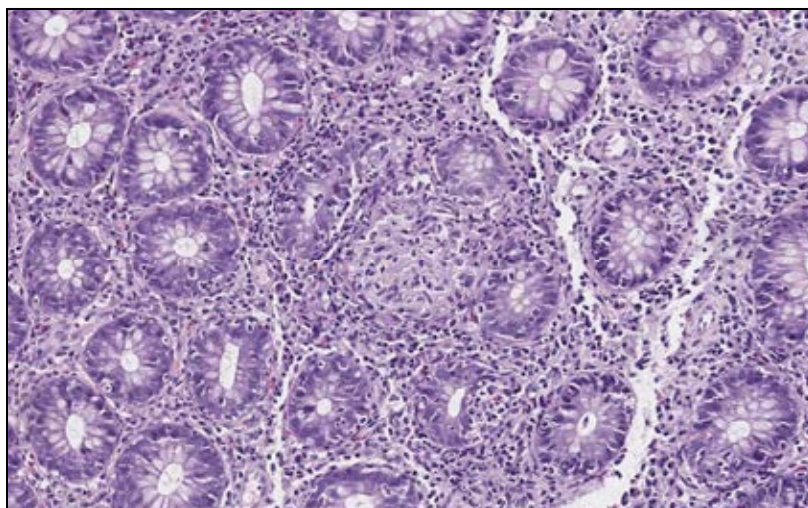


Рисунок 33 - Микрофотография гистологического препарата слизистой оболочки толстой кишки, эпителиоидно-клеточная гранулёма (пациент Б., 13 лет, и/б 4703/17 РДКБ; окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200х).

2.2.5 Катamnестические исследования

Анализ результатов хирургического лечения БК проводили в раннем периоде (30 дней после оперативного вмешательства) и в отдаленном послеоперационном периоде. Для оценки тяжести ранних послеоперационных осложнений у пациентов использовали шкалу Клавье-Диндо (таблица 4).

Таблица 4 - Классификация послеоперационных осложнений по Клавье-Диндо

Степень	Определение
Степень I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических и радиологических вмешательств. Допустимыми терапевтическими режимами являются: противорвотные препараты, антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты и физиопроцедуры. Эта степень также включает раневую инфекцию, купированную.
Степень II	Требуется применение препаратов помимо перечисленных для I степени осложнений. Включены также гемотрансфузии и полное парентеральное питание.
Степень III	Необходимы хирургические, эндоскопические или радиологические вмешательства.
IIIa	Вмешательства без общей анестезии.
IIIb	Вмешательства под общей анестезией.
Степень IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)*, требующие интенсивного лечения в реанимационном отделении.
IVa	Дисфункция одного органа (включая необходимость диализа).

IVb	Полиорганная недостаточность.
Степень V	Смерть больного.
Индекс "d"	Если больной страдает от осложнения на момент выписки, то индекс "d" (disability - нарушение функции) добавляется к соответствующей степени осложнения. Этот символ указывает на необходимость наблюдения для полной оценки осложнения.
*кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, но исключая преходящие нарушения мозгового кровообращения.	

Для анализа результатов хирургического лечения пациентов в отдаленном периоде проводили контрольные лабораторные и инструментальные исследования в отделениях хирургии или гастроэнтерологии в течение года после операции, с оценкой клинико-лабораторно-эндоскопической ремиссии, прибавки роста-весовых показателей, полового созревания у подростков (появления вторичных половых признаков).

Для анализа результатов в отсроченном катамнезе проводили сбор информации у пациентов, в том числе достигших совершеннолетия и перешедших во взрослую сеть, с помощью заполнения анкеты-опросника (таблица 5) и запроса медицинской документации из других лечебных учреждений.

Таблица 5 - Анкета-опросник для исследования катамнеза у пациентов с болезнью Крона

Вопросы	Значения (подчеркнуть или внести данные)
1. Данные на момент заполнения анкеты	Рост, см
	Вес, кг
2. Какое лечение болезни Крона	Стероидные гормоны: Преднизолон/

проводилось ранее (до операции)	Будесонид
	5-АСК: Сульфасалазин/ Месалазин
	Иммуносупрессоры: Азатиоприн/ Метотрексат/ 6-Меркаптопурин
	Биологическая терапия: Инфликсимаб/ Адалимумаб
	Другое лечение (указать)
3. Какое лечение проводится в настоящее время	Стероидные гормоны: Преднизолон/ Будесонид
	5-АСК: Сульфасалазин/ Месалазин
	Иммуносупрессоры: Азатиоприн/ Метотрексат/ 6-Меркаптопурин
	Биологическая терапия: Инфликсимаб/ Адалимумаб/ Ведолизумаб/ Устекинумаб
	Другое лечение (указать)
4. Возникал ли рецидив болезни Крона	НЕТ / ДА
	Если ДА, в каком году?
	Вариант рецидива: Стриктура кишки/ Перфорация кишки/ Кишечные свищи/ Параректальные свищи/ другое
5. Если проводились операции после 18-летия, укажите какие и в каком году	НЕТ / ДА
	Если ДА, в каком году?
	Вариант операций: Резекция кишки/ Наложение стомы/ Закрытие стомы/ Стриктуропластика/ Хирургическое лечение параректальных свищей
	Другое лечение (указать)
6. Осложнения терапии болезни Крона	НЕТ / ДА
	Если ДА, в каком году?

	Варианты осложнений: Туберкулез/ Инфузионные реакции/ Рак/ Бесплодие/ другое
7. Жалобы в настоящее время	НЕТ / ДА
	Варианты жалоб: Кишечные свищи/ Параректальные свищи/ Кишечная непроходимость/ Носительство стомы/ другое
8. В каком центре ВЗК наблюдаетесь в настоящее время	Не наблюдаюсь
	ГНЦК, г.Москва
	МКНЦ, г.Москва
	МОНИКИ, г.Москва
	Специалистами в своем регионе
	Другое (указать)
9. Дополнительная информация (по желанию можно прислать копию последней выписки)	

К неблагоприятным отдаленным исходам хирургического лечения БК относили прогрессирование заболевания, рецидив параректальных свищей, стеноз ануса, стриктуры кишки, необходимость повторных оперативных вмешательств, носительство кишечной стомы или сохраняющиеся свищевые перианальные поражения на момент анкетирования.

2.3 Методы хирургического лечения

Пациентам с осложненными формами БК и неэффективностью консервативной терапии проводили хирургическое лечение в зависимости от фенотипа и формы заболевания, локализации и распространенности поражения.

2.3.1 Лечение пациентов со стриктурирующей болезнью Крона

При стриктурирующем фенотипе БК с образованием стриктуры тонкой или толстой кишки выполняли экономную резекцию кишечника с наложением кишечного анастомоза - первичного или отсроченного (с выведением кишечной стомы в области резекции, первым этапом). Закрытие кишечной стомы с наложением отсроченного кишечного анастомоза проводили через несколько месяцев после достижения ремиссии БК.

Оперативные вмешательства при илеоцекальных стриктурах.

У пациентов с локализацией стриктуры в илеоцекальной области проводили резекцию илеоцекального отдела (с правосторонней гемиколэктомией при вовлечении восходящего отдела ободочной кишки) с формированием илеоасцендоанастомоза или илеотрансверзоанастомоза. Использовали открытые и лапароскопические хирургические доступы. При открытых операциях выполняли срединную или ниже-срединную лапаротомию с резекцией кишечника по классической методике и наложением анастомоза по Витебскому (с инвагинационным погружением тонкой кишки в просвет толстой кишки с антирефлюксной защитой по типу «чернильницы-непроливайки») или формированием прямого тонко-толстокишечного анастомоза «конец-В-конец» двухрядным швом (Рисунок 34).

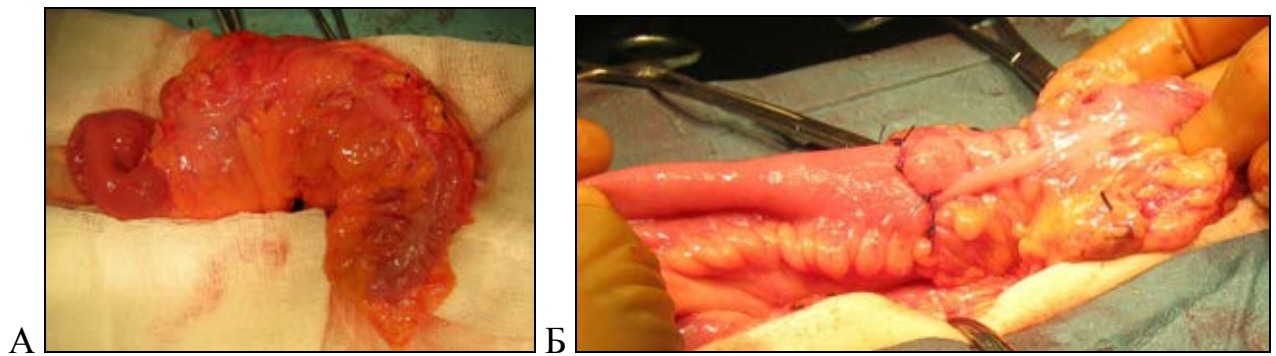


Рисунок 34 - Интраоперационные фотографии больного К., 15 лет (и/б 1272/11 РДКБ). А - Вид илеоцекальной стриктуры. Б - Вид прямого илео-асцендоанастомоза, наложенного ручным способом.

Лапароскопические эндовидеохирургические вмешательства проводили с наложением интракорпорального анастомоза.

Техника лапароскопической резекции сегмента кишки (патент RU № 2598796 "Способ проведения лапароскопической операции на кишечнике у детей с болезнью Крона"): Операцию выполняли из трех-троакарного доступа. В пупок устанавливали 12мм троакар для введения 10-мм оптики и 12мм сшивающего аппарата на этапах операции. Оперативное вмешательство выполняли в условиях напряженного пневмоперитонеума с давлением от 12 до 15мм рт.ст. (в зависимости от возраста и веса ребенка). Проводили ревизию пораженной кишки с использованием атравматичных кишечных зажимов, оценивая границы кишечной стриктуры (Рисунок 35А). Макроскопическая картина измененных участков включала гиперемию и шероховатость серозной оболочки кишечной стенки, плотный отек и инфильтрацию кишки в области стриктуры, утолщение брыжейки кишки с "наползающим" мезентериальным жиром, наличие супрастенотического расширения, сглаженность гаустрации толстой кишки. Мобилизацию резецируемого участка кишки выполняли с помощью аппарата Force Triad Coviden, совмещающего в себе возможности коагуляции сосудов в режиме Ligasure и пересечения коагулированных тканей (Рисунок 35Б). Следующим этапом проводили пересечение резецируемого участка кишки с помощью линейного сшивающе-режущего аппарата Echelon™ ENDOPATH® 45

или 60мм, в зависимости от диаметра пересекаемой кишки (Рисунок 35В). Резектат помещали в эндомешок (Рисунок 35Г) с дальнейшим экстраперитонеальным фрагментарным извлечением препарата в конце оперативного вмешательства.

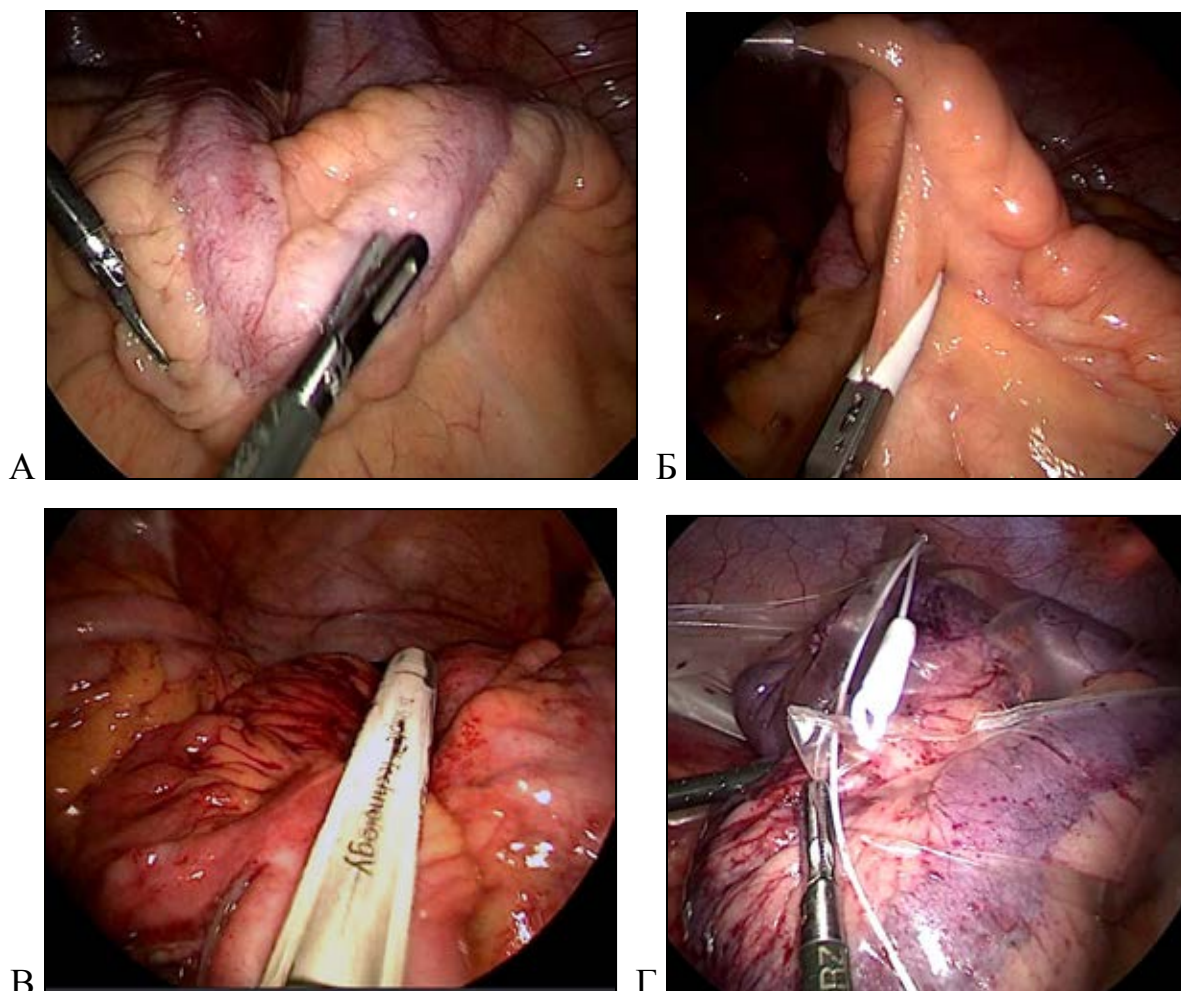


Рисунок 35 - Интраоперационные фотографии больного К., 15 лет (и/б 93266/18 МДГКБ). А, Б, В, Г - этапы лапароскопической резекции пораженного илеоцекального отдела (объяснение в тексте).

Для формирования кишечного анастомоза по типу "бок-в-бок" накладывали наводящие сближающие узловые швы, фиксирующие приводящий и отводящий концы кишки в нужном положении на протяжении 6-8см. Затем просвет кишки вскрывали с использованием монополярного коагулятора и вводили бранши линейного сшивающе-режущего аппарата с 60мм кассетой для формирования

максимально широкого межкишечного анастомоза «бок-в-бок» (Рисунок 36А). Дефект стенки кишки после создания соустья ушивали двухрядным непрерывным интракорпоральным эндошвом с применением рассасывающегося шовного материала (3/0 или 4/0 USP) (Рисунок 36Б). После извлечения резектата устанавливали силиконовый дренаж, проведенный через троакарное отверстие в малый таз. Раны ушивали узловыми рассасывающимися швами.

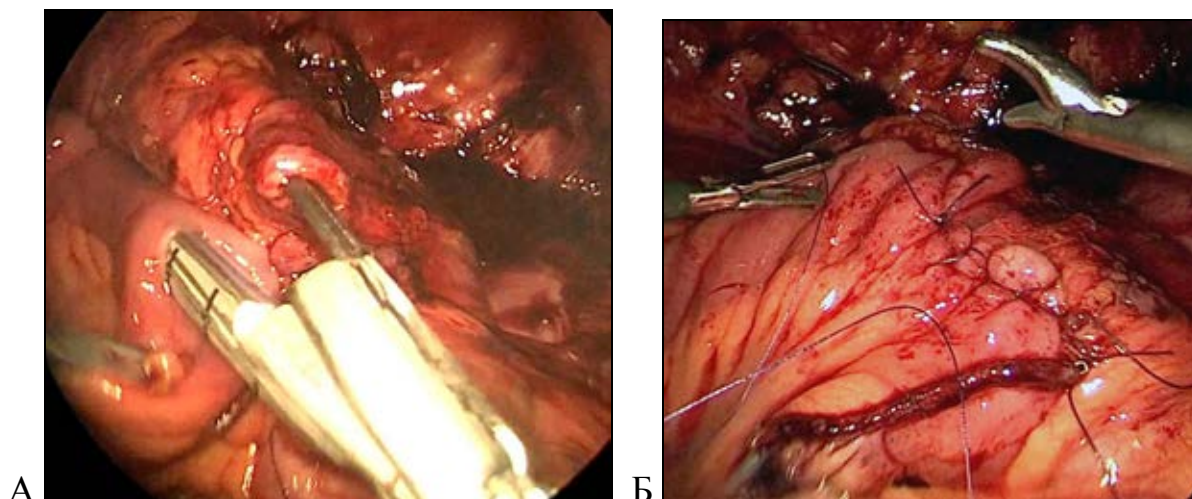


Рисунок 36 - Интраоперационные фотографии больного К., 15 лет (и/б 93266/18 МДГКБ). А, Б - этапы формирования интракорпорального аппаратного анастомоза (объяснение в тексте).

Оперативные вмешательства при стриктурах толстой кишки.

При ограниченных стриктурах толстой кишки (менее трети ободочной кишки) проводили резекцию пораженного сегмента с формированием кишечного анастомоза в пределах здоровых тканей. При вовлечении в патологический процесс ободочной кишки с минимальной активностью БК в прямой кишке формировали илеоректоанастомоз или асцендоректоанастомоз. У пациентов со стриктурами толстой кишки выполняли операции открытым и лапароскопическим доступом. В зависимости от распространенности воспалительного процесса выполняли следующие варианты оперативных вмешательств: 1) резекцию одного или двух участков толстой кишки с наложением первичного толсто-толстокишечного анастомоза (без наложения или

с наложением превентивной двустольной илеостомы), 2) резекцию участка толстой кишки с наложением терминальной колостомы, 3) брюшно-промежностную проктопластику по типу операции Соаве с выведением избытка низведенной толстой кишки на промежность и отсечением избытка кишки через 2 недели с формированием ручного коло-анального анастомоза. При выполнении резекций толстой кишки формировали толстокишечные анастомозы разных конфигураций, используя прямой толсто-толстокишечный анастомоз «конец-В-конец» двухрядным кишечным швом по классическим методикам (Рисунок 37), прямой илео-ректоанастомоз «конец-В-конец» двухрядным кишечным швом или анастомоз по Витебскому (с инвагинационным погружением тонкой кишки в просвет прямой кишки).

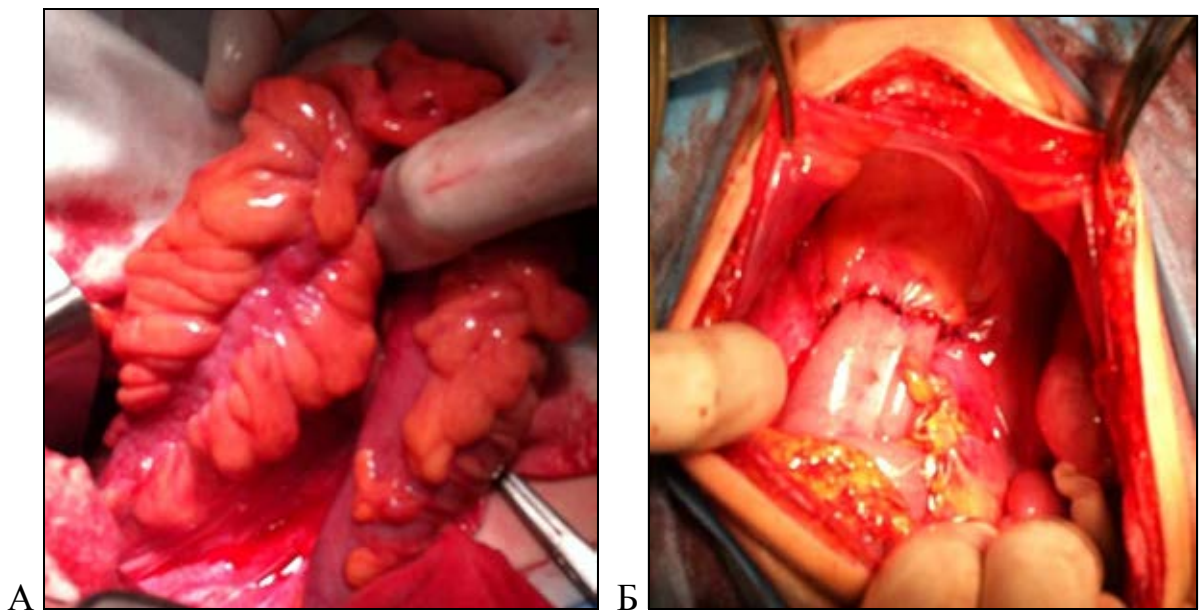


Рисунок 37 - Интраоперационные фотографии больного Г., 12 лет (и/б 19566/15 МДГКБ). А - Вид стриктуры сигмовидной кишки. Б - Вид прямого десцендо-ректоанастомоза, наложенного ручным способом.

При лапароскопических эндовидеохирургических вмешательствах формировали интракорпоральный анастомоз, накладывая толсто-толстокишечный анастомоз «бок-в-бок» линейным сшивающим аппаратом или прямой

колоректоанастомоз (илеоректоанастомоз) «конец-В-конец» циркулярным сшивающим аппаратом (Рисунок 38).

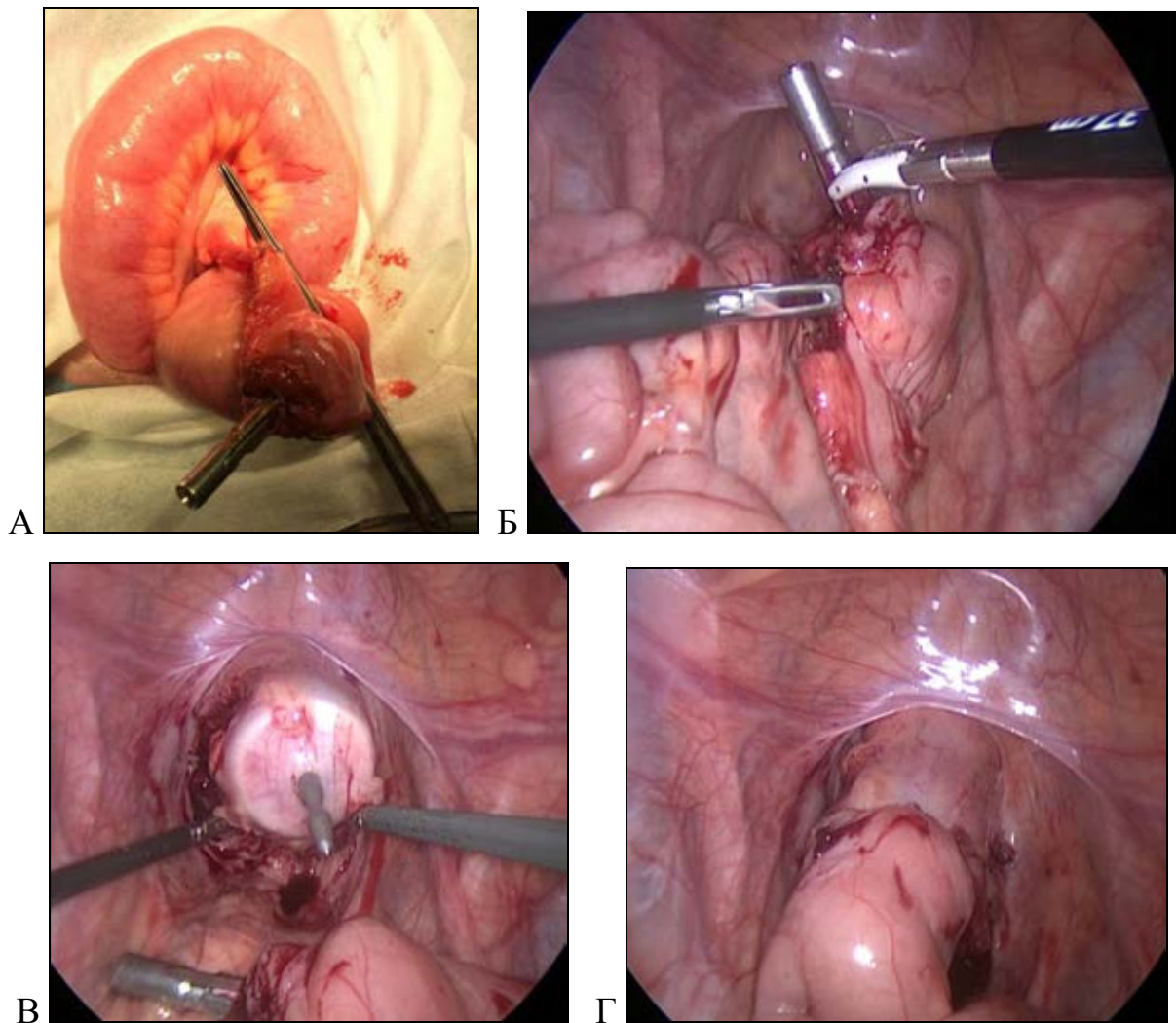


Рисунок 38 - Интраоперационные фотографии больного Б., 13 лет (и/б 40650/17 МДГКБ). Этапы лапароскопически-ассистированного формирования илеоректоанастомоза аппаратным способом. А - Экстракорпоральный вид мобилизованной терминальной части подвздошной кишки с фиксированной в просвете головкой сшивающего аппарата; Б - Интракорпоральный вид терминального отдела подвздошной кишки с головкой сшивающего аппарата; В - Перфорация культи прямой кишки копьем циркулярного сшивающего аппарата; Г - сформированный илео-ректоанастомоз.

Оперативные вмешательства при стриктурах верхних отделов ЖКТ.

При наличии стриктур тощей кишки или проксимального отдела подвздошной кишки, выполняли экономные резекции кишечника с наложением первичного кишечного энтеро-энтероанастомоза или с выведением кишечной энтеростомы и последующим наложением отсроченного анастомоза через несколько недель. При коротких стриктурах до 2см длиной выполняли стриктуропластику по Хайнеке-Микуличу (продольно рассекая кишку в области стриктуры с наложением поперечного полуциркулярного анастомоза) (Рисунок 39).

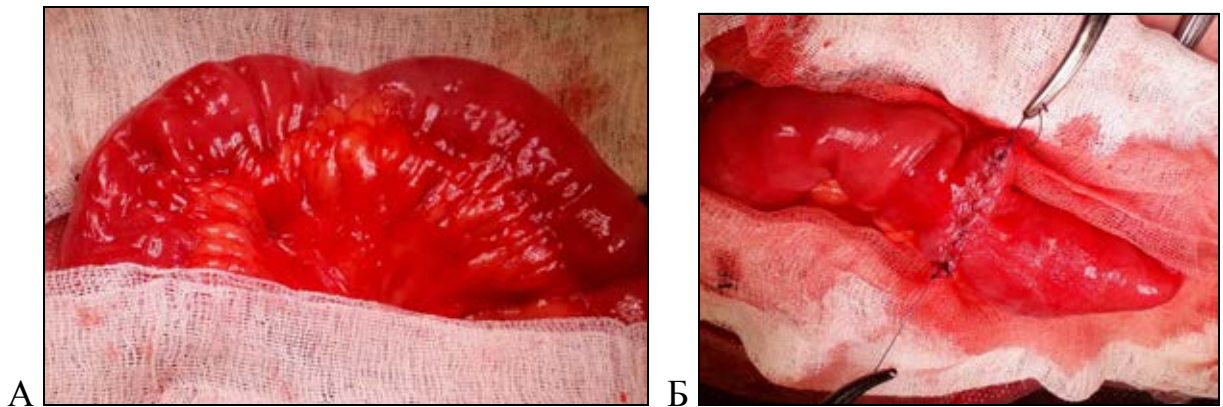


Рисунок 39 - Интраоперационные фотографии больного А., 16 лет (и/б 11513/19 РДКБ). А - Вид локальной стриктуры тонкой кишки; Б - вид полуциркулярного анастомоза (стриктуропластика по Хайнеке-Микуличу).

Вариантами хирургического доступа были открытые операции с резекцией кишечника по классической методике - с энтеро-энтероанастомозом «конец-В-бок» или «конец-В-конец» (Рисунок 40), либо лапароскопические эндохирургические вмешательства с наложением интракорпорального энтеро-энтероанастомоза «бок-в-бок» с использованием линейного сшивающе-режущего аппарата.

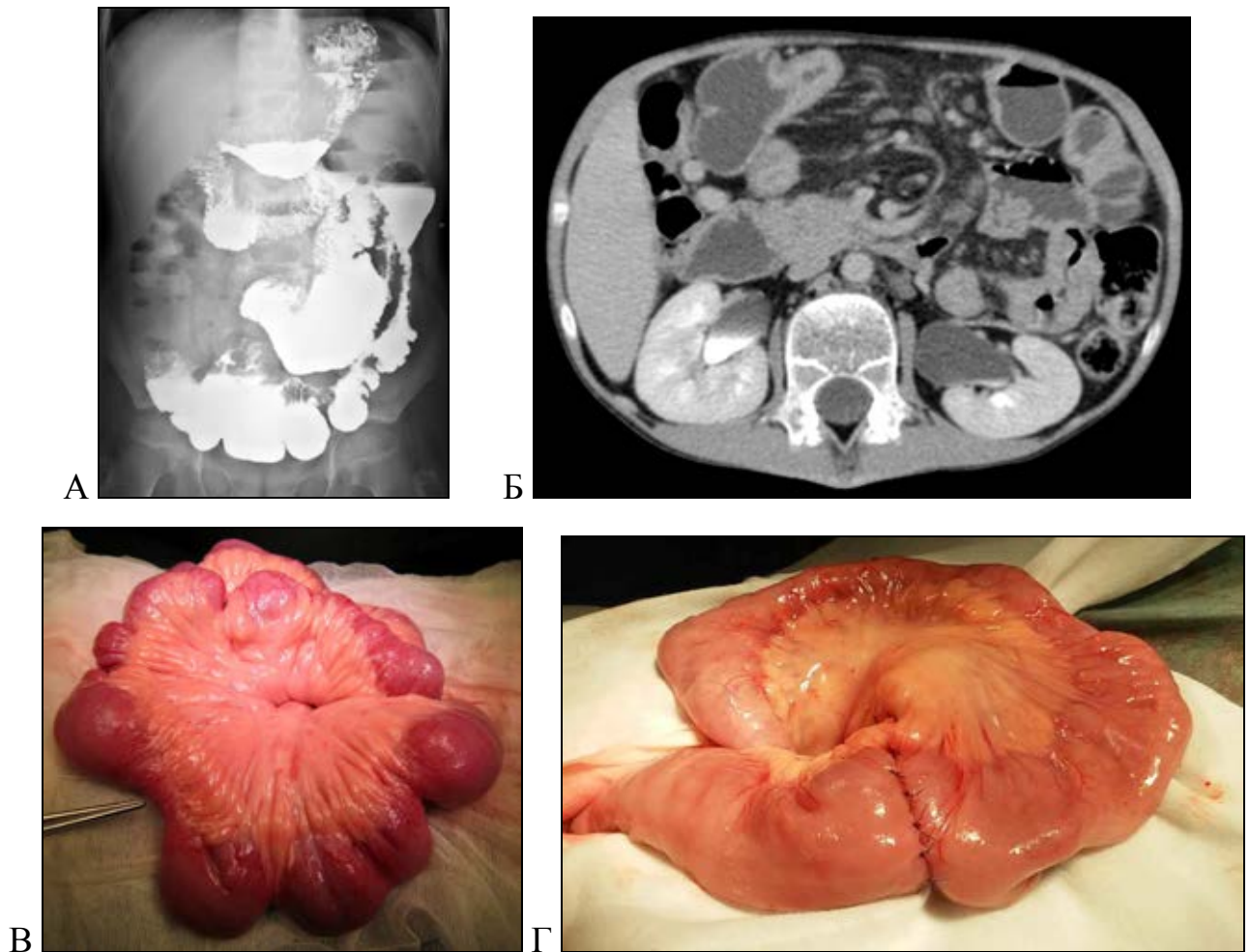


Рисунок 40 - Фотодокументы пациента К., 13 лет (и/б 9542/13 РДКБ).

А - Рентгенограмма с барием, Б - Компьютерная томограмма, В - Интраоперационная фотография. Визуализируются множественные стриктуры тощей кишки, чередующиеся с супрастенотическими расширениями. Г - Интраоперационная фотография. Вид прямого энтеро-энтероанастомоза, наложенного ручным способом (состояние после резекции кишки).

2.3.2 Лечение пациентов с болезнью Крона пенетрирующей со стриктурами

У пациентов с пенетрациями и стриктурами использовали разную хирургическую тактику, в зависимости от клинических проявлений в виде внутрибрюшного инфильтрата или кишечных свищей.

Оперативные вмешательства при внутрибрюшных инфильтратах и абсцессах.

При выявлении во время обследования внутрибрюшного или забрюшинного абсцесса первым этапом назначали антибактериальную терапию и выполняли - по возможности - дренирование абсцесса (под контролем УЗИ) с последующей отсроченной резекцией пораженного участка кишки со стриктурой. При интраоперационном выявлении внутрибрюшного абсцесса проводили санацию и дренирование брюшной полости, с обязательной постановкой страховочного дренажа.

Пациентам с внутрибрюшными инфильтратами (Рисунок 41), включая абсцедирующие инфильтраты, проводили следующие варианты оперативных вмешательств: 1) разобщение внутрибрюшного инфильтрата с резекцией участка кишки со стриктурой с наложением первичного анастомоза или с наложением кишечной стомы (терминальной илео- /колостомы или асцендо-илеостомы), 2) наложение кишечной стомы проксимальнее внутрибрюшного инфильтрата без его разобщения (с отсроченной резекцией кишки). Варианты резекции кишки со стриктурой и виды хирургического доступа проводили по методикам, представленным выше.

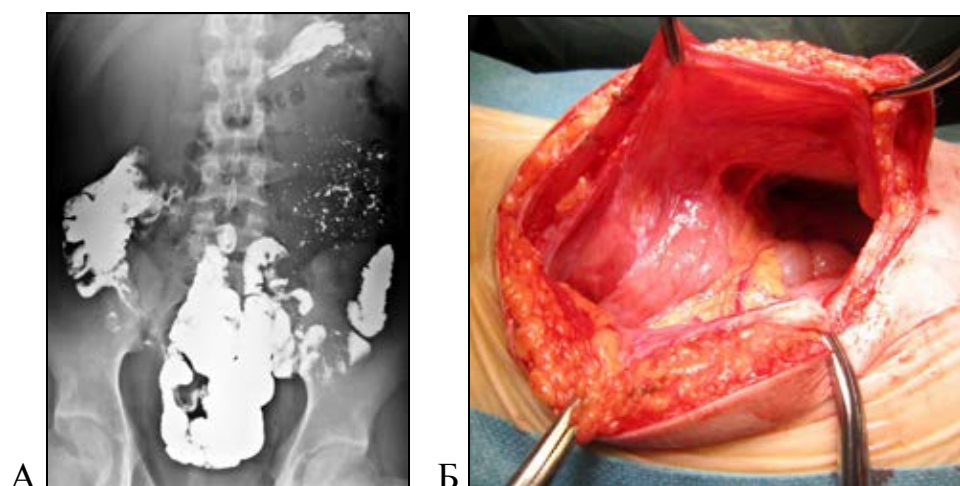


Рисунок 41 - Фотодокументы больного К., 15 лет (и/б 5274/14 РДКБ).

А - Рентгенограмма с барием. Визуализируется илеоцекальная стриктура и затеки контраста за пределы просвета кишки. Б - Интраоперационная фотография. Вид внутрибрюшного инфильтрата.

Оперативные вмешательства при кишечных свищах.

У пациентов с кишечными свищами (Рисунок 42) тактику хирургического вмешательства выбирали в зависимости от локализации и вида поражения (наружные кишечно-кожные, внутренние межкишечные свищи и забрюшинные свищи).

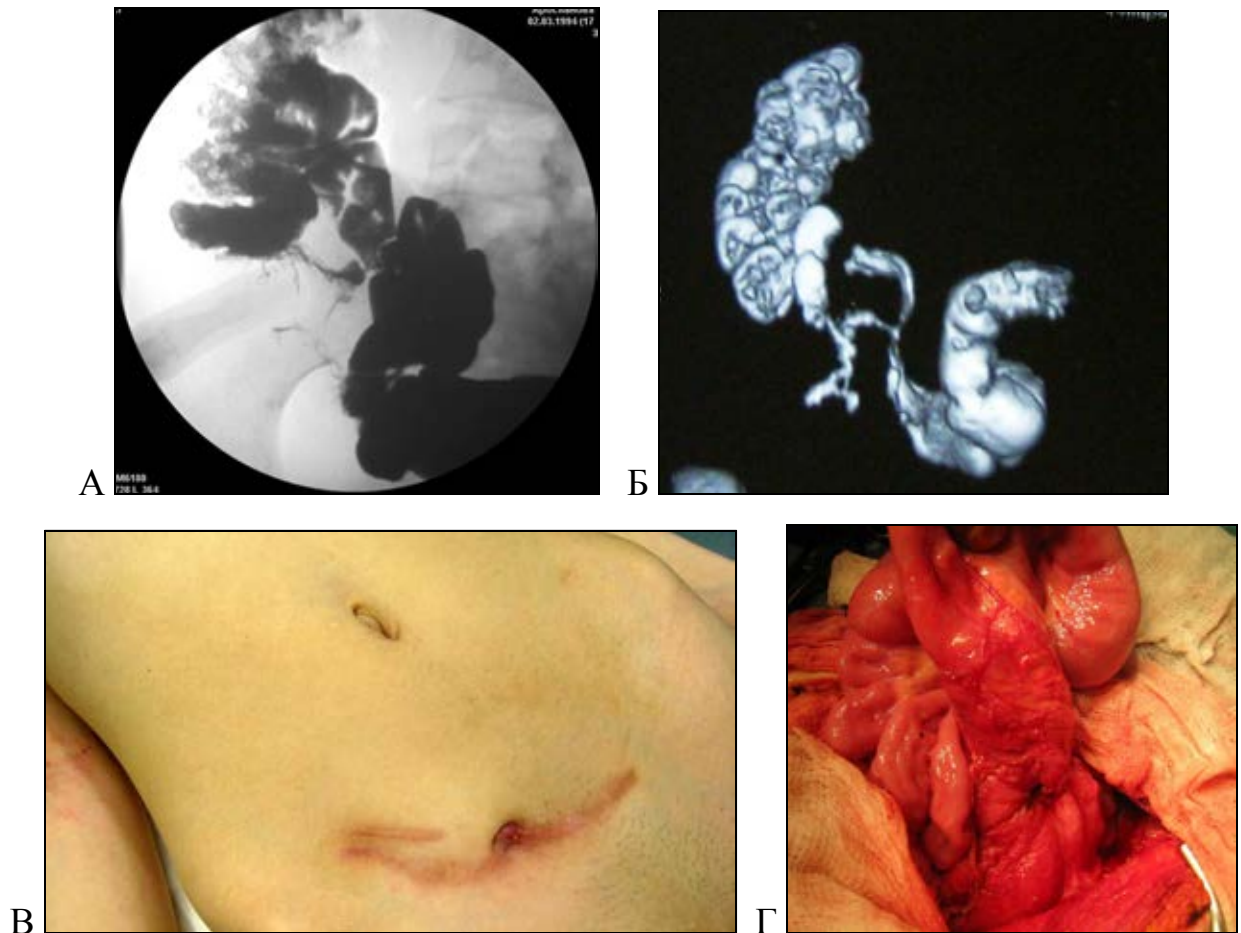


Рисунок 42 - Фотодокументы больной А., 16 лет (и/б 307/11 РДКБ).

А - Рентгенограмма, Б - Компьютерная томограмма. Визуализируется илеоцекальная стриктура со свищевыми ходами. В - Вид наружного кишечно-кожного свища. Г - Интраоперационная фотография: вид внутреннего кишечного свищевого хода.

Вариантами хирургического доступа у пациентов с кишечными свищами были открытые и лапароскопические эндохирургические вмешательства с разобщением свищей и резекцией пораженной кишки со стриктурой и кишечными свищами. Варианты объема оперативного вмешательства были следующие: 1) разобщение межкишечных свищей с резекцией участка кишки со свищами и стриктурой с наложением первичного анастомоза, 2) разобщение межкишечных свищей с резекцией участка кишки со свищами и стриктурой с наложением кишечной стомы, 3) наложение отводящей кишечной стомы проксимальнее кишечных свищей без разобщения свищей и без резекции кишки, с отсроченным радикальным вмешательством через несколько месяцев (резекцией патологического участка кишки с наложением анастомоза).

2.3.3 Лечение пациентов с воспалительной формой болезни Крона

При воспалительной форме БК, рефрактерной к терапии, проявлявшейся некупируемым кишечным кровотечением, выполняли операцию по срочным показаниям. Пациентам с сохраняющейся клинико-лабораторно-эндоскопической активностью БК на фоне медикаментозной терапии, проводили хирургические вмешательства в плановом порядке.

Оперативные вмешательства при кишечном кровотечении.

Пациентам с БК тонкой кишки, осложненной кишечным кровотечением, выполняли экономную резекцию кишки с наложением тонкокишечного анастомоза или формированием двустольной кишечной стомы, а также интраоперационно проводили ревизию тонкой и толстой кишки для выявления всех патологических участков. При БК толстой кишки с кишечным кровотечением выполняли колэктомию с наложением терминальной илеостомы. Все операции выполняли открытым хирургическим доступом. Пациентам со стомами через несколько месяцев выполняли реконструктивно-

восстановительные операции с наложением кишечного анастомоза - прямого илеоасцендоанастомоза «конец-В-конец» двухрядным кишечным швом или илеоректоанастомоза «конец-В-конец» по Витебскому.

Оперативные вмешательства при тяжелом рефрактерном колите.

Пациентам с рефрактерной воспалительной БК с эрозивно-язвенным поражением толстой кишки, наличием псевдополипоза ободочной кишки с дисплазией эпителия высокой степени, при отсутствии активного проктита, выполняли колэктомию с наложением первичного илео-ректального анастомоза либо с наложением терминальной илеостомы и последующим формированием в отсроченном периоде прямого илеоректоанастомоза (Рисунок 43). Колэктомию выполняли открытым или лапароскопическим доступом, с наложением анастомоза ручным способом или с помощью циркулярного сшивающего аппарата.

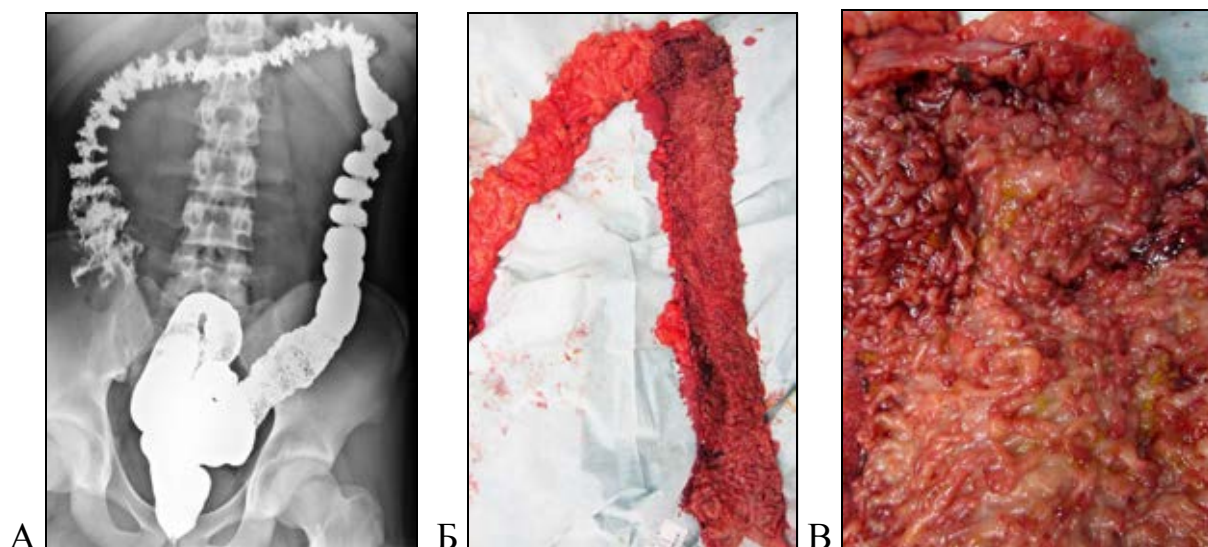


Рисунок 43 - Фотодокументы пациента А., 17 лет (и/б 18420/2013 РДКБ), с рефрактерным колитом. А - Ирригограмма. Б - Фото резецированной толстой кишки (с вскрытым просветом левой половины). В - Фото слизистой оболочки толстой кишки. Визуализируются множественные псевдополипозные разрастания, с тотальным поражением ободочной кишки.

У пациентов с подтвержденной моногенной БК, с рефрактерным колитом, первым этапом накладывали илеостому с целью прекращения пассажа кишечного отделяемого по толстой кишке. После проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и окончания курса посттрансплантационной реабилитации пациентам выполняли реконструктивно-восстановительную операцию с закрытием илеостомы и восстановлением непрерывности кишечного тракта.

2.3.4 Лечение пациентов с болезнью Крона с перианальными поражениями

В зависимости от вида перианальных поражений у пациентов с БК использовали разные хирургические подходы.

Оперативные вмешательства при бессвищевой форме перианальной БК.

Пациенты с бессвищевой (непенетрирующей) формой поражений перианальной кожи имели анальные трещины и язвы, гипертрофированные анальные бахромки и поражения дистальной части прямой кишки и/или анального канала в виде стенозов и стриктур.

Больным с изолированными поражениями в виде анальных трещин и гипертрофированных анальных бахромок хирургические вмешательства не проводили. У тех пациентов, кому в анамнезе проводилось иссечение анальных бахромок и трещин, и сформировалось рубцовое перерождение наружного анального сфинктера с развитием анальной недостаточности 2-3 степени, проводили сфинктеропластику местными тканями с восстановлением непрерывности сфинктерного кольца по классическим методикам.

Пациентам с воспалительными стенозами анального канала и нижней трети прямой кишки проводили бужирование стеноза расширителями Гегара под анестезиологическим обеспечением (до возрастной нормы или менее возрастной нормы до наибольшего размера бужа), с последующим бужированием стеноза (с

увеличением размера еженедельно) по схеме – ежедневно в течение месяца, затем через день в течение месяца, затем дважды в неделю и один раз в неделю по 1 месяцу соответственно.

Пациентам с рубцовыми стриктурами ниже-ампулярного отдела прямой кишки проводили плановые хирургические вмешательства с резекцией прямой кишки и низведением сигмовидной кишки на промежность (Рисунок 44), с формированием сигмо-анального анастомоза, с наложением превентивной стомы или без выведения стомы.

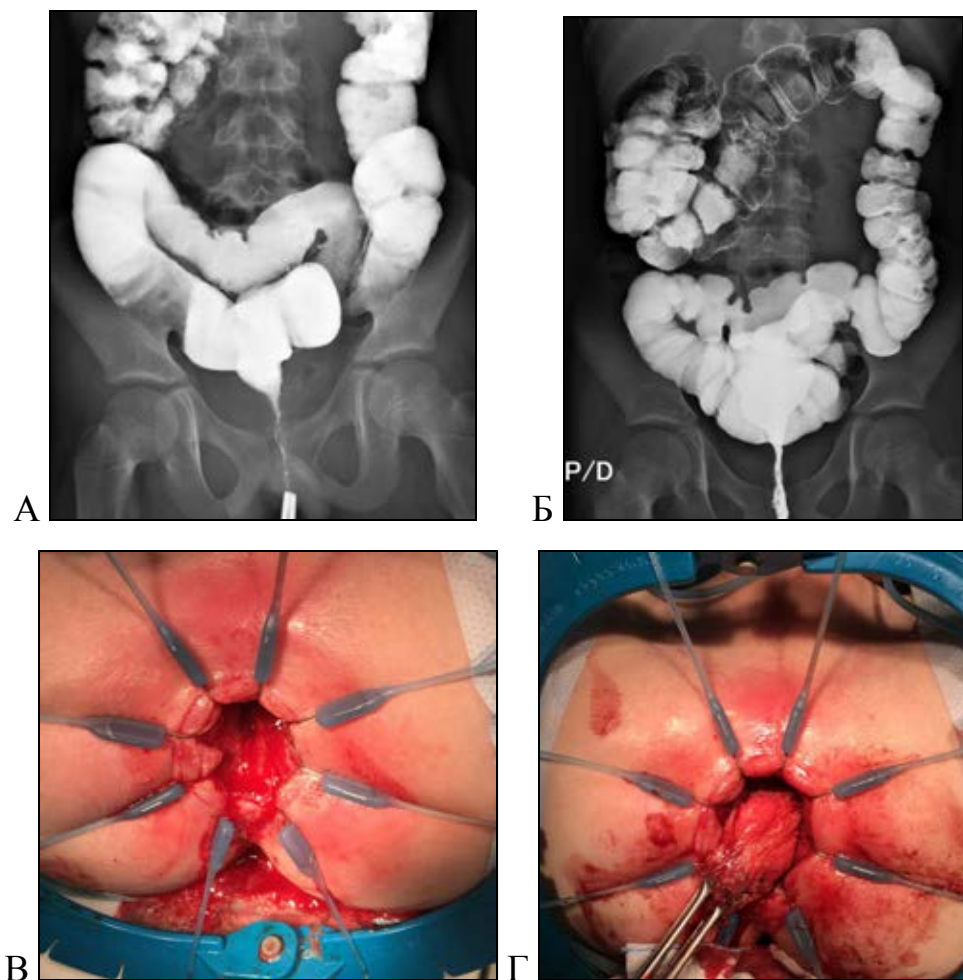


Рисунок 44 - Фотодокументы пациента И., 12 лет (и/б 28269/17 МДГКБ).

А, Б - Ирригограммы с тугим наполнением барием и после дефекации.

Визуализируется стриктура прямой кишки. В, Г - Интраоперационные фотографии: В - визуализирован суженный просвет в анальном канале, Г - промежностный этап мобилизации прямой кишки со стриктурой.

Вариантами хирургических вмешательств были лапароскопические видеоассистируемые резекции прямой кишки с формированием ручного сигмо-анального анастомоза и брюшно-промежностные резекции прямой кишки по типу операции Соаве с низведением проксимального отдела кишки с избытком и отсроченным сигмо-анальным анастомозом.

Оперативные вмешательства при свищевой форме перианальной БК.

Пациентам с параректальными абсцессами и хроническими параректальными полостями проводили вскрытие и/или дренирование гнойного очага, с установкой временного резинового дренажа или перманентной дренирующей лигатуры.

При выявлении параректального свища проводили лигатурное дренирование.

Техника лигатурного дренирования (установка непересекающего перманентного сетона-дренажа): Под АМН проводили мануальный осмотр промежности и ректальное пальцевое исследование, выявляя наличие параректальных инфильтратов и наружных свищевых ходов (Рисунок 45А). В прямую кишку устанавливали ректальное зеркало для оценки состояния слизистой оболочки и выявления внутреннего свищевого отверстия. В наружное свищевое отверстие вводили пуговчатый зонд (или силиконовый катетер со струной) и выводили через внутреннее свищевое отверстие в прямой кишке.

При трудностях визуального обнаружения внутреннего свищевого отверстия, проводили контрастирование свищевого хода через наружное отверстие красителями (используя раствор метиленового синего). При появлении красителя в анальном канале проводили зонд или катетер через внутреннее отверстие в сторону наружной части свища. Поэтапно устанавливали дренирующую лигатуру (нерассасывающуюся синтетическую нить размером 2USP) или силиконовый дренаж (типа 3мм сосудистых турникетов), фиксировали в виде свободного кольца (Рисунки 45Б, В, Г).

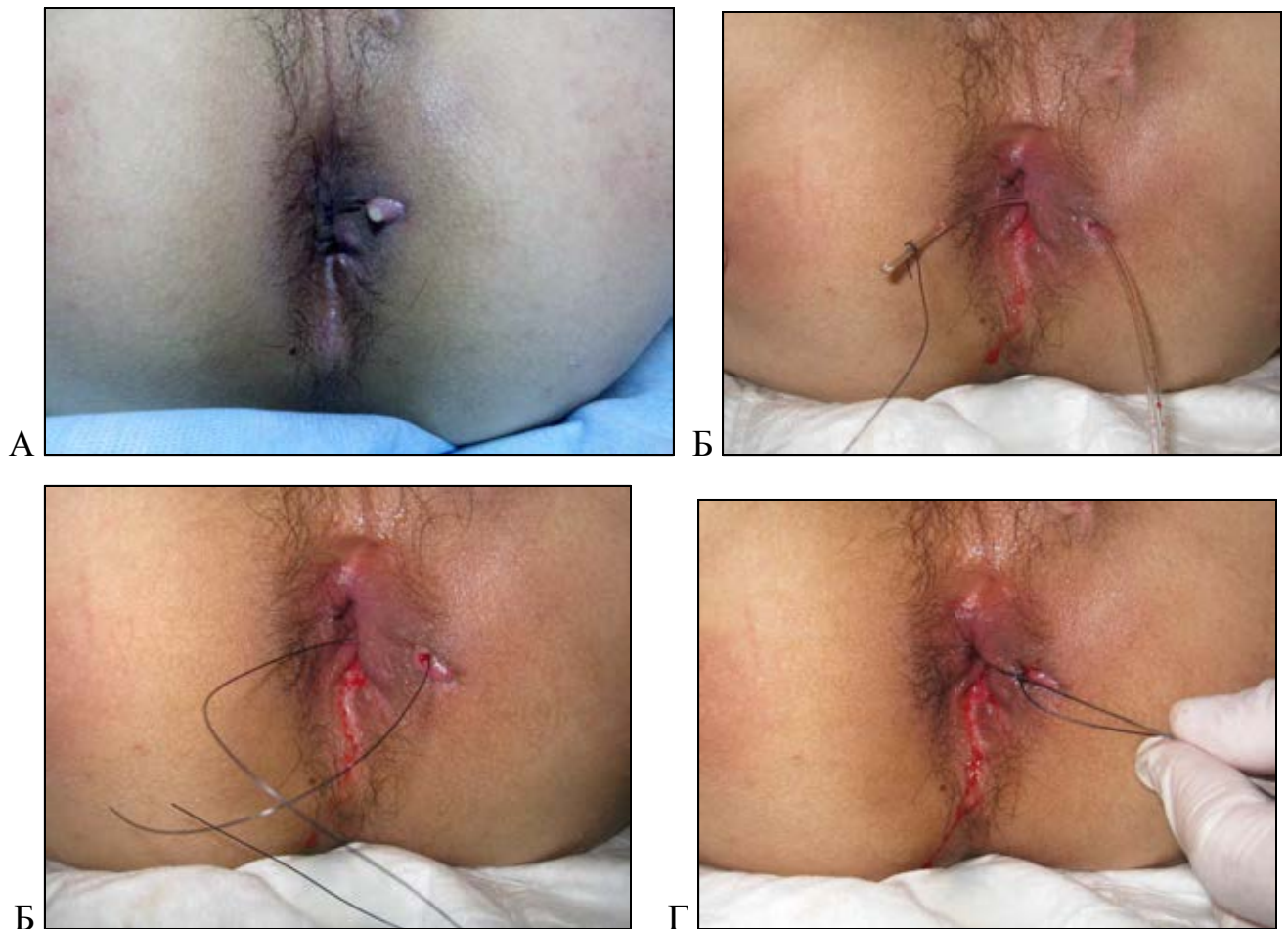


Рисунок 45 - Этапы лигатурного дренирования у пациента Б., 14 лет (и/б 8594/09 РДКБ). А - Внешний вид перианальной области, определяется наружное свищевое отверстие с гнойным отделяемым. Б - в свищевой ход заведен силиконовый проводник, к дистальному концу фиксирована нить; В - дренирующая лигатура протянута через свищевой ход; Г - лигатура завязана в виде свободного кольца.

При наличии множественных свищевых параректальных ходов устанавливали несколько дренирующих лигатур (Рисунок 46). На этапах лечения, при необходимости, лигатуры меняли.

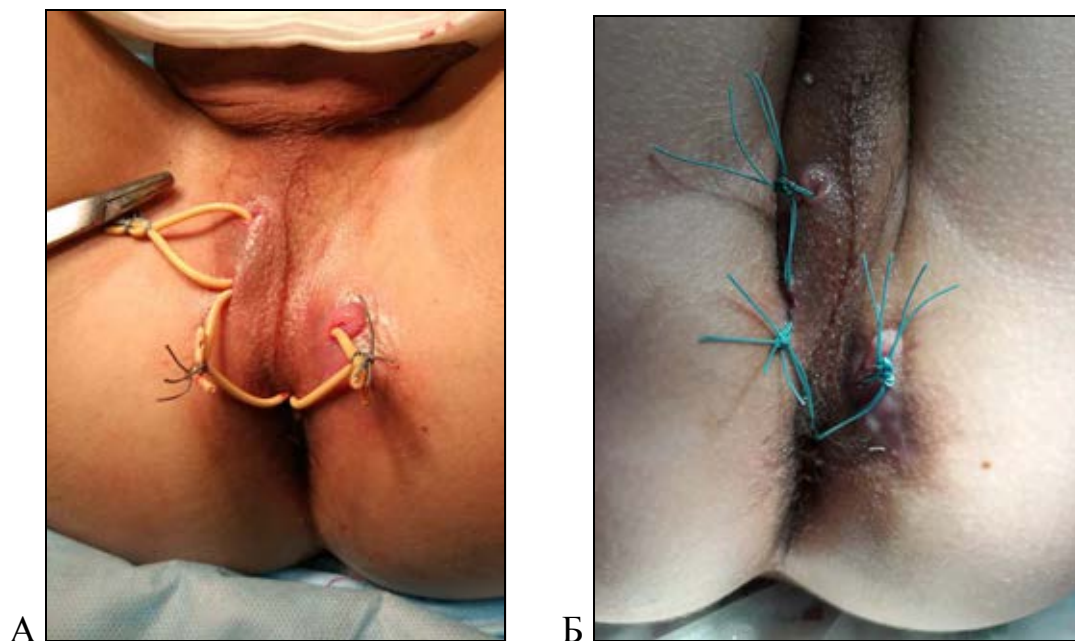


Рисунок 46 - Вид промежности пациента Г., 15 лет (и/б 7790/17 МДГКБ) на этапах лечения. Силиконовые (А) и лигатурные (Б) дренажи в множественных параректальных свищах.

При сложных параректальных свищах и активном воспалении в дистальном отделе толстой кишки проводили отключение пассажа по толстой кишке путем формирования двуствольной кишечной стомы открытым методом по классическим методикам или с лапароскопической видео-ассистенцией.

Техника формирования двуствольной илеостомы с лапароскопической ассистенцией: Перед вмешательством маркировали место расположения стомы (Рисунок 47А). Операцию выполняли из двух-троакарного доступа. В пупок устанавливали троакар для введения 5-мм оптики. Оперативное вмешательство выполняли в условиях напряженного пневмоперитонеума с давлением от 10 до 12мм рт.ст. в зависимости от возраста и веса ребенка. Второй манипуляционный троакар вводили в левой половине живота или в надлонной области. Проводили осмотр пораженной толстой кишки с использованием атравматичного кишечного зажима, оценивали подвздошную кишку, выбирая уровень наложения илеостомы - на расстоянии 15-20см от илеоцекального перехода. Петлю подвздошной кишки подводили кишечным зажимом к передней брюшной стенке в правой половине живота, в проекции выбранного места наложения стомы, где через открытый

доступ выводили петлю тонкой кишки из брюшной полости и формировали двуствольную илеостому (Рисунок 47Б).

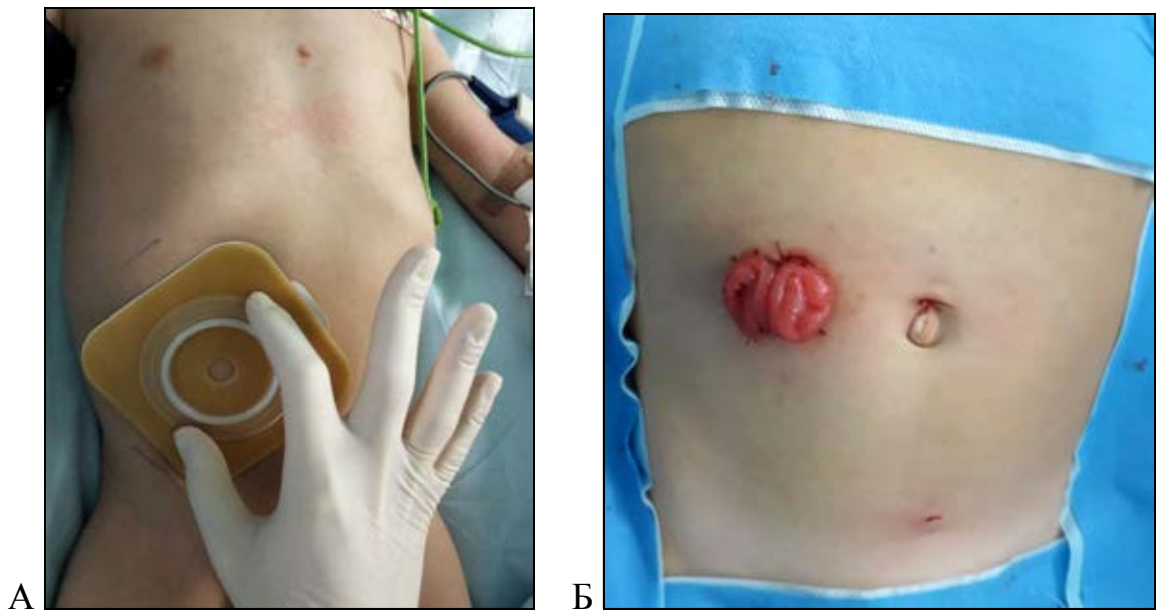


Рисунок 47 - Фотодокументы пациента Б., 2 года (и/б 73015/18 МДГКБ), с моногенной БК (ХИАР-синдром). А - Предоперационная маркировка области вывода стомы. Б - Вид двуствольной илеостомы, наложенной с лапароскопической ассистенцией.

Пациентам с параректальными свищами использовали как традиционные методы хирургического лечения параректальных свищей (иссечение свища единым блоком либо иссечение свища с прошиванием и перевязкой проксимального участка свищевого хода около стенки кишки или инвагинацией культи свища в просвет кишки), так и новую методику - сегментарную пластику с низведением полнослойного лоскута прямой кишки, с превентивным наложением кишечной стомы или без стомирования.

Техника сегментарной пластики с низведением полнослойного лоскута прямой кишки и иссечением свища: Пациента на операционном столе укладывали в литотомическое положение Ллойд Дэвиса (при расположении свища по задней полуокружности анального канала) либо в положение лежа на животе с разведенными ногами (при расположении свища по передней полуокружности).

Проводили ревизию перианальной области, маркировку свищевого хода раствором метиленовой сини и зондирование (Рисунок 48А). Свищевой ход прецизионно иссекали от наружного свищевого отверстия до стенки прямой кишки в области внутреннего свищевого отверстия. Прокрашенные контрастом измененные параректальные ткани также иссекали. В анальном канале выполняли гидропрепаровку тканей в области внутреннего свищевого отверстия (Рисунок 48Б) и выполняли полулунный разрез на границе кожно-слизистого перехода. С помощью монополярной коагуляции и/или острым и тупым путем отсепаровывали стенку прямой кишки до внутреннего свищевого отверстия. Далее - проксимально - продолжали мобилизацию полнослойного лоскута прямой кишки вместе с внутренним свищевым отверстием. Мобилизацию производили выше зубчатой линии до уровня 2-3см, чтобы внутреннее свищевое отверстие оказалось снаружи, вне зоны анального канала, перекрывая перемещенным лоскутом внутреннюю часть свищевого хода за пределами прямой кишки (Рисунок 48В). После мобилизации полнослойного лоскута накладывали первый ряд швов, фиксирующий проксимальную часть мобилизованного лоскута к раневой поверхности анального канала узловыми швами, абсорбируемым синтетическим шовным материалом (2/0-3/0 USP).

Проводили иссечение дистального участка лоскута прямой кишки с внутренним свищевым отверстием. По периметру низведенного лоскута накладывали отдельные фиксирующие узловые слизисто-кожные швы абсорбируемым синтетическим шовным материалом (3/0-4/0 USP) (Рисунок 48Г). Накладывали сближающие узловые швы абсорбируемым материалом на послеоперационную рану перианальной кожи, оставшуюся после иссечения наружной части свищевого хода. При необходимости устанавливали резиновый дренаж в послеоперационную рану промежности.

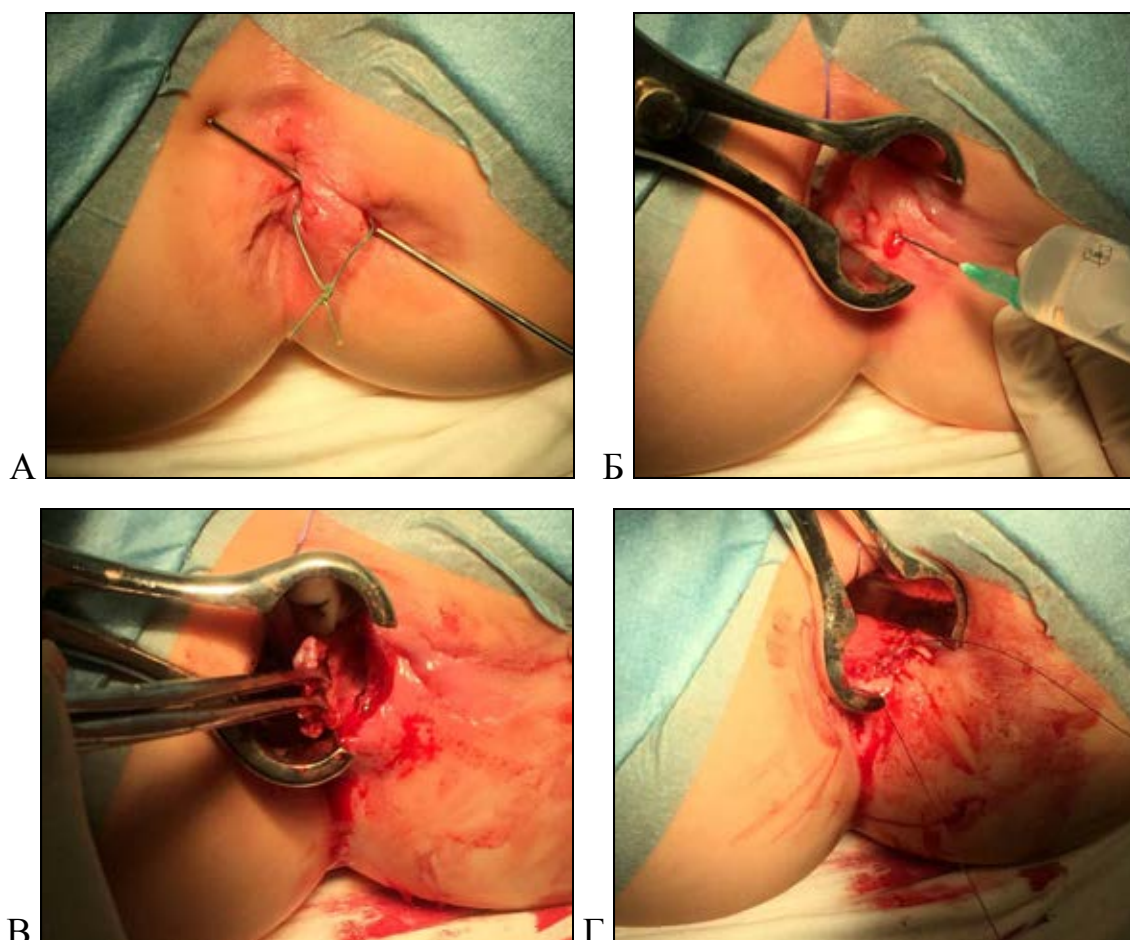


Рисунок 48 - Интраоперационные фотографии больного М., 13 лет (и/б 11943/16 МДГКБ). А, Б, В, Г - этапы сегментарной пластики низведенным полнослойным лоскутом прямой кишки (объяснение в тексте).

Девочкам с ректо-вестибулярными свищами, кроме вышеописанных хирургических вмешательств, проводили иссечение свища трансперинеальным доступом.

Техника иссечения ректо-вестибулярного свища трансперинеальным доступом: Пациентку на операционном столе укладывали в литотомическое положение. Проводили ревизию свища, в свищевой ход устанавливали желобоватый или пуговчатый зонд. Выполняли продольный разрез кожи и тканей задней спайки промежности до свищевого хода. Свищевой ход иссекали по всей длине вокруг зонда. Ткани ушивали послойно, проведя сфинктеропластику наружной порции анального сфинктера рассасывающимся шовным материалом (USD 0/3-0/4).

2.4 Консервативное лечение пациентов с болезнью Крона в периоперационном периоде

Пациентам проводили медикаментозную терапию, которая включала специфическое лечение БК до и после операции, предоперационную подготовку и использовали Программу ускоренного восстановления после операции.

2.4.1 Специфическая терапия пациентов с болезнью Крона перед операцией и в раннем послеоперационном периоде

Пациентам с БК до оперативного вмешательства продолжали консервативную терапию основного заболевания, назначенную ранее, по стандартным схемам лечения – используя в разных комбинациях стероидные гормоны (Преднизолон, Метилпреднизолон), анти-ФНО-препараты (Инфликсимаб или Адалimumаб), иммуносупрессоры (Азатиоприн, 6-Меркаптопурин, Метотрексат).

В день операции и в ближайшем послеоперационном периоде переходили на парентеральное введение стероидных гормонов, терапию таблетированными иммуносупрессорами временно прекращали. Пероральный прием препаратов возобновляли с началом энтеральной нагрузки.

После оперативного вмешательства продолжали терапию болезни Крона, проводимую ранее – стероидные гормоны со снижением дозы по схеме до полной отмены, анти-ФНО-препараты, как монотерапию, либо в сочетании с иммуносупрессорами. Если специфическая терапия БК до операции не проводилась, то в ближайшие 2 недели после операции, начинали противорецидивную терапию анти-ФНО-препаратами и/или иммуносупрессорами,

назначенную гастроэнтерологами с учетом рисков послеоперационного рецидива БК.

Пациентов с первичным иммунодефицитом (моногенной формой БК) переводили в специализированные отделения для проведения ТГСК и реабилитации.

2.4.2 Неспецифическая терапия до операции (предоперационная подготовка)

Предоперационную подготовку проводили с целью коррекции гомеостаза и нутритивного статуса. Пациентам с анемией проводили гемотрансфузии эритроцитарной массы (из расчета 10-15мг/кг/сут), при выявлении железодефицита назначали парентеральное введение препаратов железа, при гипоальбуминемии проводили трансфузии 20% раствора человеческого альбумина. У пациентов с выраженным дефицитом массы тела и белково-энергетической недостаточностью назначали энтеральное питание лечебными смесями (МОДУЛЕН IBD[®], Пептамен-Юниор[®], Клинутрен-Юниор[®]) и/или парентеральное питание растворами аминокислот (Кабивен[®], Нутрифлекс[®]).

С целью коррекции водно-электролитных нарушений и при наличии интоксикации проводили инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами по стандартным схемам лечения, принятым в стационаре.

Антибактериальную терапию проводили у пациентов с внутрибрюшными инфильтратами и свищами (кишечными и параректальными). Назначали Метронидазол (из расчета 7-10-20мг/кг/сут) как монотерапию, так и в комбинации с Ципрофлоксацином (20мг/кг/сут), перорально или парентерально, в зависимости от тяжести состояния и активности БК.

2.4.3 Программа ускоренного восстановления после операции

У пациентов, оперированных в плановом порядке, использовали Программу ускоренного восстановления после операции (ПУВ) - информированность пациентов о всех этапах хирургического лечения, использование многокомпонентной мультимодальной сбалансированной анестезии, обезболивание пациентов с минимальным применением наркотических анальгетиков, профилактику послеоперационной тошноты и рвоты, ранний перевод из реанимации в палату интенсивной терапии отделения, а также максимально раннее начало энтерального кормления с трофической целью. Интраоперационно поддерживали нормотермию, нормоволемию и минимизировали кровопотерю. Ограниченно применяли абдоминальные дренажи (с отказом от рутинной постановки дренажей) и кратковременно использовали назогастральный зонд после операций. В послеоперационном периоде обеспечивали раннюю активизацию больных, рано удаляли уретральный катетер. Кроме того, минимизировали время пребывания в стационаре перед операцией.

Послеоперационный период после абдоминальных операций с резекцией кишечника. В ближайшем послеоперационном периоде пациенты находились в течение 2-3 суток в отделении интенсивной терапии, где проводили полное парентеральное питание. Водную пероральную нагрузку с трофической целью начинали с 1-х суток, энтеральное питание лечебными смесями с 2-3 суток с постепенным расширением энтеральной нагрузки. Стимуляцию перистальтики с целью профилактики пареза кишечника проводили с первых послеоперационных суток (подкожные инъекции Прозерина 0,01% разовая доза из расчета 0,1мл/год жизни, но не более 1,0мл, кратность введения 2-3 раза в сутки). В течение 5-7 суток пациентам проводили антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия, чаще в виде комбинации Метронидазола и цефалоспоринов 3 поколения (либо Ципрофлоксацина).

Послеоперационный период после радикальных операций на анальном канале и прямой кишке. Пациенты соблюдали строгий постельный режим в течение 5 дней, исключали положение сидя в течение 10-14 дней. Назначали искусственное сдерживание дефекации в течение 4-5 дней (парентеральное питание и/или инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, диета полуэлементными смесями).

2.5 Методы статистического анализа

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере при помощи свободного языка программирования R и свободной среды разработки программного обеспечения Rstudio. Использовали стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. Для определения факторов риска в случае дихотомических переменных строили таблицы сопряженности с подсчетом отношения шансов (OR) и их 95% доверительного интервала (ДИ). Для изучения независимости дихотомических переменных проводили построение таблиц сопряженности с подсчетом статистики Пирсона - хи-квадрат [χ^2]. Для малых выборок применяли точный критерий Фишера с расчетом вероятности p . Для попарного изучения независимости численных переменных использовали t-критерий Стьюдента для нормально распределённых данных и U-критерий Манна-Уитни в других случаях. В случае множественных групп для численных переменных применялся однофакторный дисперсионный анализ с последующим попарным сравнением с коррекцией при помощи поправки Бонферрони.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

3.1 Характеристика пациентов с болезнью Крона по результатам предоперационного обследования

В нашем исследовании пациенты распределены на три основных фенотипа заболевания: стриктурирующая болезнь Крона, тип В2 (74/164 - 45%); пенетрирующая со стриктурами БК, тип В2В3 (46/164 - 28%), и воспалительная (непенетрирующая-нестриктурирующая) БК, тип В1 (44/164 - 27%). Детей с пенетрирующим типом В3 (изолированной абдоминальной свищевой формой БК) в данной когорте не выявлено.

Дополнительно проведен анализ результатов лечения пациентов с перианальными поражениями (86/164 - 52%) - т.н. перианальной болезнью Крона, включая свищевые перианальные проявления.

Подробная характеристика пациентов с указанием пола, возраста дебюта заболевания и возраста при поступлении, наличия клинических симптомов и внекишечных проявлений, фенотипов БК, представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Характеристика пациентов с болезнью Крона

Характеристика формы БК	Фенотип В2 (n=74)	Фенотип В2В3 (n=46)	Фенотип В1 (n=44)	Всего n=164
Пол				
мальчики	48 (65%)	24 (52%)	34 (77%)	106 (65%)
девочки	26 (35%)	22 (48%)	10 (23%)	58 (35%)
Возраст дебюта БК, лет: Ме 11,5 [8,8-14]				

0-9 лет (A1a)	27 (36%)	10 (22%)	17 (39%)	54 (33%)
<i>из них с очень ранним началом БК 0-6 лет (VEO)</i>	12 (16%)	2 (4%)	8 (18%)	22 (13%)
10-16 лет (A1b)	47 (64%)	36 (78%)	27 (61%)	110 (67%)
Возраст поступления в хирургию, лет: Me 15 [12,5-16]				
До 9 лет	5 (7%)	3 (7%)	10 (23%)	18 (11%)
От 10 до 17 лет	69 (93%)	43 (93%)	34 (77%)	146 (89%)
Симптомы БК в дебюте*				
Абдоминальный синдром	50 (68%)	39 (85%)	17 (39%)	106 (65%)
Диарейный синдром	38 (51%)	18 (39%)	26 (59%)	82 (50%)
Перианальные поражения	16 (22%)	5 (11%)	28 (64%)	49 (30%)
Внекишечные проявления*	27 (36%)	6 (13%)	9 (20%)	42 (26%)
Поражения:				
кожи и слизистых	18 (24%)	6 (13%)	4 (9%)	28 (17%)
суставов	9 (12%)	1 (2%)	1 (2%)	11 (7%)
печени	2 (3%)	0	1 (2%)	3 (2%)
Рецидивирующие инфекции	3 (4%)	0	4 (9%)	7 (4%)
Задержка физического развития*				
Задержка роста, тип G1	49 (66%)	24 (52%)	21 (48%)	94 (57%)
Дефицит веса (ИМТ<18,5)	54 (72%)	39 (85%)	25 (57%)	118 (72%)
<i>из них ИМТ<16</i>	37 (50%)	26 (57%)	15 (34%)	78 (48%)
Задержка полового развития	14 (19%)	16 (3%)	2 (5%)	32 (20%)
Клиническая симптоматика*				
Кишечная	12 (16%)	7 (15%)	0	19 (12%)

непроходимость				
Кишечное кровотечение	2 (3%)	0	6 (14%)	8 (5%)
Перфорация кишечника:	0	46 (100%)	0	46 (28%)
<i>кишечные свищи</i>	0	42 (91%)	0	42 (26%)
<i>внутрибрюшной инфильтрат</i>	0	37 (80%)	0	37 (23%)
<i>перфорация кишечника с перитонитом (в анамнезе)</i>	0	2 (4%)	0	2 (1%)
Перианальные поражения	35 (47%)	13 (28%)	38 (86%)	86 (52%)
*сочетание нескольких признаков у одного пациента				

При анализе клинических наблюдений отмечено преобладание мальчиков (65%) и дебюта заболевания в старшем школьном возрасте (67%). Подавляющее большинство пациентов оперированы в старшем школьном и подростковом возрасте (89%).

В среднем время от начала заболевания до постановки диагноза БК составляло 1-2 года, *Me I [0,8-2]*.

Болезнь Крона дебютировала с абдоминального болевого синдрома у двух третей пациентов (65%), у половины больных отмечали диарейный синдром (50%), каждый третий ребенок в начале заболевания имел перианальные поражения (30%), и у всех клиническая симптоматика сочеталась в разных комбинациях.

Внекишечные проявления БК выявлены у каждого четвертого ребенка (26%), и проявлялись сочетанными или изолированными поражениями кожи и слизистых, суставов, печени или рецидивирующими инфекциями.

Задержка физического развития регистрировалась в виде задержки роста у каждого второго ребенка (57%), дефицита массы тела - в двух третях случаев (72%), причем выраженный дефицит массы тела с ИМТ менее 16 кг/м^2 выявлен

почти у половины больных с недостаточностью питания или белково-энергетической недостаточностью (48%). Нарушение полового созревания (отсутствие менструаций и вторичных половых признаков) отмечены в 20% наблюдений.

Клиническая картина наиболее ярко была представлена у пациентов с пенетрирующей со стриктурами БК, когда имела место прикрытая перфорация кишечника, с формированием внутрибрюшных инфильтратов (n=37) и/или кишечных свищей (n=42), либо возникала перфорация кишечника в свободную брюшную полость с возникновением разлитого перитонита (у двоих пациентов в анамнезе). Симптомы кишечной непроходимости выявляли как у пациентов со стриктурирующей формой (n=12), так и у пациентов с пенетрациями и стриктурами (n=7). Значительно реже БК проявлялась кишечным кровотечением (n=8), и в подавляющем большинстве наблюдений при воспалительном фенотипе заболевания (n=6). Перианальные поражения, зарегистрированные при поступлении у половины пациентов (52%), наиболее часто сочетались с стриктурирующим фенотипом В2 (47%) и с воспалительной БК, тип В1 (86%).

Характеристика вариантов перенесенных оперативных вмешательств в анамнезе у пациентов с БК представлена в таблице 7.

По данным анамнеза отмечено, что до верификации диагноза болезни Крона каждому второму пациенту (57%) проведены различные оперативные вмешательства на органах брюшной полости и/или промежности. При абдоминальном болевом синдроме наиболее часто выполняли аппендэктомию (18%) или диагностическую лапароскопию (13%). Значительно реже выявляли внутрибрюшной абсцесс (7%) либо накладывали отводящую кишечную стому (7%). Каждому третьему пациенту с БК проведено вскрытие острого парапроктита (44/164 - 27%).

Таблица 7 - Варианты операций в анамнезе у пациентов с болезнью Крона

Характеристика формы БК	Фенотип B2 (n=74)	Фенотип B2B3 (n=46)	Фенотип B1 (n=44)	Всего n=164
Оперированы в анамнезе*	35 (47%)	29 (63%)	29 (66%)	93 (57%)
Аппендэктомия	5 (7%)	13 (28%)	1 (2%)	29 (18%)
Диагностическая лапароскопия	10 (14%)	11 (24%)	1 (2%)	22 (13%)
Дренирование внутрибрюшного абсцесса или псоас-абсцесса	0	11 (24%)	0	11 (7%)
Наложение кишечной стомы	6 (8%)	5 (11%)	0	11 (7%)
Лапаротомия, резекция кишечника	5 (7%)	3 (7%)	0	8 (5%)
Лапаротомия, ушивание перфорации кишки	1 (1%)	3 (7%)	0	4 (2%)
Вскрытие острого парапроктита	13 (18%)	5 (11%)	26 (59%)	44 (27%)
Иссечение параректального свища	5 (7%)	2 (4%)	3 (7%)	10 (6%)
Иссечение анальной трещины или гипертрофированной анальной бахромки	3 (4%)	0	1 (2%)	4 (2%)
Бужирование стриктуры дистальной трети прямой кишки	0	1 (2%)	0	1 (0,6%)
*сочетание нескольких операций у одного пациента				

Перианальные поражения при БК у детей были представлены бессвищевой формой поражения перианальной кожи и аноректальной области, и свищевой формой.

Характеристика видов перианальных поражений в сочетании с разными фенотипами БК представлена в таблице 8.

Таблица 8 - Характеристика перианальных поражений у детей с болезнью Крона

Виды перианальных поражений*	Фенотип B2p (n=35)	Фенотип B2B3p (n=13)	Фенотип B1p (n=38)	Всего n=86
БЕССВИЩЕВАЯ (НЕПЕНЕТРИРУЮЩАЯ) ФОРМА				
1 тип. Поражения перианальной кожи	26 (74%)	7 (54%)	24 (63%)	57 (66%)
Гипертрофированные анальные бахромки	22 (63%)	7 (54%)	18 (47%)	47 (55%)
Анальные трещины	20 (57%)	3 (23%)	20 (53%)	43 (50%)
Перианальные язвы	2 (6%)	1 (8%)	3 (8%)	6 (7%)
2 тип. Поражения прямой кишки и анального канала	10 (29%)	3 (23%)	1 (3%)	14 (16%)
Рубцовая стриктура кишки	7 (20%)	2 (15%)	0	9 (10%)
Воспалительный стеноз ануса	3 (9%)	1 (8%)	1 (3%)	5 (6%)
СВИЩЕВАЯ (ПЕНЕТРИРУЮЩАЯ) ФОРМА				
3 тип. Параректальные абсцессы	14 (40%)	5 (38%)	34 (89%)	53 (62%)
Острый парапроктит (параректальный абсцесс)	8 (23%)	4 (31%)	16 (42%)	28 (33%)
Хронический парапроктит	6 (17%)	1 (8%)	18 (47%)	25 (29%)

(параректальные полости)				
4 тип. Параректальные свищи	19 (54%)	5 (38%)	34 (89%)	58 (67%)
Простые параректальные свищи	8 (23%)	4 (31%)	10 (26%)	22 (26%)
Сложные параректальные свищи	11 (31%)	1 (8%)	24 (63%)	36 (42%)
<i>из них ректо-вестибулярные</i>	1 (3%)	1 (8%)	2 (5%)	4 (5%)
*сочетание нескольких видов поражений у одного пациента				

При анализе результатов клинического осмотра пациентов с перианальной БК отмечено, что почти все варианты встречались с одинаковой частотой - поражения перианальной кожи (66%), параректальные абсцессы (62%) и параректальные свищи (67%). И лишь бессвищевые поражения прямой кишки регистрировали значительно реже (16%).

У пациентов с бессвищевой формой перианальной БК наиболее часто выявляли гипертрофированные анальные бахромки (55%) и анальные трещины (50%).

При свищевой форме перианальной БК с достаточно схожей частотой встречали проявления острого (33%) или хронического воспалительного процесса в перианальной области (25%), и выявляли простые параректальные свищи (26%).

Один вид поражения промежности выявлен лишь у каждого пятого пациента с перианальной БК (16/86 - 19%), сочетание двух вариантов поражений зарегистрировано в трети наблюдений (24/86 - 28%), комбинация трех и более видов поражений отмечено в половине случаев (46/86 - 53%).

Подробная характеристика результатов лабораторных методов исследования, с учетом индекса активности БК, представлена в таблице 9.

Таблица 9 - Результаты клинико-лабораторных исследований у пациентов с болезнью Крона

Результаты клинико-лабораторных исследований*	Фенотип B2 (n=74)	Фенотип B2B3 (n=46)	Фенотип B1 (n=44)	Итого (n=164)
Высокая активность БК (PCDAI>30), <i>P-value=0,0064</i>	28 (38%)	31 (67%)	20 (45%)	79 (48%)
Лабораторные исследования (стандартные методы)				
Анемия	50 (68%)	34 (74%)	24 (55%)	108 (66%)
<i>средней тяжести</i> (Hb=81-100г/л)	40 (54%)	30 (65%)	18 (41%)	88 (54%)
<i>тяжелой степени</i> (Hb<80г/л)	10 (14%)	4 (9%)	6 (14%)	20 (12%)
Лейкоцитоз	31 (42%)	23 (50%)	16 (36%)	70 (43%)
Тромбоцитоз	29 (39%)	21 (46%)	16 (36%)	66 (40%)
Повышение СОЭ	60 (81%)	38 (83%)	35 (80%)	133 (81%)
Снижение уровня железа	53 (72%)	38 (83%)	28 (64%)	119 (73%)
Повышение СРБ	57 (77%)	43 (93%)	37 (84%)	137 (84%)
Гипоальбуминемия	48 (65%)	41 (89%)	24 (55%)	113 (69%)
<i>умеренная</i> (альбумин 31-40г/л)	37 (50%)	33 (7%)	20 (45%)	90 (55%)
<i>выраженная</i> (альбумин<30г/л)	11 (15%)	8 (17%)	4 (9%)	23 (14%)
Иммунологические методы				
Повышение уровня специфических антител	12 (16%)	10 (22%)	7 (16%)	29 (18%)
<i>ASCA</i>	3 (4%)	6 (13%)	2 (5%)	11 (7%)
<i>ANCA</i>	3 (4%)	2 (4%)	2 (5%)	7 (4%)
<i>anti-DNA-screen</i>	5 (7%)	1 (2%)	3 (7%)	9 (5%)

<i>ENA-screen</i>	<i>1 (1%)</i>	<i>1 (2%)</i>	<i>0</i>	<i>2 (1%)</i>
Гипер-IgM (первичный иммунодефицит)	0	0	1 (2%)	1 (0,6%)
Повышение фекального кальпротектина	38 (51%)	17 (37%)	25 (57%)	80 (49%)
<i>выраженное (ФК > 250 мкг/г)</i>	<i>35 (47%)</i>	<i>15 (33%)</i>	<i>23 (52%)</i>	<i>73 (45%)</i>
Генетический метод (экзомное секвенирование генома)				
Первичный иммунодефицит (XIAP/BIRC)	3 (4%)	0	1 (2%)	4 (2%)
*сочетание нескольких видов исследований и результатов анализов у одного пациента				

Высокая активность заболевания с PCDAI более 30 баллов зафиксирована в половине наблюдений (48%).

При анализе результатов лабораторных исследований до операции анемия выявлена у двух третей пациентов с БК (66%), из них анемия тяжелой степени с уровнем гемоглобина менее 80г/л зарегистрирована у 20 детей. Снижение уровня сывороточного железа (с анемией или в виде латентного железодефицита) отмечено в 73% наблюдений. У подавляющего большинства пациентов отмечали повышение СОЭ (81%) и СРБ (84%). Снижение уровня альбумина выявлено почти в 70% случаев.

Иммунологические методы с определением специфических антител проведены у небольшой группы пациентов (18%). Повышение уровня фекального кальпротектина выявлено у половины больных (49%), причем большинство пациентов показали выраженное повышение уровня ФК (35/38 - 92%).

Экзомное секвенирование генома позволило верифицировать первичный иммунодефицит у 4 пациентов с моногенной БК.

Подробная характеристика результатов **инструментальных методов исследования** пациентов с БК представлена в таблицах 10, 11, 12 и 13.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проведено у всех пациентов (таблица 10), наиболее часто выявляли такие УЗ-признаки, как утолщение кишечной стенки (55%) и сужение просвета кишки (41%). У каждого пятого пациента выявлен внутрибрюшной инфильтрат (20%). По результатам УЗИ параректальной области, проведенного в трети наблюдений (47/164 - 29%), наиболее часто выявляли сочетание параректальных абсцессов и свищей (25/47 - 53%).

Таблица 10 - Результаты ультразвуковых исследований (УЗИ) у пациентов с болезнью Крона

Результаты УЗИ*	Фенотип B2	Фенотип B2B3	Фенотип B1	Итого
УЗИ органов брюшной полости	n=74	n=46	n=44	164 (100%)
<i>утолщение стенки</i>	44 (59%)	25 (54%)	21 (48%)	90 (55%)
<i>сужение просвета кишки (стриктура)</i>	41 (55%)	27 (59%)	0	68 (41%)
<i>внутрибрюшной инфильтрат</i>	8 (11%)	25 (54%)	0	33 (20%)
<i>кишечные свищи</i>	0	17 (37%)	0	17 (10%)
<i>внутрибрюшной абсцесс</i>	0	9 (20%)	0	9 (5%)
УЗИ перианальной области	n=16 (22%)	n=2 (4%)	n=29 (66%)	n=47 (29%)
<i>сочетание абсцесса и свищей</i>	8 (50%)	0	17 (59%)	25 (53%)
<i>параректальный свищ</i>	3 (19%)	1 (50%)	7 (24%)	11 (23%)
<i>абсцесс промежности</i>	1 (6%)	0	4 (14%)	5 (11%)
*сочетание нескольких видов исследований и вариантов поражения у одного пациента				

При эндоскопическом исследовании толстой кишки с досмотром терминального отдела подвздошной кишки (таблица 11) в подавляющем большинстве случаев регистрировали эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки кишки (127/160 - 98%), а в двух третях наблюдений выявили стриктуру толстой или подвздошной кишки (101/160 - 63%).

По данным ректороманоскопии в половине случаев выявлен стеноз (13/25) и/или эрозивно-язвенное поражение дистального отдела толстой кишки (12/25). По результатам видеокапсульного исследования стриктура тонкой кишки выявлена у 4 пациентов (из 12 исследований), причем у двоих детей отмечалась ретенция капсулы, что потребовало проведения неотложной операции.

Таблица 11 - Результаты эндоскопических исследований у пациентов с болезнью Крона

Результаты эндоскопических исследований*	Фенотип B2 (n=74)	Фенотип B2B3 (n=46)	Фенотип B1 (n=44)	Итого (n=164)
Илеоколоноскопия/ колоноскопия	73 (99%)	43 (93%)	44 (100%)	160 (98%)
<i>язвы, афты, эрозии</i>	61 (82%)	23 (50%)	43 (98%)	127 (77%)
<i>стеноз</i>	63 (85%)	36 (78%)	2 (5%)	101 (62%)
<i>псевдополипы</i>	12 (16%)	2 (4%)	5 (11%)	19 (12%)
<i>свищи</i>	1 (1%)	7 (15%)	3 (7%)	11 (7%)
Эзофагогастродуоденоскопия (неспецифические изменения)	66 (89%)	40 (87%)	34 (77%)	140 (85%)
Ректороманоскопия	15 (20%)	5 (11%)	5 (11%)	25 (15%)
<i>стеноз</i>	11 (15%)	2 (4%)	0	13 (8%)
<i>язвы/эрозии</i>	7 (9%)	3 (7%)	2 (5%)	12 (7%)
<i>свищи</i>	0	1 (2%)	2 (5%)	3 (2%)

Видеокапсульное исследование тонкой кишки	8 (11%)	1 (2%)	3 (7%)	12 (7%)
<i>язвы/эрозии</i>	2 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	4 (2%)
<i>стриктура кишки</i>	4 (5%)	0	0	4 (2%)
<i>ретенция капсулы</i>	2 (3%)	0	0	2 (1%)
*сочетание нескольких видов исследований и вариантов поражения у одного пациента				

Применение методов лучевой диагностики (таблица 12) чаще всего позволяло обнаружить кишечную стриктуру, так при ирригографии выявлено поражение толстой кишки в 59% наблюдений (51/87), по результатам рентгенографии ЖКТ зафиксировано стойкое сужение просвета тонкой кишки и/или илеоцекальной области в 71% случаев (85/120). По данным КТ органов брюшной полости стриктура кишки обнаружена в половине наблюдений (21/45 - 47%).

Таблица 12 - Результаты лучевых методов исследований

Результаты лучевых исследований*	Фенотип B2 (n=74)	Фенотип B2B3 (n=46)	Фенотип B1 (n=44)	Итого (n=164)
Ирригография	51 (69%)	19 (41%)	17 (39%)	87 (53%)
<i>стриктура кишки</i>	37 (50%)	13 (28%)	1 (2%)	51 (31%)
<i>деформация просвета</i>	2 (3%)	0	1 (2%)	3 (2%)
<i>кишечные свищи</i>	0	2 (4%)	0	2 (1%)
Рентгенография ЖКТ с пассажем контраста	63 (85%)	36 (78%)	21 (48%)	120 (73%)
<i>стриктура кишки</i>	53 (72%)	31 (67%)	1 (2%)	85 (52%)
<i>кишечные свищи</i>	0	11 (24%)	0	11 (7%)
<i>инфильтрат</i>	1 (1%)	8 (17%)	0	9 (5%)

Фистулография (визуализация свища)	7 (9%)	4 (9%)	7 (16%)	18 (11%)
КТ брюшной полости	16 (22%)	24 (52%)	5 (11%)	45 (27%)
<i>стриктура кишки</i>	7 (9%)	13 (28%)	1 (2%)	21 (13%)
<i>внутрибрюшной инфильтрат</i>	5 (7%)	16 (35%)	0	21 (13%)
<i>кишечные свищи</i>	0	7 (15%)	0	7 (4%)
<i>внутрибрюшной абсцесс</i>	0	5 (11%)	0	5 (3%)
КТ малого таза	2 (3%)	0	5 (11%)	7 (4%)
<i>параректальный свищ</i>	1 (1%)	0	4 (9%)	5 (3%)
<i>абсцесс промежности</i>	0	0	1 (2%)	1 (0,6%)
*сочетание нескольких видов исследований и вариантов поражения у одного пациента				

Подробная характеристика результатов **магнитно-резонансной томографии и осмотра промежности под АМН** представлена в таблице 13.

По результатам магнитно-резонансной энтерографии (МРЭ) наиболее частыми признаками воспаления являлись усиление контрастирования пораженной кишечной стенки и сосудов брыжейки. По данным МРЭ у половины пациентов выявили стриктуру кишки (18/30) и супрастенотическое расширение (16/30). При проведении МРТ малого таза параректальные свищи выявлены в 62% наблюдений (28/45), а параректальные абсцессы в трети случаях (17/45). У пациентов с перианальными поражениями по результатам осмотра промежности под аппаратно-масочным наркозом в большинстве случаев визуализирован свищевой ход (40/60), в половине наблюдений выявлены параректальные абсцессы или полости (29/60).

Таблица 13 - Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) и осмотра под наркозом у пациентов с болезнью Крона

Результаты МРТ и осмотра под наркозом*	Фенотип B2 (n=74)	Фенотип B2B3 (n=46)	Фенотип B1 (n=44)	Итого (n=164)
МРТ-энтерография	18 (24%)	7 (15%)	5 (11%)	30 (18%)
<i>усиление контраста в стенке</i>	<i>16 (22%)</i>	<i>4 (9%)</i>	<i>5 (11%)</i>	<i>25 (15%)</i>
<i>утолщение сосудов брыжейки (симптом "гребёнки")</i>	<i>11 (15%)</i>	<i>5 (11%)</i>	<i>3 (7%)</i>	<i>19 (12%)</i>
<i>стриктура кишки/фиброз</i>	<i>12 (16%)</i>	<i>6 (13%)</i>	<i>0</i>	<i>18 (11%)</i>
<i>супрастенотическое расширение</i>	<i>9 (12%)</i>	<i>7 (15%)</i>	<i>0</i>	<i>16 (10%)</i>
<i>кишечные свищи</i>	<i>0</i>	<i>2 (4%)</i>	<i>0</i>	<i>2 (1%)</i>
<i>внутрибрюшной абсцесс</i>	<i>0</i>	<i>2 (4%)</i>	<i>0</i>	<i>2 (1%)</i>
МРТ малого таза	16 (22%)	8 (11%)	21 (48%)	45 (27%)
<i>параректальный свищ</i>	<i>8 (11%)</i>	<i>2 (4%)</i>	<i>18 (41%)</i>	<i>28 (17%)</i>
<i>абсцесс промежности</i>	<i>5 (7%)</i>	<i>1 (2%)</i>	<i>11 (25%)</i>	<i>17 (10%)</i>
<i>стеноз прямой кишки</i>	<i>4 (5%)</i>	<i>0</i>	<i>2 (5%)</i>	<i>6 (4%)</i>
Осмотр и ревизия промежности под АМН	25 (34%)	1 (2%)	34 (77%)	60 (37%)
<i>свищевой ход</i>	<i>11 (15%)</i>	<i>1 (2%)</i>	<i>28 (64%)</i>	<i>40 (24%)</i>
<i>параректальный абсцесс/полость</i>	<i>7 (9%)</i>	<i>1 (2%)</i>	<i>21 (48%)</i>	<i>29 (18%)</i>
<i>стриктура анального канала</i>	<i>8 (11%)</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>8 (5%)</i>
*сочетание нескольких видов исследований и вариантов поражения у одного пациента				

По данным **морфологических методов исследования** (таблица 14) биоптатов слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки наиболее часто регистрировали воспалительную инфильтрацию (140/162) и наличие деструктивного поражения слизистой оболочки (92/162). Значительно реже по результатам биопсии слизистой обнаруживали эпителиоидно-клеточные гранулемы (15%) или признаки фиброза подслизистого слоя (7%).

Таблица 14 - Результаты морфологических исследований биоптатов слизистой оболочки кишечника у пациентов с болезнью Крона

Результаты морфологических исследований биоптатов слизистой оболочки ЖКТ*	Фенотип B2 (n=74)	Фенотип B2B3 (n=46)	Фенотип B1 (n=44)	Итого (n=164)
Биоптаты слизистой подвздошной и/или толстой кишки	73 (99%)	45 (98%)	44 (100%)	162 (99%)
<i>воспалительная инфильтрация</i>	<i>63 (85%)</i>	<i>37 (80%)</i>	<i>40 (91%)</i>	<i>140 (85%)</i>
<i>крипт-абсцессы/эрозии/язвы</i>	<i>44 (59%)</i>	<i>18 (39%)</i>	<i>30 (68%)</i>	<i>92 (56%)</i>
<i>гранулема</i>	<i>10 (14%)</i>	<i>4 (9%)</i>	<i>10 (23%)</i>	<i>24 (15%)</i>
<i>фиброз</i>	<i>4 (5%)</i>	<i>5 (11%)</i>	<i>2 (5%)</i>	<i>11 (7%)</i>
*сочетание нескольких признаков в одном исследовании				

Подробная характеристика пациентов соответственно Парижской классификации по результатам предоперационного обследования представлена в таблице 15. Наиболее частой локализацией было поражение терминального отдела подвздошной кишки - изолированное (38%) либо в сочетании с поражением толстой кишки (38%), у каждого пятого пациента выявлено поражение толстой кишки (21%). Локализованная форма БК зафиксирована в

трети наблюдений (30%), а распространенное поражение имелось лишь в единичных случаях (2%).

Таблица 15 - Характеристика локализации и степени поражения кишечника у пациентов с болезнью Крона

Характеристика локализации поражения ЖКТ	Фенотип В2 (n=74)	Фенотип В2В3 (n=46)	Фенотип В1 (n=44)	Итого (n=164)
Уровень поражения ЖКТ ($P\text{-value}<0.0001$)				
терминальный илеит, L1	31 (42%)	29 (63%)	3 (7%)	63 (38,4%)
колит, L2	15 (20%)	4 (9%)	16 (36%)	35 (21,3%)
илеоколит, L3	26 (35%)	11 (24%)	25 (57%)	62 (37,8%)
изолированное поражение верхних отделов ЖКТ, L4b	2 (3%)	2 (4%)	0	4 (2,4%)
<i>Сочетания поражений:</i>	<i>10 (14%)</i>	<i>7 (15%)</i>	<i>2 (5%)</i>	<i>19 (12%)</i>
<i>L1+L4</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>0</i>	<i>9 (5%)</i>
<i>L3+L4</i>	<i>5</i>	<i>2</i>	<i>2 (5%)</i>	<i>9 (5%)</i>
<i>L4ab</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>1 (0,6%)</i>
Протяженность поражения кишечника				
локализованное (до 30см)	21 (28%)	27 (59%)	2 (5%)	50 (30%)
распространенное (>100см)	4 (5%)	0	0	4 (2%)

3.2 Характеристика хирургических вмешательств у пациентов с болезнью Крона

Пациентам с БК проводили оперативные вмешательства с учетом течения и формы заболевания, локализации и распространенности поражения, характера поражения кишечника или промежности. Показаниями к операции были острые и хронические кишечные осложнения БК, перианальные поражения, а также неэффективность консервативной терапии. Характеристика общего количества перенесенных оперативных вмешательств с учетом фенотипа БК представлена в таблице 16.

Таблица 16 - Общее количество оперативных вмешательств у пациентов с болезнью Крона

Общее количество оперативных вмешательств (<i>P-value 0,0002</i>)	Фенотип B2 (n=74)	Фенотип B2B3 (n=46)	Фенотип B1 (n=44)	Итого (n=164)
одна операция	30 (41%)	10 (22%)	5 (11%)	45 (27%)
две операции	17 (23%)	16 (35%)	6 (14%)	39 (24%)
три и более операции	27 (36%)	20 (43%)	33 (75%)	80 (49%)

При анализе количества оперативных вмешательств у пациентов с БК выявлено, что половина пациентов перенесли три и более операций (49%), в четверти наблюдений выполнено одно (27%) или два хирургических вмешательства (24%).

Средний возраст первой операции - 14 лет, *Me 14 [11-16]*. Интервал от первых симптомов до первого оперативного вмешательства в среднем составлял 1 год, *Me 1 [0,3-3]*.

Характеристика количества оперативных вмешательств на промежности и прямой кишке, выполненных в нашей клинике, представлена в таблице 17. В половине наблюдений выполнено два хирургических вмешательства (52%), в четверти случаев проведена одна операция (26%), либо три и больше операций (22%).

Таблица 17 - Количество оперативных вмешательств у пациентов с перианальной болезнью Крона

Количество операций на промежности и прямой кишке (<i>P-value 0,0741</i>)	Фенотип B2p (n=22)	Фенотип B2B3p (n=3)	Фенотип B1p (n=37)	Итого (n=62)
Одна операция	3 (14%)	2 (67%)	11 (30%)	16 (26%)
Две операции	11 (50%)	0	21 (57%)	32 (52%)
Три и более операции	8 (36%)	1 (33%)	5 (13%)	14 (22%)

Варианты хирургического доступа при операциях на брюшной полости с учетом фенотипа БК представлены в таблице 18.

Таблица 18 - Характеристика хирургического доступа при операциях на органах брюшной полости у пациентов с болезнью Крона

Пациенты с БК, оперированные на органах брюшной полости (<i>P-value 0,2095</i>)	Фенотип B2 (n=72)	Фенотип B2B3 (n=46)	Фенотип B1 (n=15)	Итого (n=133)
Открытая операция (лапаротомия)	40 (56%)	34 (74%)	8 (53%)	82 (62%)
Лапароскопический доступ	29 (40%)	10 (22%)	7 (47%)	46 (35%)
Открытые и лапароскопические вмешательства	3 (4%)	2 (4%)	0	5 (3%)

У пациентов со стриктурирующей БК радикальные резекции кишечника в половине наблюдений выполняли открытым хирургическим доступом (56%), более чем у трети пациентов проведены лапароскопические эндохирургические вмешательства (40%). При пенетрирующей со стриктурами БК радикальные резекции кишечника в подавляющем большинстве случаев также выполняли открытым хирургическим доступом (74%), лишь в четверти наблюдений (26%) проведены лапароскопические эндохирургические вмешательства.

Среднее время операции на органах брюшной полости, независимо от хирургического доступа, составляло около 150 минут, *Me 150 [120-180]*.

Основные **характеристики кишечных анастомозов** у пациентов с БК с учетом фенотипа представлена в таблице 19.

Таблица 19 - Характеристика вариантов кишечных анастомозов у пациентов с болезнью Крона

Количество и виды кишечных анастомозов	Фенотип B2 (n=70)	Фенотип B2B3 (n=44)	Фенотип B1 (n=12)	Итого (n=126)	P-value
Количество кишечных анастомозов (во время одной операции)					0,2594
Один анастомоз	65 (93%)	38 (86%)	12 (100%)	115 (91%)	
Два и больше	5 (7%)	6 (14%)	0	11 (9%)	
Типы кишечного анастомоза					0,0514
Прямой, конец-в-конец, ручным способом	40 (57%)	32 (73%)	8 (67%)	80 (63%)	
Бок-в-бок, сшивающим аппаратом	22 (31,4%)	9 (20%)	0	31 (25%)	
Прямой, инвагинационный по Витебскому	3 (4,3%)	2 (5%)	3 (25%)	8 (6%)	

Прямой, конец-в-конец, сшивающим аппаратом	3 (4,3%)	1 (2%)	1 (8%)	5 (4%)	
Конец-в-бок, ручным способом	2 (3%)	0	0	2 (2%)	

При анализе количества анастомозов за одну операцию отмечено, что подавляющему большинству пациентов (91%), независимо от фенотипа БК, накладывали один кишечный анастомоз, в то время как несколько кишечных анастомозов сформировали только у 5 пациентов со стриктурами (7%) и у 6 больных с межкишечными свищами (14%).

По результатам изучения типов кишечных анастомозов выявили, что в каждом втором наблюдении накладывали ручной прямой анастомоз «конец-В-конец» (63%), в трети случаев - «бок-в-бок» линейным сшивающим аппаратом (25%), остальные конфигурации применяли значительно реже.

Выбор варианта кишечного анастомоза зависел от оперативного доступа: при открытых операциях наиболее часто использовали ручной прямой кишечный анастомоз, при лапароскопических вмешательствах накладывали анастомоз линейным или циркулярным сшивающим аппаратом.

3.2.1 Хирургическое лечение пациентов со стриктурирующей болезнью Крона

Пациентам с БК со стриктурами (n=74) проводили хирургические вмешательства в зависимости от вариантов локализации поражения, наличия или отсутствия симптомов кишечной непроходимости. Среднее время от выявления стриктуры до оперативного вмешательства составило 6 месяцев, *Me 6 [3-12]*. Характеристика видов поражения кишечника представлена в таблице 20.

Таблица 20 - Характеристика вида поражения кишечника у пациентов со стриктурирующей болезнью Крона

Характеристика вида поражения кишечника	Фенотип В2 (n=74)
Локализация стриктуры	
Илеоцекальная стриктура	39 (53%)
Илеоцекальная стриктура + стриктура тонкой кишки	3 (4%)
Илеоцекальная стриктура + стриктура толстой кишки	2 (2,7%)
Локальная стриктура толстой кишки (<1/3 кишки)	10 (13,5%)
Протяженная стриктура толстой кишки (более 1/2 ободочной кишки)	8 (10,8%)
Стриктура тонкой кишки	6 (8%)
Стриктура прямой кишки	6 (8%)
Протяженность поражения тонкой кишки	
локализованное (до 30см)	21 (28%)
распространенное (>100см)	4 (5%)

Локализация стриктуры в илеоцекальном углу отмечена в половине наблюдений (53%). Кроме этого выявили пациентов с сочетанием илеоцекальной стриктуры и поражением проксимального отдела тонкой кишки (3) или с локальной стриктурой толстой кишки (2). Изолированное поражение проксимальной и/или средней трети тонкой кишки выявили у 6 пациентов (8%), также как и изолированные стриктуры прямой кишки (8%). Поражение толстой (ободочной) кишки были представлены локальными (13,5%) или протяженными стриктурами (10,8%).

В четверти клинических наблюдений отмечено локализованное поражение тонкой кишки (28%), в то время как распространенное поражение (с суммой всех участков тонкой кишки со стриктурами более 100см) зафиксировано лишь у 4 пациентов (5%).

В группе пациентов со стриктурирующей БК оперированы на кишечнике 72 ребенка (72/74 - 97%), двоим пациентам подросткового возраста (со стриктурой илеоцекальной локализации и стриктурой сигмовидной кишки) проведены операции только по поводу свищевых перианальных поражений.

Характеристика вариантов перенесенных радикальных резекций кишечника представлена в таблице 21.

Таблица 21 - Характеристика радикальных операций у пациентов со стриктурирующей болезнью Крона

Характеристика вариантов операций у пациентов с БК	Фенотип В2 (n=72)
Илеоцекальная резекция	39 (54,2%)
Илеоцекальная резекция + резекция тонкой кишки	3 (4,2%)
Илеоцекальная резекция + резекция толстой кишки	1 (1,3%)
Резекция ободочной кишки / субтотальная колэктомия	19 (26,3%)
Резекция тонкой кишки	5 (7%)
Резекция прямой кишки	5 (7%)

Более чем у половины пациентов выполнили илеоцекальную резекцию (43/72 - 60 %), из них в сочетании с резекцией тонкой (3) или толстой кишки (1). В четверти наблюдений провели резекцию ободочной кишки (15) либо субтотальную колэктомию (4). В единичных случаях выполнили изолированные резекции тонкой (4) или прямой кишки (4).

Характеристика вариантов и количества перенесенных хирургических вмешательств на кишечнике представлена в таблице 22.

Таблица 22 - Характеристика вариантов и количества операций у пациентов с стриктурирующей болезнью Крона

Количество и варианты оперативных вмешательств у пациентов с БК	Фенотип В2 (n=72)
Варианты 1 и 2 оперативного вмешательства*	
Резекция кишки с первичным анастомозом (в т.ч. у ребенка с ретенцией видеокапсулы)	53 (74%)
<i>Из них повторная операция:</i>	
<i>Релапароскопия, санация и дренирование брюшной полости, устранение несостоятельности илео-асцендоанастомоза</i>	<i>1 (2%)</i>
<i>Релапароскопия, устранение спаечной кишечной непроходимости</i>	<i>1 (2%)</i>
<i>Дренирование ретроректального синуса (после лапароскопической резекции прямой кишки)</i>	<i>1 (2%)</i>
<i>Повторная резекция кишки с первичным анастомозом (другая локализация стриктуры)</i>	<i>1 (2%)</i>
Резекция кишки с наложением стомы	9 (13%)
<i>Из них повторная операция:</i>	
<i>Закрытие стомы</i>	<i>6 (67%)</i>
<i>Повторная резекция кишки с наложением превентивной стомы</i>	<i>2 (22%)</i>
<i>Устранение спаечной кишечной непроходимости</i>	<i>1 (11%)</i>
Резекция кишки с анастомозом и наложением проксимальной стомы	4 (6%)
<i>Повторная операция: закрытие стомы</i>	<i>4 (100%)</i>
Стома без резекции	7 (9,7%)
<i>Из них повторная операция:</i>	
<i>Резекция кишки и превентивная стома</i>	<i>3 (43%)</i>
<i>Резекция кишки и закрытие стомы</i>	<i>3 (43%)</i>
<i>Закрытие стомы</i>	<i>1 (14%)</i>

Удаление видеокапсулы	1 (1%)
<i>Повторная операция: резекция кишки с первичным анастомозом</i>	<i>1 (100%)</i>
Виды третьего оперативного вмешательства	
Закрытие стомы	5 (7%)
Повторная резекция кишки (другая локализация стриктуры)	2 (3%)
*сочетание вариантов оперативных вмешательств	

У подавляющего большинства пациентов проводили плановые резекции участка кишки с наложением первичного кишечного анастомоза (74%), из них у одного ребенка в связи с ретенцией видеокапсулы (Рисунок 49).

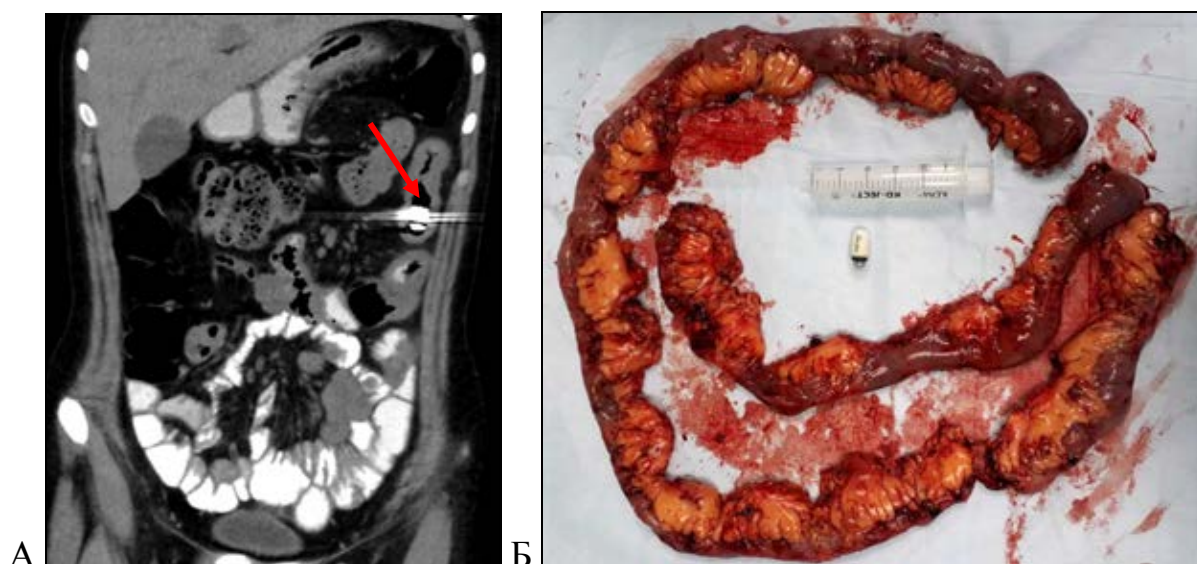


Рисунок 49 - Фотодокументы пациентки К., 14 лет (и/б 78392/18 МДГКБ).
 А - Компьютерная томограмма: визуализируются множественные стриктуры тощей кишки и видеокапсула (указана стрелкой). Б - Фото резецированного отдела тонкой кишки и извлеченная видеокапсула.

Значительно реже выполняли резекцию кишки с формированием стомы в области резекции (13%) или с созданием первичного кишечного анастомоза и наложением проксимальной превентивной стомы (6%). Формирование кишечной стомы без резекции кишки выполнено семи пациентам (9,7%). Радикальные

резекции кишки со стриктурой проведены всем больным (72) и у подавляющего большинства пациентов выполнено реконструктивно-восстановительное вмешательство с закрытием стомы (96%), кроме трех случаев (до настоящего времени эти больные являются носителями стомы).

Для иллюстрации этапного подхода в лечении стриктурирующей БК приводим клинический пример.

Пациент К., 12 лет (и/б 26619/18, 108292/18 МДГКБ) поступил с жалобами на периодические боли и вздутия живота, задержку самостоятельного стула, болезненные синеватые пятна на бедрах и голенях.

Из анамнеза заболевания: в возрасте 5 лет (2010г) впервые появилась примесь слизи и крови в стуле, эпизоды фебрилитета. Проведено обследование, по данным ректороманоскопии выявлен язвенно-геморрагический колит, при гистологическом исследовании обнаружены эпителиоидные гранулемы. Выставлен диагноз: Язвенный колит. Проводилась консервативная терапия стероидными гормонами, препаратами 5-АСК, Азатиоприном. В 2012г появились воспалительные полиповидные разрастания в области ануса, образовался параректальный свищ (в 2013г дважды оперирован, выполнялось иссечение свища). В 2014 выявлены внекишечные поражения в виде узловатой эритемы на голенях. Пересмотрен диагноз в пользу болезни Крона толстой кишки, начата биологическая терапия Инфликсимабом. В августе 2015г выявлен стеноз ректосигмоидного отдела толстой кишки. В апреле 2016г - смена терапии на Адалimumаб.

При госпитализации в МДГКБ в марте 2018г обращало на себя внимание увеличение живота в размерах, ассиметричное вздутие живота - в эпигастральной области. Зафиксирована задержка физического развития (вес 33кг - 10цент., рост 138см - 3цент.; ИМТ=17,3кг/см²). Выявлена задержка костного возраста. В перианальной области множественные гипертрофированные анальные бахромки без воспаления (Рисунок 50А). По данным ректороманоскопии: на 12см от ануса определяется сужение просвета до 2-3мм (Рисунок 50Б). Ирригография: введение

водорастворимого контраста крайне затруднительно, отмечается участок сужения в проекции сигмовидной кишки, диаметром до 8-12мм, длиной до 10см; проксимальнее - супрастенотическое расширение до 60мм в диаметре (Рисунок 50В). КТ органов брюшной полости: сигмовидная кишка на всем протяжении в виде равномерной трубки, поперечно-ободочная кишка с большим количеством плотного содержимого (Рисунок 50Г). Заключение консилиума: Учитывая осложненную форму БК, декомпенсированную стриктуру сигмовидной кишки, с симптомами кишечной непроходимости, неэффективность консервативной терапии, локальное поражение кишки, задержку физического развития, показано хирургическое лечение. Выполнена операция (05.03.2018): Диагностическая лапароскопия; лапаротомия, резекция сигмовидной кишки со стриктурой, наложение терминальной сигмостомы (Рисунок 50Д). Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое исследование: макроскопически - слизистая кишки с обширными язвенными дефектами (Рисунок 50Е); микроскопически - трансмуральные язвы, грануляционная ткань, наличие гигантских многоядерных клеток; серозная оболочка с крупными очагами инфильтрации сегментоядерными лейкоцитами, лимфоцитами, плазматическими клетками, сосуды полнокровны. Заключение: хронический активный язвенный колит.

В межгоспитальный период отмечалась прогрессия БК, появились новые внекишечные проявления - икроножный миозит с васкулитом. Назначена гормональная (Преднизолон) и иммуносупрессивная терапия (Метотрексат).

Плановая госпитализация в МДГКБ для этапного хирургического лечения через 6 месяцев. Отмечена клинικο-эндоскопическая ремиссия БК, прибавка роста (+2см) и веса (+3кг), ИМТ=18.37кг/см². Выполнена операция: Лапароскопически-ассистированное наложение десцендо-ректоанастомоза циркулярным сшивающим аппаратом с закрытием сигмостомы (18.09.2018). Течение послеоперационного периода без осложнений. Через год после операции (в 2019г), в связи с выраженными внекишечными проявлениями БК и сохранением лабораторной активности, пациент переведен на терапию

Ведолизумабом. Данных за эндоскопический рецидив БК на момент катамнеза нет.



Рисунок 50 - Фотодокументы пациента К., 12 лет (и/б 26619/18 МДГКБ).

А - Вид перианальной области: множественные гипертрофированные анальные бахромки без воспаления, на 11 часах - рубец после иссечения свища. Б - Эндофотография (данные ректороманоскопии) и В - Ирригограмма: Эндоскопическая и рентгенологическая картина стриктуры дистальной трети сигмовидной кишки. Г - Компьютерная томограмма: визуализируется расширенная поперечно-ободочная кишка, заполненная большим количеством кишечного содержимого. Д - Вид передней брюшной стенки после операции, терминальная сигмостома. Е - Фото макропрепарата участка толстой кишки, определяется стриктура и язвенные дефекты на слизистой оболочке.

Данный клинический пример демонстрирует этапное хирургическое лечение ребенка с агрессивным течением БК, с внекишечными проявлениями и

перианальными поражениями, осложненное стриктурой сигмовидной кишки. Показаниями к оперативному вмешательству в данном наблюдении являлись хроническое кишечное осложнение БК, задержка физического развития и неэффективность консервативной терапии. Учитывая выраженное супрастенотическое расширение толстой кишки с вторичным мегаколон и каловым завалом, с целью профилактики послеоперационных септических осложнений было принято решение о целесообразности формирования колостомы, без первичного кишечного анастомоза. В послеоперационном периоде пациенту усилили консервативную специфическую терапию БК, что позволило достичь клинико-эндоскопической ремиссии и выполнить реконструктивно-восстановительную операцию с закрытием стомы. Выбор этапного комбинированного подхода при осложненной БК, с учетом имеющихся факторов риска, позволил получить удовлетворительный результат лечения ребенка с тяжелой формой заболевания.

3.2.2 Хирургическое лечение пациентов с болезнью Крона пенетрирующей со стриктурами

Хирургические вмешательства пациентам с пенетрирующей со стриктурами БК (n=46) проводили с учетом уровня поражения ЖКТ, локализации стриктуры кишки, наличия или отсутствия прикрытой перфорации кишечника и кишечной непроходимости.

Средний интервал от выявления внутрибрюшного инфильтрата до оперативного вмешательства составил около 3-4 месяцев, *Me 3,5 [1-5]*, а от выявления кишечных свищей до операции - не более 3 месяцев, *Me 2,7 [1-5]*.

Характеристика вариантов поражения кишечника представлена в таблице 23.

Таблица 23 - Характеристика вариантов поражения кишечника у пациентов с пенетрирующей со стриктурами болезнью Крона

Варианты поражения*	Фенотип В2В3 (n=46)
Локализация стриктуры	46 (100%)
Илеоцекальная стриктура	33 (72%)
Илеоцекальная + стриктура тонкой кишки	5 (11%)
Илеоцекальная стриктура + стриктура толстой кишки	1 (2,2%)
Локальная стриктура толстой кишки (<1/3 кишки)	2 (4,2%)
Протяженная стриктура толстой кишки (>1/2 кишки)	1 (2,2%)
Стриктура тонкой кишки	2 (4,2%)
Стриктура верхнеампулярного отдела прямой кишки	2 (4,2%)
Виды кишечных свищей	42 (91%)
Межкишечные	19 (45%)
Забрюшинные	11 (26%)
Сочетание межкишечных и забрюшинных свищей	4 (10%)
Кишечно-кожные (наружные) свищи	5 (12%)
Сочетание межкишечные и кишечечно-кожных свищей	3 (7%)
Внутрибрюшные/забрюшинные инфильтраты	37 (80%)
Абсцедирующий	20 (54%)
Инфильтрат без абсцесса	17 (46%)
Внутрибрюшной/забрюшинный абсцесс	20 (37%)
Выявлен и дренирован до операции	6 (30%)
Обнаружен интраоперационно	14 (70%)
*сочетание нескольких видов поражений	

До поступления в нашу клинику двое пациентов (2/46 - 4%) оперированы по поводу перфорации кишечника в свободную брюшную полость с развитием перитонита, одному из них выполнено наложение илеостомы без резекции

пораженной кишки, другому ребенку ушита перфорация кишки, также без резекции кишечника.

У подавляющего большинства пациентов локализация поражения выявлена в илеоцекальном углу (39/46 - 85%), из них у 5 детей имелось сочетанное поражение проксимального отдела тонкой кишки (11%), а у одного ребенка - локальное поражение толстой кишки (2,2%). Значительно реже регистрировали изолированные поражения тонкой и толстой кишки.

По результатам исследования прикрытые перфорации кишечника с формированием свищей и инфильтратов выявляли на разных уровнях ЖКТ - как в области стриктуры, так и в супрастенотическом отделе. В подавляющем большинстве случаев выявляли кишечные свищи (42/46 - 91%) и/или внутрибрюшные инфильтраты (37/46 - 80%). У пациентов со свищами в двух третях случаев обнаружены межкишечные соустья (26/42 - 62%), из них в нескольких наблюдениях в сочетании с забрюшинными свищами (4) или с наружными кишечно-кожными фистулами (3). Изолированные забрюшинные свищевые ходы выявлены у четверти пациентов со свищами (11/42 - 26%), а кишечно-кожные свищи - лишь в 12% наблюдений (5/42).

В качестве иллюстрации приводим клинический пример хирургического лечения ребенка с илеоцекальной стриктурой с наружным кишечным свищом.

Пациентка А., 14 лет (и/б 4878/12 РДКБ), поступила с жалобами на незаживающий свищ в правой подвздошной области. Из анамнеза известно, что девочка болеет с 11 лет (2009г), когда впервые появились артралгии, стоматит и периодические боли в животе. В 2009г оперирована по поводу гангренозно-перфоративного аппендицита. В послеоперационном периоде сформировался кишечный свищ. Дважды выполнялись операции с ревизией и иссечением кишечного свища (2009, 2010гг), однако, сразу после операций свища рецидивировал. В этот же период отмечена потеря веса до 10кг. В 2010г выявлена болезнь Крона. Проводилась консервативная терапия (Салофальк, Метипред, Инфликсимаб, Буденофальк). С 2011 года назначен Азатиоприн. Инфликсимаб

отменен в связи с неэффективностью лечения и продолжением функционирования свища.

При поступлении: в правой подвздошной области определяется келоидный рубец, в центре - точечное отверстие с кишечным отделяемым (Рисунок 51А). В анализах - умеренная анемия и гипоальбуминемия, повышение СРБ. ИКС: Правосторонний эрозивный колит, деформация восходящего сегмента ободочной кишки, купола слепой кишки (Рисунок 51Б).

Проведена предоперационная подготовка – инфузионная и антибактериальная терапия, дополнительное лечебное питание (Модулен), продолжена иммуносупрессивная терапия (Азатиоприн). Выполнена операция (23.04.2012г): Лапаротомия, разделение внутрибрюшного инфильтрата, правосторонняя гемиколэктомия с иссечением кишечного свища, наложение илео-транsverзостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое исследование: Макроскопически - визуализирован кишечнокожный свищ (Рисунок 51В), поражение слизистой оболочки кишки в виде линейных язв с наложениями фибрина (Рисунок 51Г); микроскопически - картина распространенного хронического колита выраженной активности с образованием псевдопапиллярных структур, неполными и глубокими полными эрозиями прогрессирующего характера, со стриктурой илеоцекального угла, замещением грануляционной тканью слизистой оболочки свища.

Повторная госпитализация пациентки через полгода (и/б 3410/2013 РДКБ). Отмечена клинико-эндоскопическая ремиссия болезни Крона, прибавка веса (+7кг) и роста (+1см). Выполнено реконструктивно-восстановительное вмешательство с закрытием стомы. Послеоперационный период без осложнений. Продолжена противорецидивная терапия Азатиоприном. Срок катамнеза - 7 лет.

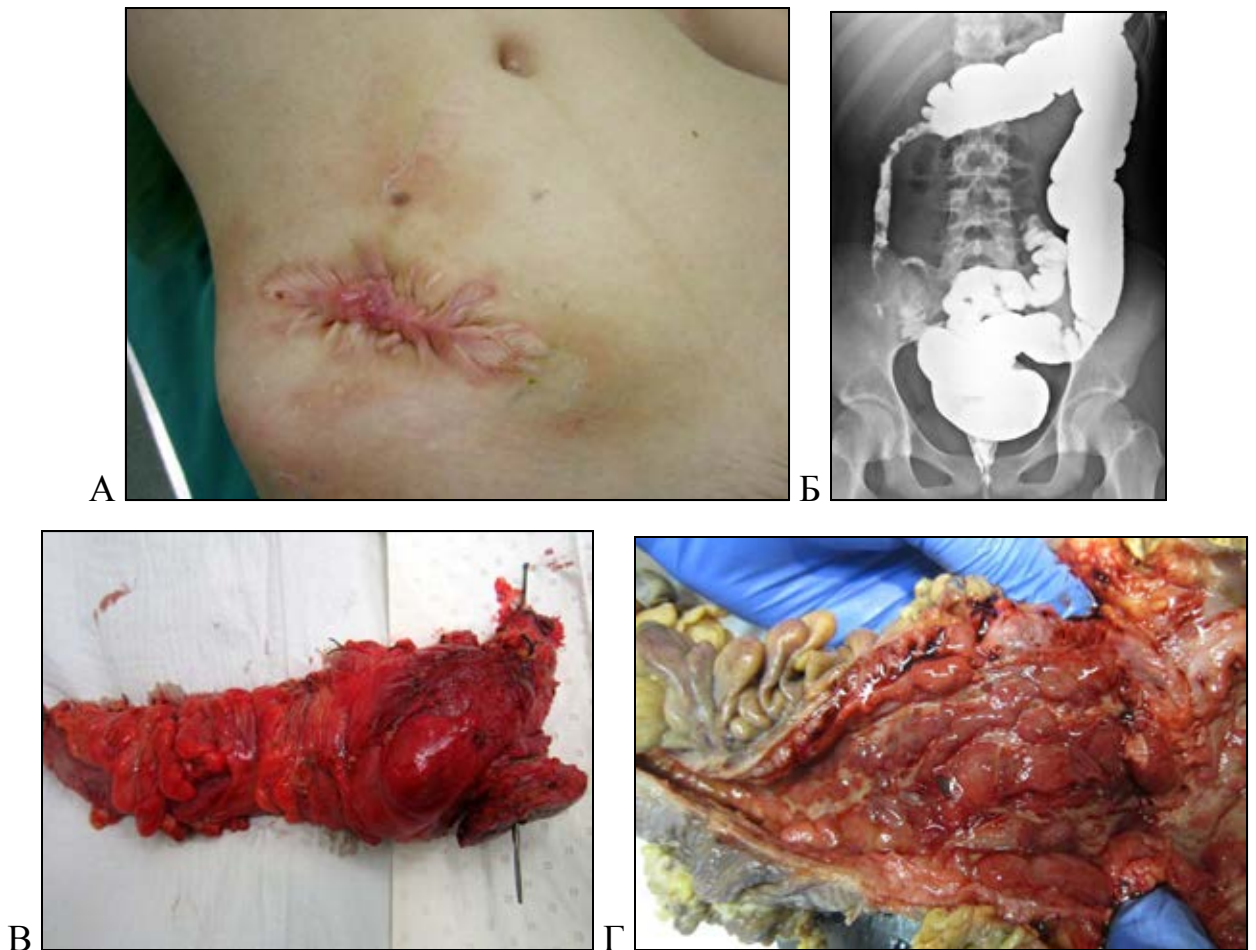


Рисунок 51 - Фотодокументы пациентки А., 14 лет (и/б 4878/12 РДКБ).

А - Вид передней брюшной стенки, визуализируется наружный кишечный свищ. Б - Рентгенограмма, визуализируется илеоцекальная стриктура с поражением восходящего отдела ободочной кишки. В - Фото резецированного илеоцекального отдела с иссеченным свищевым ходом (через свищ проведен пуговчатый зонд). Г - Фото макропрепарата резецированного отдела, на слизистой - множественные линейные язвы с фибрином.

Данный клинический пример демонстрирует разные исходы заболевания при выборе различных вариантов лечения. Первоначально пациентке, до верификации диагноза, выполняли оперативные вмешательства с повторными попытками разобщения свища, а после выявления болезни Крона, осложненной стриктурой толстой кишки и кишечным свищом, проводили специфическую терапию, не выполнив резекции патологически измененного участка кишки. Благоприятных результатов хирургического лечения удалось достичь лишь при этапном подходе,

с учетом возможных факторов риска послеоперационных септических осложнений (дефицит массы тела, высокая лабораторная активность БК, длительно существующий кишечный свищ), сделав выбор в пользу проведения резекции с наложением стомы и с отсроченным кишечным анастомозом после достижения клинико-эндоскопической ремиссии.

Внутрибрюшные и забрюшинные инфильтраты представляли собой конгломерат петель кишечника, отграниченный париетальной/висцеральной брюшиной, брыжейкой и прядями большого сальника. Абсцедирование инфильтрата отмечено в половине наблюдений (20/37 - 54%), из них забрюшинный абсцесс, т.н. псоас-абсцесс (Рисунок 52), выявлен у четверых пациентов (4/20 - 20%).

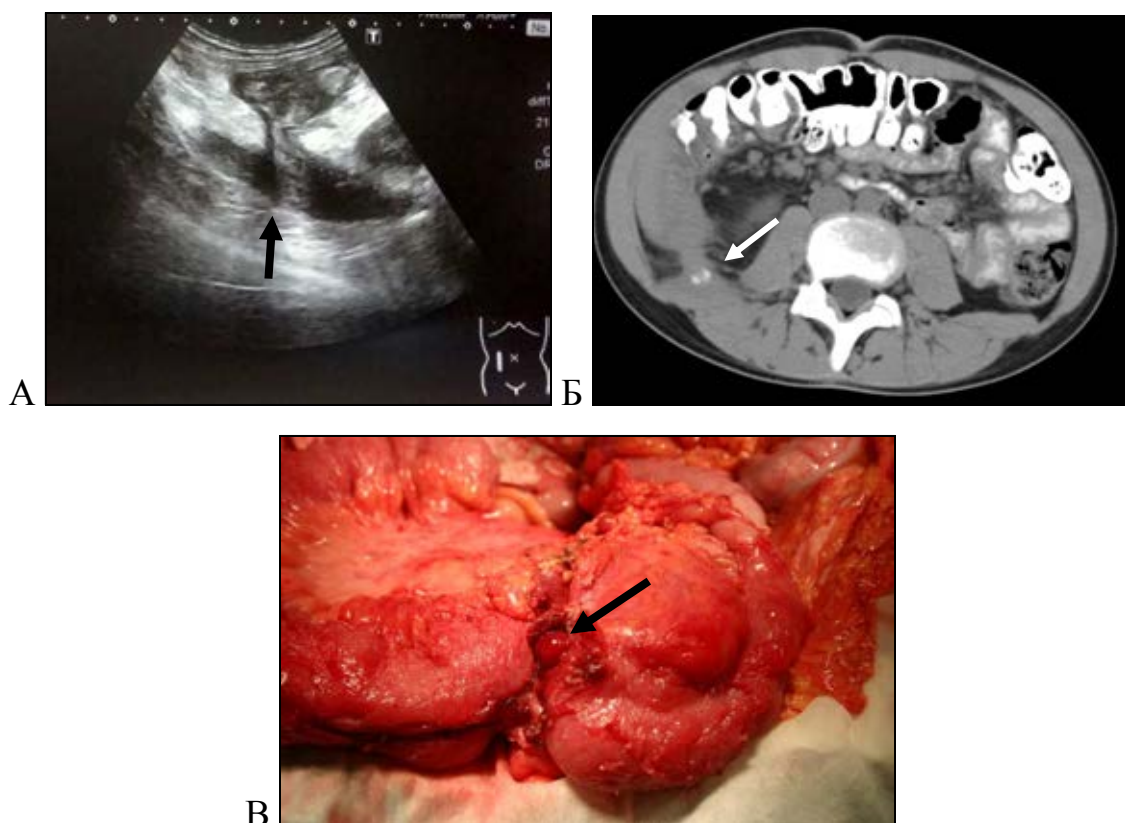


Рисунок 52 - Фотодокументы пациента Б., 17 лет. (и/б 71129/14 МДГКБ).

А - Ультрасонограмма, визуализируется забрюшинный кишечный свищ и псоас-абсцесс (указан стрелкой). Б - Компьютерная томограмма, определяется утолщение стенки восходящей кишки и затек контраста (указан стрелкой). В - Интраоперационное фото, в центре - кишечный свищ (указан стрелкой).

В подавляющем большинстве наблюдений абсцессы были выявлены интраоперационно (14/20 - 70%), лишь в трети случаев (6/20 - 30%) абсцесс был дренирован перед радикальной операцией. Характеристика вариантов радикальных хирургических вмешательств при пенетрирующей со стриктурами БК представлена в таблице 24.

Таблица 24 - Характеристика радикальных операций у пациентов с пенетрирующей со стриктурами болезнью Крона

Характеристика вариантов радикальных операций	Фенотип В2В3 (n=46)
Илеоцекальная резекция	32 (70%)
Илеоцекальная резекция + резекция тонкой кишки	5 (11%)
Илеоцекальная резекция + резекция толстой кишки	1 (2%)
Илеоцекальная резекция + стриктуропластика	1 (2%)
Резекция тонкой кишки	1 (2%)
Резекция тонкой кишки + стриктуропластика	1 (2%)
Резекция толстой кишки	4 (9%)
Колэктомия	1 (2%)

У подавляющего большинства пациентов выполнили илеоцекальную резекцию (39/46 - 85%), из них в сочетании с резекцией тонкой или толстой кишки, либо в комбинации со стриктуропластикой тощей кишки по Хайнеке-Микуличу (n=2). При поражении толстой кишки провели резекцию ободочной кишки (4) и в одном случае - субтотальную колэктомию.

Пациентам с пенетрирующей со стриктурами БК, как правило, проводили плановые операции, лишь у трех детей выполнены экстренные хирургические вмешательства - дренирование абсцедирующего инфильтрата (2) и устранение тонкокишечной инвагинации у ребенка с наложенной в другом учреждении илеостомой.

В большинстве клинических наблюдений проводили разобщение внутрибрюшного инфильтрата и/или кишечных свищей с резекцией пораженного участка кишки с наложением первичного кишечного анастомоза (29/46 - 63%), либо с выведением кишечной стомы (17%).

Значительно реже формировали тонкокишечную стому проксимальнее кишечного конгломерата без разобщения свищей и резекции кишки (20%). Радикальные резекции проведены у всех пациентов, а реконструктивные вмешательства с закрытием стомы выполнены у подавляющего большинства пациентов (43 из 46 - 93%), кроме 3 детей, оставшихся до переходного возраста носителями перманентной стомы.

Подробная характеристика количества и вариантов перенесенных оперативных вмешательств представлена в таблице 25.

Таблица 25 - Характеристика количества и вариантов операций у пациентов с пенетрирующей со стриктурами болезнью Крона

Количество и варианты операций*	Фенотип B2B3 (n=46)
Экстренные операции	
Дренирование внутрибрюшного абсцесса/псоас-абсцесса	2 (4%)
Релапаротомия, устранение кишечной непроходимости	1 (2%)
Варианты 1 и 2 оперативного вмешательства	
Резекция кишки с первичным анастомозом	29 (63%)
<i>из них повторная операция:</i>	
<i>дренирование забрюшинного абсцесса, разобщение кишечного свища</i>	1 (3%)
<i>"ре-резекция" с анастомозом и превентивной стомой</i>	1 (3%)
Резекция кишки с наложением стомы	8 (17%)
<i>из них повторная операция:</i>	
<i>стома закрыта</i>	7 (88%)

Проксимальная стома без резекции	9 (20%)
<i>из них повторная операция:</i>	
<i>резекция и закрытие стомы</i>	6 (67%)
<i>резекция и превентивная стома</i>	3 (33%)
Виды третьего оперативного вмешательства	
Закрытие стомы	3 (7%)
Санация и дренирование малого таза при некрозе низведенной кишки	1 (2%)
*сочетание вариантов оперативных вмешательств	

В качестве иллюстрации представляем клинический пример хирургического лечения ребенка с БК со стриктурой восходящей кишки с внутрибрюшным инфильтратом и забрюшинным абсцессом.

Пациентка М., 12 лет, (и/б 16806/18 МДГКБ) поступила с жалобами на боли в животе постоянного ноющего характера, прихрамывание на правую ногу, выраженную слабость, фебрилитет.

Из анамнеза: девочка больна с осени 2017г, когда появились периодические боли в животе и разжижение стула. За 2 мес. потеряла в весе около 4кг. В декабре 2017г находилась на обследовании в отделении гастроэнтерологии МДГКБ. В анализах: анемия легкой степени, тромбоцитоз, снижение альбумина и сывороточного железа, повышение СРБ. Выявлены положительные тесты на иерсиниоз - IgM 17,4МЕ/мл (N=0,0-10,0), IgG <5,0МЕ/мл (N=0,0-10,0). По данным УЗИ: эхографические признаки инфильтрата в проекции правого илеоцекального угла, терминальный илеит. МРЭ: воспалительные изменения в области терминального отдела подвздошной и слепой кишки. Колоноскопия: Язвенный баугинит; сужение илеоцекального перехода до 3мм (непроходим для эндоскопа), баугиниевая заслонка окружена грануляциями с фибрином, афтами. Гистологическое исследование: афтозно-язвенный илеит. Рентгенография ЖКТ с барием: стриктура илеоцекального угла, супрастенотическое расширение

подвздошной кишки (Рисунок 53А). Установлен диагноз: Болезнь Крона, впервые выявленная, илеоколит, стеноз илеоцекального перехода. Начата гормональная терапия (Преднизолон), Месалазин, проводилась инфузионная и антибактериальная терапия, коррекция гипоальбуминемии и железодефицита.

В межгоспитальный период на фоне терапии продолжалось снижение веса (еще потеряла 4кг за последние 2 месяца), сохранялись выраженные боли в животе и фебрилитет, появилось прихрамывание.

При экстренном поступлении в феврале 2018г: состояние тяжелое за счет симптомов интоксикации и выраженного болевого синдрома. Вынужденное положение: согнута правая нога в коленном и тазобедренном суставах, разгибание резко болезненно. В правой подвздошной области пальпируется болезненный малоподвижный инфильтрат размерами 7х7см, симптомов раздражения брюшины нет. В анализах крови: повышение СОЭ и СРБ, умеренная железодефицитная анемия и гипоальбуминемия. По данным УЗИ: в правой подвздошной области определяется инфильтрат, состоящий из подвздошной кишки, купола слепой кишки, аппендикса; просвет подвздошной кишки сужен до 2мм на протяжении до 4-5см, выше места сужения определяется супрастенотическое расширение; инфильтрат прилежит к пояснично-подвздошной мышце, определяется значительное скопление неоднородного жидкостного компонента до 200мл (псоас-абсцесс), соединяющееся широким свищевым ходом с инфильтратом. Проведена операция по срочным показаниям (07.02.2018): Вскрытие и дренирование забрюшинного абсцесса. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. С 3-х суток появилось кишечное отделяемое по забрюшинным дренажам. Проведена подготовка к радикальному оперативному вмешательству (инфузионная и антибактериальная терапия, частичное парентеральное питание), продолжена гормональная терапия (Преднизолон со снижением дозы). КТ с двойным контрастированием: инфильтрат брюшной полости и забрюшинного пространства справа; КТ-признаки псоас-абсцесса; кзади от купола слепой кишки определяются силиконовые дренажи (Рисунок 53Б, В).

Выполнено радикальное оперативное вмешательство (20.02.2018): Лапаротомия, разобщение внутрибрюшного инфильтрата (Рисунок 53Г) и забрюшинного кишечного свища, резекция илеоцекального угла со стриктурой, наложение тонко-толстокишечного анастомоза. Гистологическое исследование: плоские и глубокие щелевидные язвы, в области устья червеобразного отростка формирующие свищевой ход, морфологические признаки болезни Крона. Течение послеоперационного периода без осложнений. С противорецидивной целью назначена иммуносупрессивная терапия (Азатиоприн). Срок катамнеза - 2 года. Сохраняется клинико-эндоскопическая ремиссия БК.

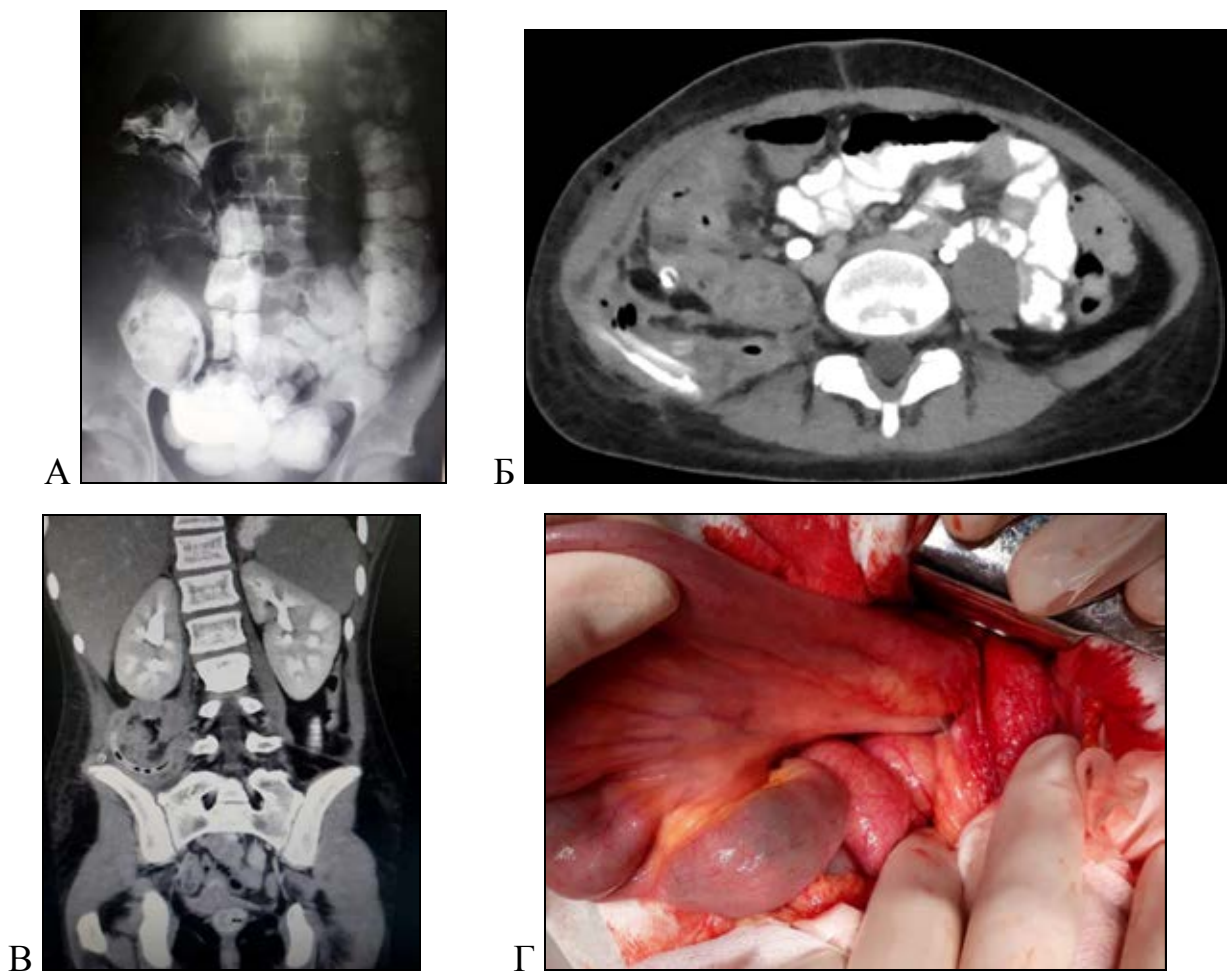


Рисунок 53 - Фотодокументы пациентки М., 12 лет (и/б 16806/18 МДГКБ).

А - Рентгенограмма с барием, визуализируется стриктура восходящего отдела ободочной кишки. Б и В - Компьютерные томограммы, определяется утолщение стенки восходящей кишки, визуализируется дренаж в забрюшинном абсцессе.

Г - Интраоперационное фото, в центре - петли тонкой кишки, участвующие в формировании внутрибрюшного инфильтрата.

Данный клинический пример иллюстрирует этапный комбинированный подход к лечению пациента с осложненной БК при выявлении внутрибрюшного (забрюшинного) абсцедирующего инфильтрата. Выполнение первым этапом чрезкожного дренирования абсцесса (под контролем УЗИ) и последующая интенсивная консервативная терапия с коррекцией гомеостаза, позволяет улучшить состояние больного перед плановым радикальным вмешательством, минимизируя риск послеоперационных осложнений. А предварительно начатая специфическая терапия у больного с БК (с момента постановки диагноза) обусловила возможность проведения резекции кишки с наложением первичного анастомоза.

3.2.3 Хирургическое лечение пациентов с воспалительной рефрактерной болезнью Крона

Каждому третьему ребенку с воспалительной БК, рефрактерной к терапии, проведены хирургические вмешательства на кишечнике (15/44 - 34%), показаниями к операции являлись неэффективность консервативной терапии (стероидными и иммуносупрессивными препаратами и/или анти-ФНО-моноклональными антителами) либо тяжелые перианальные поражения. Пациентам проводили хирургические вмешательства в зависимости от клинических проявлений, локализации и характера поражения кишечника. Примерно в половине наблюдений (6/15 - 40%) показанием к операции было некупируемое консервативными мероприятиями кишечное кровотечение, причем в основном это были пациенты с рефрактерным колитом (5) и лишь у одного ребенка источник кровотечения был выявлен в терминальном отделе подвздошной кишки. В этих случаях операции выполняли по неотложным показаниям, после кратковременной предоперационной подготовки.

Из пяти пациентов с кишечным кровотечением из пораженной толстой

кишки трем больным выполнили колэктомия с наложением первичного илео-ректального анастомоза, в двух случаях наложили двустольную илеостому с отсроченной колэктомией. Ребенку с источником кровотечения в подвздошной кишке выполнили илеоцекальную резекцию с наложением илеостомы. Двум пациентам с рефрактерным колитом выполнили тотальную колэктомию с наложением терминальной илеостомы. В половине наблюдений при тяжелом активном колите в сочетании с перианальными поражениями (7/15 - 47%) формировали отводящую стому без резекции толстой кишки, принимая во внимание высокую активность заболевания и выраженный дефицит массы тела. У одного пациента с подтвержденной моногенной БК (первичным иммунодефицитом XIAP) проведено наложение илеостомы с целью отключения пораженной толстой кишки. После проведения ТКСТ и достижения ремиссии выполнено закрытие стомы. Подробная характеристика перенесенных оперативных вмешательств на органах брюшной полости представлена в таблице 26.

Таблица 26 - Характеристика вариантов и количества операций на брюшной полости у пациентов с воспалительной рефрактерной болезнью Крона

Варианты операций на кишечнике*	Фенотип В1 (n=15)
Виды первичных оперативных вмешательств	n=15 (100%)
Колэктомия, наложение илеоректального анастомоза	3 (20%)
Колэктомия, наложение терминальной илеостомы (из них 1 ребенку лапароскопическим доступом)	2 (13%)
Илеоцекальная резекция, наложение илеостомы	1 (7%)
Наложение отводящей илеостомы, без резекции толстой кишки	2 (13%)

Наложение кишечной стомы, без резекции кишки, при периаанальных поражениях (из них 6 - с лапароскопической ассистенцией)	7 (47%)
Виды повторного оперативного вмешательства	n=9 (60%)
Закрытие стомы	5 (56%)
Колэктомия, наложение илеоректального анастомоза	1 (11%)
Илеоректальный анастомоз сшивающим аппаратом (с лапароскопическим доступом)	1 (11%)
Илеоанальный анастомоз (брюшно-промежностная проктопластика по типу операции Соаве)	1 (11%)
Релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости, наложение илеостомы	1 (11%)
Виды третьего оперативного вмешательства	n=3 (20%)
Закрытие стомы	1 (33,3%)
Иссечение кишечного свища	1 (33,3%)
Резекция подвздошной кишки, анастомоз	1 (33,3%)
*сочетание вариантов оперативных вмешательств	

Приводим клинический пример хирургического лечения ребенка с рефрактерной к терапии воспалительной формой БК толстой кишки.

Пациентка Л., 8 лет (и/б 8284/14 РДКБ; 39441/15 и 51635/16 МДГКБ) поступила с жалобами на разжиженный стул до 10 раз в день с примесью крови, выраженную слабость, потерю веса.

Из анамнеза известно, что девочка больна с 1,5 лет (2007г), когда появился кашицеобразный стул до 10 раз в день, с примесью сгустков и прожилок крови. Впервые обследована в отделении гастроэнтерологии РДКБ в 2008г, установлен диагноз: Язвенный колит, проводилась гормональная терапия. Через год (2009г), в связи с неэффективностью терапии и формированием гормонозависимости,

начата терапия Инфликсимабом в сочетании с Азатиоприном, на фоне которой клинической ремиссии не достигнуто, и с января 2010г начата терапия Селлсептом, с положительным эффектом. В 2011г родители ребенка самостоятельно отменили прием Селлсепта, девочка получала нетрадиционные методы лечения.

При поступлении: состояние очень тяжелое за счет выраженной анемии, интоксикации, кахексии ($\text{ИМТ}=10.8\text{кг/см}^2$) (Рисунок 54А). В анализах: снижение гемоглобина (17-56-69г/л) и сывороточного железа, повышение СОЭ и СРБ. ИКС: слизистая толстой кишки на всем протяжении рыхлая, пестрая, определяются единичные полиповидные образования до 5-10мм, единичные точечные эрозии с незначительным геморрагическим компонентом, отеком и гиперемией; в подвздошной кишке - единичные поверхностные эрозии до 1мм. Заключение: диффузный колит, эрозивный илеит. Гистологическое исследование: Хронический колит, активный язвенный проктит. Рентгенография ЖКТ с барием: Через 3 часа контрастное вещество определяется в петлях подвздошной кишки, участков сужений не выявлено; толстая кишка с выраженными изменениями - определяются крупные дефекты наполнения в поперечно-ободочном отделе, гаустрация отсутствует. Заключение: илеит; колит. (Рисунок 54Б). Заключение консилиума: у ребенка с язвенным колитом, тотальным, тяжелая атака (PUCAI 70 баллов). Учитывая рефрактерный колит, длительный анамнез заболевания, задержку физического развития, целесообразно проведение оперативного лечения. Выполнена операция (03.06.2014г): Лапаротомия, колэктомия, наложение терминальной илеостомы. Послеоперационный период без осложнений. Гистологическое исследование резецированной толстой кишки (Рисунок 54В) - картина распространенного активного язвенного колита с образованием воспалительных псевдополипов, с очагами трансмуральной воспалительной инфильтрации стенки кишки.

В июне 2015г находилась на этапном хирургическом лечении в МДГКБ. За прошедший год после операции прибавила в весе (+12кг) и росте (+10см) (Рисунок 54Г). Опорожнялась по илеостоме, патологических выделений из культи

отключенной прямой кишки не было. Выполнено реконструктивное вмешательство (04.06.2015): Резекция прямой кишки (мукозэктомия), наложение прямого ручного илео-анального анастомоза (по типу операции Соаве). Течение раннего послеоперационного периода без осложнений.

Через 3 месяца после операции (сентябрь, 2015г) появилось учащение стула и примесь крови в кале. При контрольном эндоскопическом исследовании выявлены линейные язвы и псевдополипы в дистальном отделе подвздошной кишки, проксимальнее зоны анастомоза на протяжении 10см (Рисунок 54Д). Пересмотрен диагноз, верифицирована болезнь Крона с поражением подвздошной кишки. Начата биологическая терапия Адалимумабом, которая продолжается до настоящего времени (срок катамнеза - 4,5 года). Частота стула 5-7 раз в сутки, без ночной дефекации.

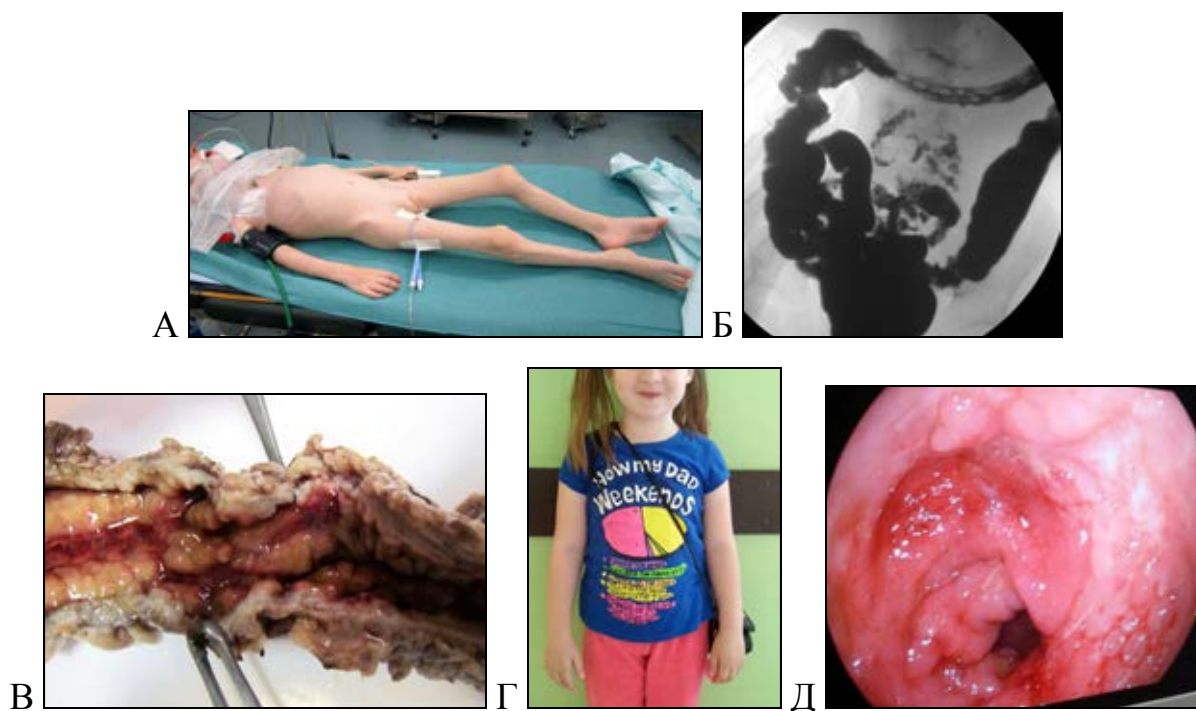


Рисунок 54 - Фотодокументы пациентки Л., 8 лет (и/б 8284/14 РДКБ; 39441/15 и 51635/16 МДГКБ). А - Внешний вид больной, выраженный дефицит массы тела. Б - Рентгенограмма, определяются крупные дефекты наполнения в поперечно-ободочном отделе, сглаженность гаустрации толстой кишки. В - Макропрепарат: множественные линейные язвы. Г - Внешний вид ребенка через год после колэктомии. Д - Эндофото: визуализируются язвы и псевдополипы проксимальнее илеоанального анастомоза.

Данный клинический пример демонстрирует особенности лечения детей с тяжелым рефрактерным колитом, сложности верификации диагноза (схожесть клинической картины, эндоскопических и гистологических признаков при тяжелом язвенном колите и БК с поражением толстой кишки, т.н. "Крон-колите"), а также необходимость этапного комбинированного подхода с учетом факторов риска послеоперационных осложнений и рецидива заболевания.

Кроме того, показана отчетливая зависимость качества жизни больных с рефрактерным Крон-колитом и возможностью обретения длительного безрецидивного периода при правильно выбранной тактике консервативного и оперативного лечения, а также противорецидивной терапии после операции в оптимальном объеме.

3.2.4 Хирургическое лечение пациентов с периаанальной болезнью Крона

Всем детям с периаанальными поражениями (86/164 - 52%) проведены хирургические вмешательства. Подавляющее большинство пациентов, оперированных на промежности, имели воспалительный фенотип БК (38/44 - 86%). На фоне консервативной специфической противовоспалительной терапии отмечено заживление периаанальных язв у 4 больных (из тех кто оперирован в анамнезе, в других учреждениях). Две трети пациентов с периаанальной БК оперированы в нашей клинике (62/86 - 72%). Некоторые первичные операции (вскрытие абсцессов, дренирование свищей, бужирование стеноза анального канала) проведены во время осмотра и ревизии промежности под АМН при поступлении пациента.

Подробная характеристика первичных и повторных хирургических вмешательств у пациентов с периаанальными поражениями в сравнении с разными фенотипами БК представлена в таблицах 27 и 28.

Таблица 27 - Варианты первичных хирургических вмешательств у пациентов с перианальной болезнью Крона

Варианты первичных хирургических вмешательств*	фенотип B2p (n=35)	фенотип B2B3p (n=13)	фенотип B1p (n=38)	Итого (n=86)
Вскрытие абсцесса и проведение дренирующей лигатуры	4 (11%)	0	11 (29%)	15 (17%)
Проведение дренирующей лигатуры	6 (17%)	0	9 (24%)	10 (12%)
Вскрытие параректального абсцесса	3 (9%)	1 (8%)	4 (11%)	8 (9%)
Иссечение параректального свища	3 (9%)	1 (8%)	5 (13%)	9 (10%)
Резекция прямой кишки со стриктурой	7 (20%)	2 (15%)	0	9 (10%)
Бужирование стеноза ануса /дистальной трети прямой кишки	3 (9%)	0	1 (3%)	4 (5%)
Сфинктеропластика местными тканями	1 (3%)	0	1 (3%)	2 (2%)
Наложение отводящей стомы	11 (31%)	3 (23%)	8 (21%)	22 (26%)
*сочетание вариантов операций у одного пациента				

Таблица 28 - Варианты повторных хирургических вмешательств у пациентов с периаанальной болезнью Крона

Варианты повторных хирургических вмешательств*	фенотип B2p (n=19)	фенотип B2B3p (n=1)	фенотип B1p (n=26)	Итого (n=46)
Вид второй операции				
Сегментарная пластика с низведением лоскута	5 (26%)	0	16 (62%)	21 (46%)
Вскрытие параректального абсцесса	0	0	3 (12%)	3 (7%)
Проведение дренирующей лигатуры / дренирование ректального синуса	1 (5%)	0	2 (8%)	3 (7%)
Иссечение параректального свища	2 (11%)	1 (100%)	0	3 (7%)
Вскрытие абсцесса и проведение дренирующей лигатуры	1 (5%)	0	1 (4%)	2 (4%)
Бужирование стеноза ануса /дистальной трети прямой кишки	2 (11%)	0	0	2 (4%)
Сфинктеропластика местными тканями в сочетании с пластикой задней спайки промежности	1 (5%)	0	1 (4%)	2 (4%)
Трансперинеальное иссечение ректо-вестибулярного свища	0	0	1 (4%)	1 (2%)

Наложение отводящей стомы	3 (16%)	1 (100%)	2 (8%)	6 (13%)
Вид 3 и 4 операции				
Сегментарная пластика с низведением лоскута	4 (21%)	0	3 (12%)	7 (15%)
Проведение дренирующей лигатуры	4 (21%)	0	0	4 (9%)
Иссечение параректального свища	2 (11%)	0	0	2 (4%)
Вскрытие параректального абсцесса	1 (5%)	0	0	1 (2%)
Бужирование стеноза ануса /дистальной трети прямой кишки	1 (5%)	0	0	1 (2%)
Трансперинеальное иссечение ректо- вестибулярного свища	0	1 (100%)	0	1 (2%)
Наложение отводящей стомы	2 (11%)	0	0	2 (4%)
*сочетание вариантов операций у одного пациента				

Выбор тактики хирургического лечения пациентов с перианальной БК рассматривался в соответствии с разработанной рабочей классификацией параректальных поражений.

При *бессвищевой перианальной БК с поражением перианальной кожи* в виде анальных трещин и гипертрофированных анальных бахромок хирургическое

вмешательство не проводили. В этих случаях, кроме тщательного гигиенического ухода за промежностью, назначалась специфическая консервативная терапия, включая анти-ФНО препараты и местные иммуносупрессоры. Двум пациенткам, у кого - в анамнезе - иссекали гипертрофированные анальные бахромки и/или анальные трещины и при поступлении выявлено рубцовое перерождение анального сфинктера с анальной недостаточностью 3 степени, провели сфинктеропластику местными тканями с восстановлением целостности сфинктерного кольца. Обеим девочкам в пубертатном возрасте (соответственно через 1,5 и 3,5 года от первого вмешательства) потребовалось выполнение повторной сфинктеропластики местными тканями в сочетании с пластикой задней спайки промежности, учитывая сохранявшуюся анальную недостаточность 1-2 степени и наличие задней фиссуры промежности.

При выявлении *бессвищевых поражений ануса и дистальной трети прямой* кишки применяли разную стратегию в зависимости от характера стеноза. Пациентам с воспалительным сужением анального канала (4) провели бужирование стеноза расширителями Гегара (под АМН), из них только в двух случаях понадобилось повторное бужирование стеноза ануса, несмотря на усиление специфической противовоспалительной терапии. Пациентам со стриктурами нижне-ампулярного отдела прямой кишки и анального канала (9) провели хирургические вмешательства с резекцией прямой кишки, низведением сигмовидной кишки и наложением коло-анального анастомоза. Из них четверым больным выполнили операцию брюшно-промежностным доступом с низведением кишки с избытком и отсроченным коло-анальным анастомозом по типу операции Соаве с наложением превентивной илеостомы (4/9 - 44%); пятерым детям провели лапароскопически-ассистированную резекцию прямой кишки с формированием ручного коло-анального анастомоза, с наложением превентивной илеостомы (4) и без наложения стомы (1). У одного пациента выполнено дренирование ректального синуса, сформировавшегося на фоне несостоятельности коло-анального анастомоза после лапароскопической резекции прямой кишки со стриктурой.

У пациентов со **свищевой формой перианальной БК 3 типа** в виде острого или рецидивирующего парапроктита, при выявлении параректального абсцесса (n=23) в подавляющем большинстве случаев одновременно со вскрытием гнойного очага устанавливали долговременную дренирующую лигатуру (15/23 - 65%), и лишь в трети наблюдений выполнили изолированное вскрытие абсцесса без перманентного дренирования (8/23 - 35%). Повторные вскрытия параректальных абсцессов лишь в двух случаях сочетали с проведением дренирующей лигатуры (2/6 - 33%).

Наиболее сложной для хирургического лечения являлась **свищевая (пенетрирующая) форма перианальной БК 4 типа**. Этим пациентам с параректальными свищами (58) использовали как традиционные методы хирургического лечения - иссечение свища с перевязкой и/или прошиванием проксимального участка свищевого хода в стенке кишки (n=9), так и новые методы лечения - лигатурное дренирование (10) и сегментарную пластику прямой кишки с низведением полнослойного лоскута (26) (Рисунок 55). В остальных случаях проводили консервативное лечение свищевых поражений (анти-ФНО препаратами и антибактериальными средствами).

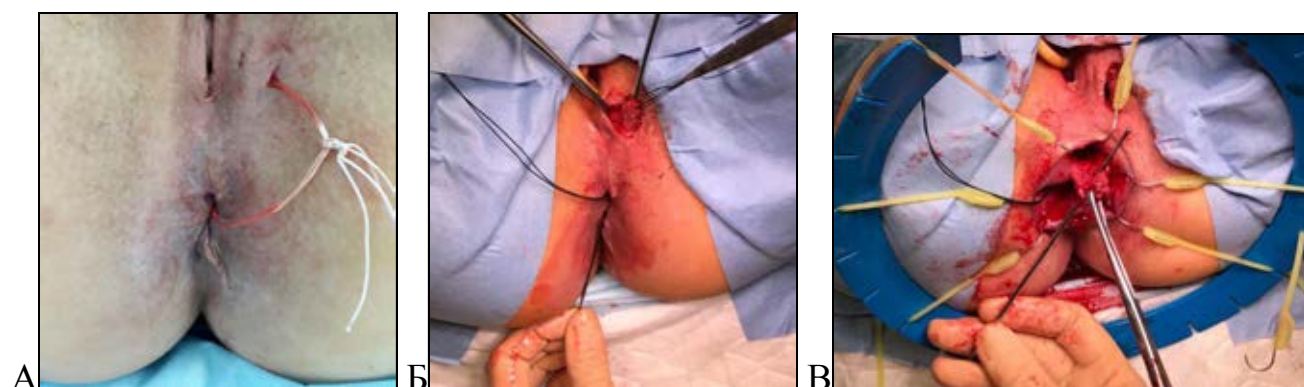


Рисунок 55 - Фотодокументы пациентки С., 17 лет (и/б 1067/19 РДКБ).

А - Вид лигатурного дренажа. Б - Этапы радикальной операции: мобилизация наружной части свищевого хода, В - сегмент полнослойного лоскута (зонд во внутреннем свищевом отверстии).

При рецидиве параректального свища после традиционных вмешательств повторное иссечение свищевого хода выполнено в 5 наблюдениях, из них два ребенка перенесли по три вмешательства. Повторная сегментарная пластика с низведением лоскута проведена лишь у 2 пациентов. Повторное лигатурное дренирование выполнили при рецидиве свищей (7), из них в четырех случаях это было третье по счету хирургическое вмешательство.

В половине клинических наблюдений проведено отключение пассажа кишечного отделяемого путем формирования двуствольной кишечной стомы (30/62 - 48%) - у пациентов со сложными параректальными свищами и активном выраженном воспалении в прямой кишке. В каждом третьем случае наложение стомы проводили с лапароскопической ассистенцией (11 из 30 - 36,6%).

Для иллюстрации приводим клинический пример этапного лечения сложного параректального свища с дренированием, наложением стомы и последующей радикальной операцией.

Пациент Л., 17 лет (и/б 127028/17 МДГКБ) поступил с жалобами на эпизоды фебрилитета, кашицеобразный стул, недержание кала, периодически - прожилки крови в стуле.

Из анамнеза известно, что с 11 лет (2011г) наблюдался хирургами с рецидивирующим параректальным свищом. Проводились повторные операции (иссечение свища, вскрытие абсцесса), отмечалось длительное заживление послеоперационных ран. В 2012г диагностирована болезнь Крона, для лечения применяли разные схемы консервативной терапии и только в 2015г назначена биологическая терапия Инфликсимабом. Параректальный свищ периодически закрывался. В 2016г переведен на терапию Адалимумабом (40мг/2 недели). На этом фоне перестал функционировать параректальный свищ, однако возникли стойкие изменения перианальной кожи в виде выраженной воспалительной инфильтрации. Последнее обострение БК в сентябре 2017г после перенесенной ОРВИ. Появилось отделяемое из свища, кашицеобразный стул и недержание кала,

боли в области копчика, потеря веса (до 8кг за месяц). Проведено очередное вскрытие параректального абсцесса, затем повторная хирургическая ревизия свища. По данным колоноскопии с места жительства (07.12.2017): в прямой кишке множественные язвы, отек и гиперемия слизистой.

При поступлении при осмотре промежности выявлены выраженные изменения воспалительные изменения перианальной области, функционирующий параректальный свищ с гнойным отделяемым (Рисунок 56А). По данным УЗИ: эхографические признаки левостороннего колита, множественных параректальных свищей. По результатам ирригографии: левосторонний колит (Рисунок 56Б). При осмотре под наркозом проведена ревизия перианальной области, выявлен сложный параректальный свищ, установлены дренажи (Рисунок 56В).

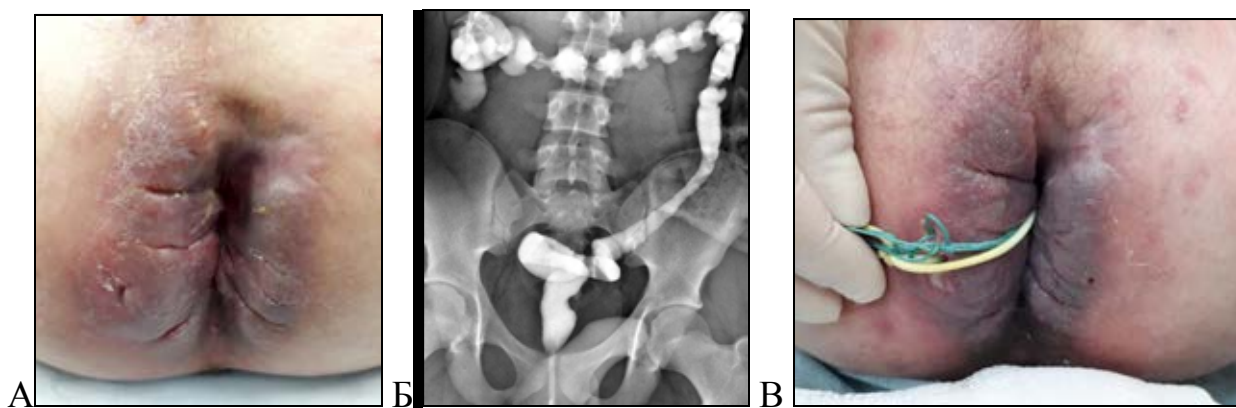


Рисунок 56 - Фотодокументы пациента Л., 17 лет (и/б 127028/17 МДГКБ).

А - Вид промежности, определяются множественные анальные трещины, наружное свищевое отверстие на 9 часах, выраженная инфильтрация перианальной кожи. Б - Ирригограмма, определяется отсутствие гаустрации сигмовидной кишки, затеки контраста не выявлены. В - Вид перианальной области, силиконовый и лигатурный дренажи в параректальном свище.

Учитывая тяжесть перианальных поражений, неэффективность консервативной терапии, активный язвенный проктит, решено выполнить наложение кишечной стомы с целью прекращения пассажа кишечного

отделяемого по толстой кишке. Проведена операция (22.12.2017г): Лапароскопически-ассистированное наложение илеостомы. В раннем послеоперационном периоде отмечалось инфицирование и частичное расхождение краев раны (Рисунок 57А). Перистомальные осложнения купированы консервативными средствами и специальными мероприятиями по уходу за стомой.

В межгоспитальный период усилена специфическая терапия болезни Крона (Адалимумаб 80мг/1нед, Метотрексат 15мг/нед; наружно на перианальную область мазь Такролимус - "Протопик" 0,1%). Проводились регулярные, длительные курсы антибактериальной терапии (перорально - Ципрофлоксацин; перорально и в ректальных свечах - Метронидазол).

Повторная госпитализация в МДГКБ на радикальное вмешательство в феврале 2018г. Отмечена клиничко-лабораторная ремиссия БК, прибавка веса (6кг за 2 месяца). По данным МРТ малого таза: свищевой ход в параректальной области справа (Рисунок 57Б). Проведена радикальная операция (27.02.2018): Сегментарная проктопластика с низведением полнослойного лоскута прямой кишки, иссечение параректального свища (Рисунок 57В). Послеоперационный период без осложнений. Продолжена терапия БК (доза Адалимумаба уменьшена до 40мг/1нед, Метотрексат 15мг/нед).

В межгоспитальный период отмечена прибавка роста (+3см за 3 месяца) и веса (+4кг). В мае 2018 проведено реконструктивное вмешательство с закрытием стомы. После достижения 18-летия пациент перешел во взрослую сеть, продолжена терапия Адалимумабом (40мг/2нед) и Метотрексатом (15мг/1нед). Срок катамнеза - 2 года (сохраняется ремиссия БК).

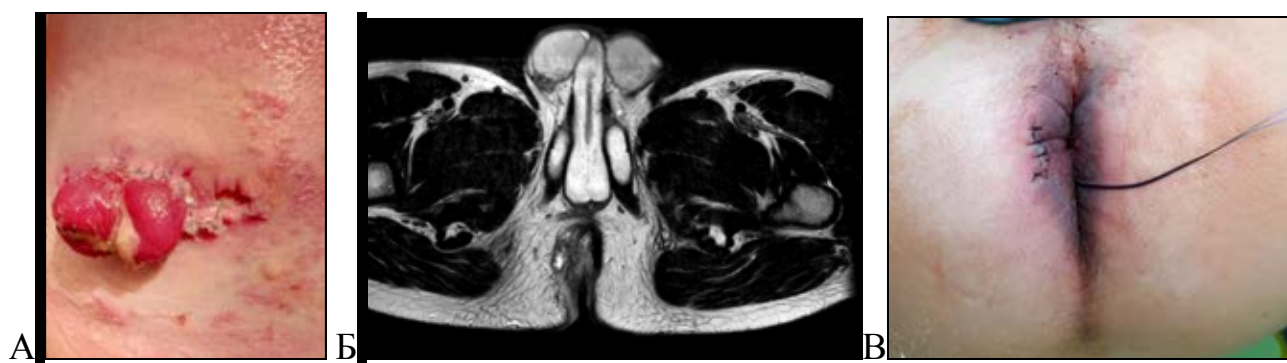


Рисунок 57 - Фотодокументы пациента Л., 17 лет (и/б 68533/18 МДГКБ).

А - Вид илеостомы через 3 недели после операции, с перистомальным дерматитом и инфицированием краев послеоперационной раны.

Б - МР-томограмма, визуализируется параректальный свищ на 9 часах.

В - Вид раны перианальной области после сегментарной пластики с иссечением свища и низведением полнослойного лоскута (видна лигатура, фиксирующая ректальный тампон).

Данный клинический пример демонстрирует возможные исходы лечения при выборе разных вариантов лечебной тактики. Выполнение оперативных вмешательств по традиционным методикам у пациента с перианальной БК приводило к повторным послеоперационным рецидивам параректального свища, так же как и назначение биологической терапии без адекватного дренирования свищевых затеков было неэффективно.

Выбор оптимальной лечебной стратегии, учитывая возможные факторы риска у иммунокомпроментированного пациента, с этапным хирургическим подходом, с наложением отводящей илеостомы и длительным дренированием параректального свища; подбором адекватной консервативной терапии, позволил провести радикальное вмешательство на промежности без осложнений и рецидивов, и сохранить длительную ремиссию БК после закрытия стомы.

При ректо-вестибулярных свищах, выявленных у четырех пациенток, при первом оперативном вмешательстве устанавливали лигатурные дренажи, двум из них одновременно наложили отводящую илеостому, в связи с выраженным

язвенным поражением дистального отдела толстой кишки. Радикальные операции у них выполнены в разных вариантах: двум больным проведена сегментарная пластика с низведением лоскута (одна из них с наложенной илеостомой); одной пациентке выполнено иссечение свища трансперинеальным доступом (без выведения стомы); и еще одной девочке с рецидивом ректо-вестибулярного свища (после иссечения свища по классической методике, с предварительно наложенной отводящей стомой), провели третье вмешательство на промежности - иссечение свища трансперинеальным доступом. Стомы закрыты всем девочкам.

В качестве иллюстрации этапного подхода в лечении сложных ректо-вагинальных свищей приводим следующий клинический пример.

Пациентка С., 17 лет (и/б 155669/18 МДГКБ) поступила с жалобами на рецидивирующие приступы болей в животе, частый стул с примесью слизи, отхождение газов и кала из влагалища.

Из анамнеза известно, что с 10 лет (2011г) у девочки периодически отмечались боли в животе. В 16 лет (весна 2017г) на фоне стрессовой ситуации в школе усилился абдоминальный болевой синдром, отмечена потеря веса, появился субфебрилитет. Осенью 2017г проведено обследование в стационаре по месту жительства. В анализах: повышение СОЭ, СРБ, ФК (1142мкг/г). По данным колоноскопии: во всех отделах эрозии 2-5мм, с налетом фибрина. Выставлен диагноз: Язвенный колит, тотальный, средней степени активности. Начата терапия месалазином. На фоне лечения отмечена отрицательная динамика - снижение веса, примесь крови в стуле, выделение газов и кала из влагалища. Также появились внекишечные поражения: узловатая эритема, стоматит. Сохранялся стойкий субфебрилитет, с периодическими подъемами до фебрильных цифр. Осмотрена взрослым колопроктологом, при ректоскопии выявлена язва в анальном канале, диаметром до 1.5см, с фибрином, возникло подозрение на наличие ректо-вагинального свища.

При поступлении: состояние тяжелое за счет абдоминального и диарейного синдромов, интоксикации. Рост 171см, вес 41кг, выраженный дефицит массы тела

(ИМТ=14,04кг/см²). Задержка полового развития (отсутствие вторичных половых признаков, менархе). При осмотре промежности - гнойное отделяемое из влагалища и ануса; гипертрофированные анальные бахромки с воспалением, в основании бахромок - глубокие анальные трещины, частично эпителизированные. Ректальное исследование не проводилось в связи с выраженной болезненностью и негативной реакцией девочки на осмотр. В анализах: снижение гемоглобина и сывороточного железа, повышение СРБ. По данным УЗИ: выраженные структурные изменения стенок толстой кишки от купола слепой до сигмовидной кишки. МРТ малого таза: отечно-воспалительные изменения стенки прямой кишки с признаками ректо-вагинального свищевого хода. ИКС: в подвздошной кишке слизистая не изменена, в восходящей и слепой кишке, а также на илеоцекальном клапане множественные афты и единичные язвенные дефекты на фоне неизменённой слизистой. Дистальнее правого изгиба толстой кишки множественные сливные, неправильной формы, глубокие язвенные дефекты, перемежающиеся с участками неизменённой слизистой (Рисунок 58А). Заключение: Эрозивно-язвенный колит. Под наркозом (после окончания колоноскопии) проведен осмотр и ревизия промежности, выполнено лигатурное дренирование ректо-вагинального свища (Рисунок 58Б). Гистологическое заключение: Умеренно активный распространенный диффузный эрозивный колит. Консультация фтизиатра: учитывая анамнез, очаговые изменения по данным КТ органов грудной клетки, рекомендовано провести курс превентивного лечения двумя противотуберкулезными препаратами, назначение антицитокиновой терапии возможно через 6-8 недель превентивной химиотерапии, после контрольной КТ ОГК.

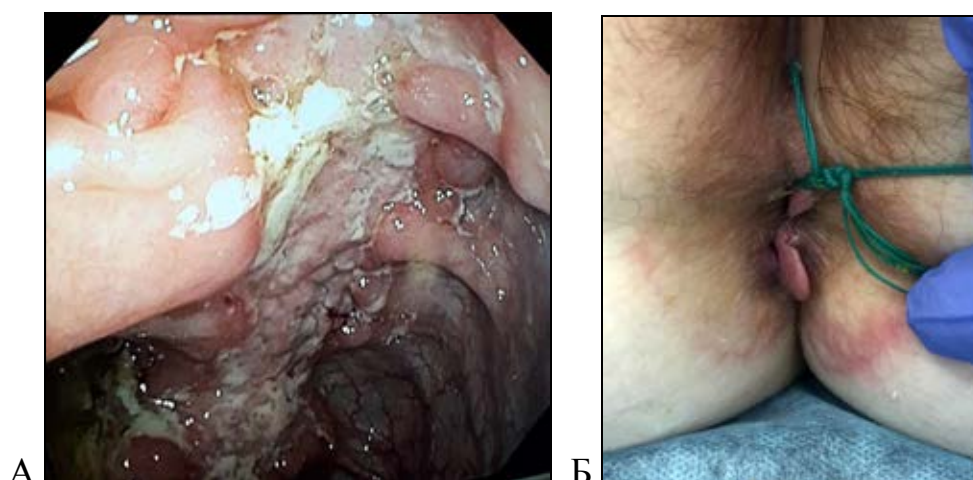


Рисунок 58 - Фотодокументы пациентки С., 17 лет (и/б 155669/18 МДГКБ).
 А - Эндофото, эрозивно-язвенный процесс в толстой кишке. Б - Вид промежности, лигатурный дренаж в свище, гипертрофированные анальные бахромки с воспалением.

После проведения дополнительного лабораторного обследования верифицирован диагноз: Болезнь Крона в форме илеоколита с перианальными проявлениями, высокой степени активности (PCDAI 45 баллов). В соответствии с рекомендациями фтизиатра начато специфическое лечение: 1) Гормональная терапия (Метилпреднизолон); 2) Иммуносупрессивная терапия (Азатиоприн); 3) Дополнительное лечебное питание (Модулен IBD).

Учитывая выраженную активность болезни Крона, наличие перианальных поражений с ректо-вагинальным свищом, решено первым этапом наложить отводящую стому, с целью прекращения пассажа по толстой кишке. Выполнена операция (20.12.2018г): Лапароскопически-ассистированное наложение илеостомы. Послеоперационный период без осложнений. Пациентка выписана с рекомендациями гастроэнтеролога, фтизиатра; дополнительно назначены курсы антибактериальной терапии (Альфа-нормикс, ректальные свечи с Метронидазолом), местное лечение перианальных поражений (антисептики, иммуносупрессивная терапия - наружно на анальные трещины и бахромки крем Протопик 0,1%).

Дальнейшее этапное хирургическое лечение проводилось в отделении колопроктологии РДКБ (и/б 2480/19, 5592/19). При поступлении в феврале 2019

отмечена клинико-лабораторная ремиссия БК, прибавка веса (7кг за 2 мес.), появление регулярных менструаций. По данным ИКС: множественные линейные рубцы, в дистальных отделах толстой кишки - геморрагии и эрозии до 2мм. Проведена замена лигатурного дренажа на силиконовый, отмечено отсутствие воспаления перианальной кожи и отделяемого из свища (Рисунок 59А). Начата терапия препаратом Инфликсимаб. После индукционного курса проведена РРС, отмечена эндоскопическая ремиссия БК (Рисунок 59Б).

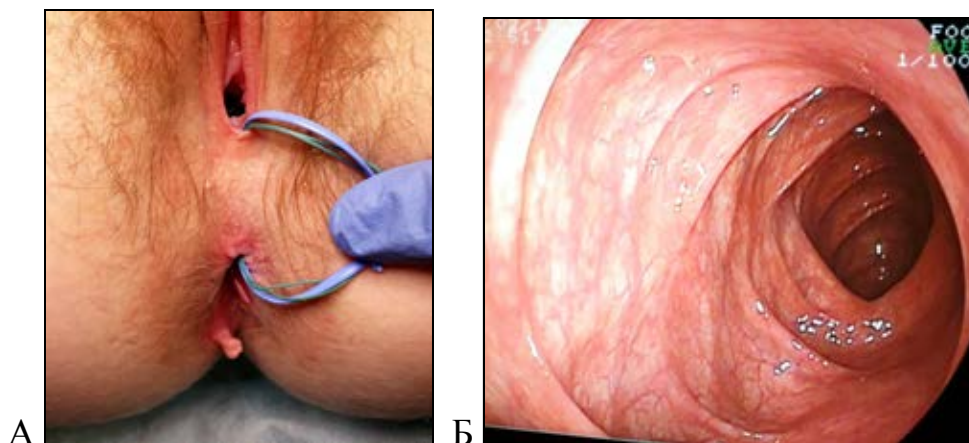


Рисунок 59 - Фотодокументы пациентки С., 17 лет (и/б 5592/19 РДКБ).

А - Вид промежности, силиконовый и лигатурный дренажи в ректо-вагинальном свище, гипертрофированные анальные бахромки без воспаления.

Б - Эндофото, эндоскопическая ремиссия БК.

Проведено радикальное оперативное вмешательство (19.03.2019г): Сегментарная пластика с низведением полнослойного лоскута прямой кишки и иссечением ректо-вагинального свища. Течение послеоперационного периода без осложнений. Спустя три недели выполнено внутрибрюшное закрытие илеостомы.

Срок катамнеза - 1 год. Пациентка после достижения 18 летнего возраста перешла под наблюдение во взрослую сеть. Продолжается противорецидивная терапия Инфликсимабом и Азатиоприном. Проведено контрольное обследование в ФГБУ ГНЦК им. Н.А. Рыжих (январь, 2020г), отмечена клинико-лабораторно-эндоскопическая ремиссия болезни Крона.

Представленный нами клинический пример иллюстрирует адекватную оценку результатов проведенного предоперационного обследования с выбором

правильной лечебной стратегии с учетом возможных факторов риска неблагоприятного исхода. У пациентки с тяжелым активным воспалением в дистальном отделе толстой кишки был избран этапный подход, с наложением превентивной илеостомы и отключением пассажа по толстой кишке, длительным дренированием ректо-вагинального свища, назначением оптимального объема консервативной терапии на первом этапе (в сочетании с противотуберкулезной профилактикой), и усилением специфического лечения при устранении риска развития туберкулеза. Эта комбинированная индивидуальная тактика позволила достичь быстрой эндоскопической ремиссии БК, выполнить радикальное вмешательство на промежности в условиях отключенной толстой кишки, а также закрыть кишечную стому без осложнений. Продолжение биологической терапии после радикальной операции создает оптимальные условия для сохранения длительной ремиссии БК.

3.3 Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов

После выполнения хирургических вмешательств проводилось патоморфологическое исследование препаратов удаленных участков кишки и иссеченных параректальных свищей.

Непосредственно после операции оценивали макроскопические изменения кишечного резектата - в области стриктур и супрастенотических расширений (Рисунок 60, 61).

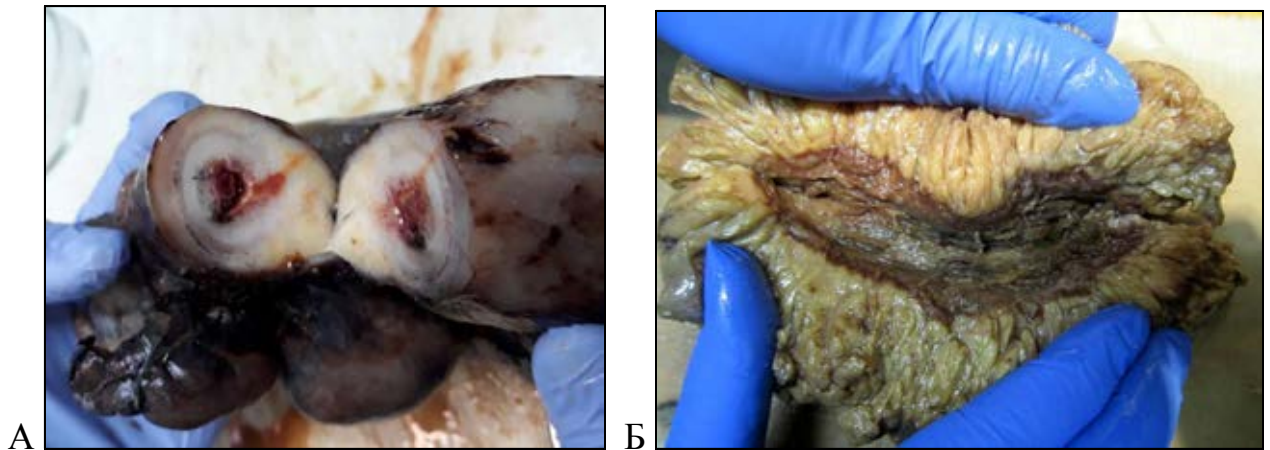


Рисунок 60 - Макропрепараты резецированных участков кишки.

А - Фото макропрепарата резецированного участка подвздошной кишки со стриктурой (пациент М., 17 лет, и/б 6439/19 РДКБ).

Б - Фото макропрепарата резецированного участка толстой кишки со стриктурой (пациент И., 14 лет, и/б 2201/12 РДКБ).

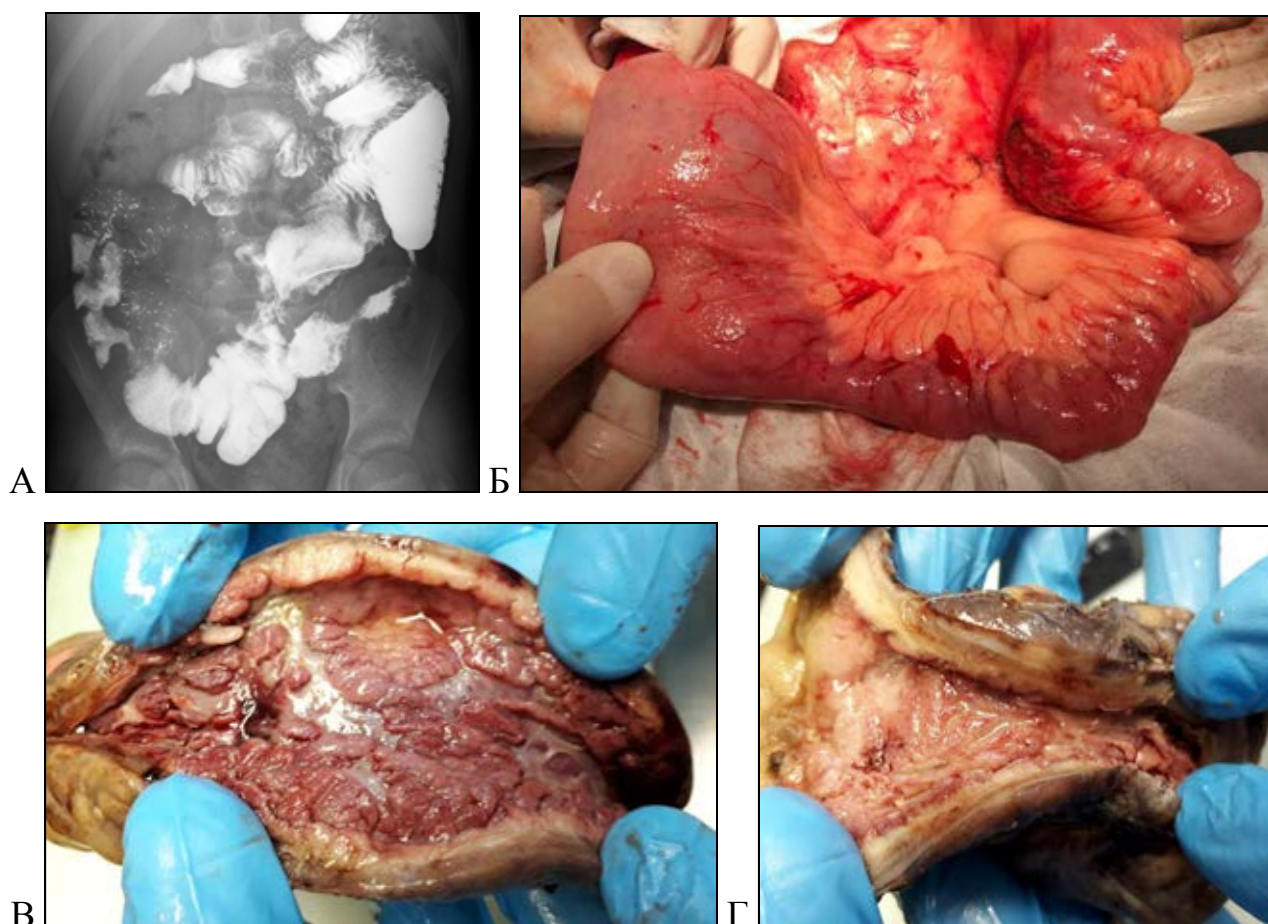


Рисунок 61 - Фотодокументы пациента Р., 17 лет (и/б 111576/18 МДГКБ).

А - Рентгенограмма, определяются множественные стриктуры и супрастенотические расширения тонкой кишки. Б - Интраоперационное фото, определяется стриктура тонкой кишки и значительное супрастенотическое расширение. В - Фото макропрепарата, в участке супрастенотически расширенной кишки визуализируются линейные язвы, изменения слизистой по типу "булыжной мостовой". В - Фото макропрепарата, участок тонкой кишки со стриктурой.

При проведении стандартного гистологического исследования определяли степень выраженности и активности воспаления, глубину поражения кишечной стенки, наличие специфических гранул и признаков фиброза. Для морфологической оценки резецированного участка кишки были выбраны следующие гистологические признаки: наличие воспалительной инфильтрации и гистиоцитов, крипт-абсцессов и язв, наличие признаков фиброза и эпителиоидных гранул. Подробная характеристика результатов морфологического

исследования операционных препаратов (участка резецированной кишки) представлена в таблице 29.

Воспалительная инфильтрация выявлена в подавляющем большинстве исследуемого материала, причем при всех формах БК - от 93% наблюдений при фенотипе В2, до 100% при фенотипе В1. Язвы при гистологическом исследовании обнаруживали с высокой частотой при фенотипах В2 (83%) и В2В3 (93%), в то время как при воспалительной форме БК язвенные поражения кишечной стенки встретились лишь в половине наблюдений (56%). Гистиоциты, входящие в клеточный состав инфильтрата, установлены лишь в 11% исследованных препаратов.

Таблица 29 - Результаты морфологического исследования резецированной кишки у пациентов с болезнью Крона

Результаты морфологического исследования резектата*	Фенотип В2 (n=72)	Фенотип В2В3 (n=46)	Фенотип В1 (n=9)	Итого (n=127)
Воспалительная инфильтрация	67 (93%)	44 (96%)	9 (100%)	120 (94%)
Язвы	60 (83%)	43 (93%)	5 (56%)	108 (85%)
Фиброз	37 (51%)	29 (63%)	0	66 (52%)
Эпителиоидно-клеточная гранулема	32 (44%)	26 (57%)	4 (44%)	62 (49%)
Крипт-абсцессы	29 (40%)	23 (50%)	4 (44%)	56 (44%)
Гистиоциты	7 (9,7%)	6 (13%)	1 (11%)	14 (11%)
*сочетание разных признаков у одного пациента				

Практически у каждого второго пациента, вне зависимости от формы БК, обнаруживали крипт-абсцессы (от 40 до 50%) и эпителиоидно-клеточные гранулемы (от 44 до 57%) (Рисунок 62А). Морфологические признаки фиброза (Рисунок 62Б) установлены в половине исследований у пациентов со стриктурирующей БК - фенотип В2 (51%) и при пенетрирующей со стриктурами

БК - тип В2В3 (63%), и не выявлены ни у одного ребенка с воспалительной формой БК.

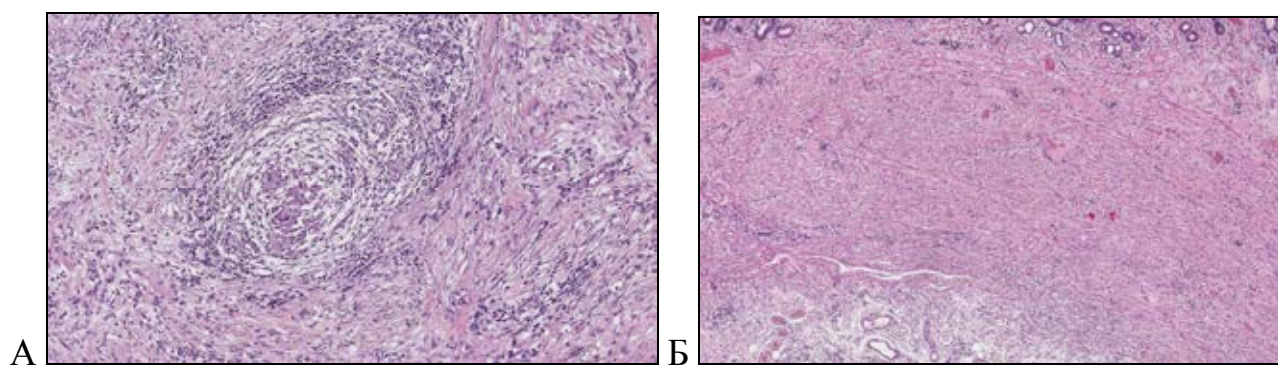


Рисунок 62 - Гистологические препараты пациентов с болезнью Крона.

А – Микрофотография гистологического препарата стенки тонкой кишки, эпителиоидноклеточная гранулёма (пациент М., 17 лет, и/б 6439/19 РДКБ; окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100х). Б – Микрофотография гистологического препарата стенки тонкой кишки, фиброз и мускуляризация подслизистой основы (пациент Г., 14 лет, и/б 5021/19 РДКБ; окраска гематоксилином и эозином, увеличение 40х).

Гистологическое исследование иссеченного параректального свищевого хода проведено у 29 пациентов с перианальной БК. У пациентов с фенотипом В2В3 свищевой ход не иссекали, учитывая особенности хирургической и лечебной тактики (1 девочка с ректо-вестибулярным свищом и 4 пациента с простыми свищами). Морфологическая оценка удаленного свища включала выявление воспалительной инфильтрации и язв в слизистой оболочке в проекции внутреннего свищевого отверстия, обнаружение эпителизированного канала и специфических гранул в параректальной клетчатке.

Характеристика результатов морфологического исследования препаратов иссеченного параректального свищевого хода у пациентов с перианальной свищевой БК, представлена в таблице 30.

Таблица 30 - Результаты морфологического исследования иссеченного параректального свищевого хода у пациентов с перианальной болезнью Крона

Результаты морфологического исследования свища*	Фенотип B2p (n=11)	Фенотип B1p (n=18)	Итого (n=29)
Воспалительная инфильтрация	9 (82%)	16 (89%)	25 (86%)
Канал с эпителием	8 (73%)	16 (89%)	24 (83%)
Язвы	7 (64%)	4 (22%)	11 (38%)
Эпителиоидно-клеточная гранулема	5 (45%)	4 (22%)	9 (31%)
*сочетание разных признаков у одного пациента			

Инфильтрация обнаружена у подавляющего большинства пациентов с параректальными свищами (86%), вне зависимости от формы. Свищевой канал с эпителиальной выстилкой (Рисунок 63) также выявлен в большинстве наблюдений (83%). У пациентов со стриктурирующей БК с перианальными поражениями в половине исследованных препаратов обнаружили язвы (64%) и эпителиоидно-клеточные гранулемы (45%), а у больных с воспалительной формой БК, фенотип B1p, лишь в каждом пятом наблюдении (язвы и гранулемы по 22%, соответственно).

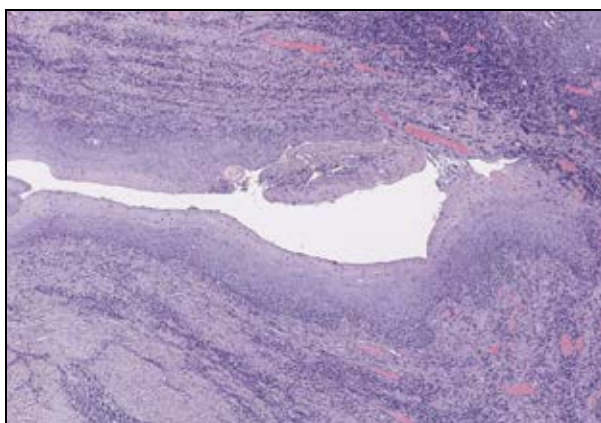


Рисунок 63 - Микрофотография гистологического препарата стенки свищевого канала, выстланного многослойным плоским неороговевающим эпителием (пациентка С., 17 лет, и/б 1067/19 РДКБ; окраска гематоксилином и эозином, увеличение 80х).

3.4 Характеристика периоперационного периода

Пациентам с БК, включенным в клиническое исследование, до и после операции проводили специфическую терапию основного заболевания, назначали неспецифическую предоперационную подготовку с целью коррекции нарушений гомеостаза и бактериальных осложнений, а также использовали Программу ускоренного восстановления (ПУВ) в периоперационный период.

3.4.1 Специфическая терапия пациентов с болезнью Крона до и после операции

Специфическую противовоспалительную терапию у пациентов с БК назначали в отделениях гастроэнтерологии и проводили непосредственно до хирургического вмешательства; для индукции и поддержания ремиссии использовали стероидные гормоны, иммуносупрессоры и анти-ФНО-препараты.

Характеристика видов консервативной специфической терапии заболевания до операции в сравнении с фенотипическим вариантом БК представлена в таблице 31.

Таблица 31 - Характеристика специфической терапии пациентов с болезнью Крона до операции

Виды специфической терапии*	Фенотип B2 (n=71)	Фенотип B2B3 (n=42)	Фенотип B1 (n=37)	Итого (n=150)
Иммуносупрессанты (Азатиоприн, Метотрексат, 6-Меркаптопурин)	44 (62%)	22 (52%)	21 (57%)	87 (58%)

Анти-ФНО-препараты (Инфликсимаб, Адалimumаб)	36 (51%)	5 (12%)	16 (43%)	57 (38%)
Стероидные гормоны (Преднизолон, Метипред)	18 (25%)	18 (43%)	8 (22%)	44 (29%)
*сочетание разных видов терапии у одного пациента				

Специфическую противовоспалительную терапию болезни Крона до операции проводили подавляющему большинству пациентов (150 из 164 - 91%), из них со стриктурирующей БК практически всем детям (71 из 74 - 96%). Наиболее часто перед оперативным вмешательством пациенты с разным течением БК получали иммуносупрессивную терапию тиопуринами или метотрексатом (58%), каждый третий пациент получал анти-ФНО-терапию (38%) или гормональную терапию стероидами (29%).

Следует отметить, что 11 пациентов находились на лечении до 2004 года, в т.н. "добиологическую эру" - когда на территории Российской Федерации препараты анти-ФНО не использовались для лечения детей с болезнью Крона. Из них с фенотипом В2 - 4 больных, с фенотипом В2В3 - два ребенка и с воспалительным фенотипом В1 - 5 пациентов.

Характеристика видов консервативной терапии БК после операции представлена в таблице 32.

Таблица 32 - Характеристика специфической терапии у пациентов с болезнью Крона после операции

Специфическая терапия после операции*	Фенотип В2 (n=72)	Фенотип В2В3 (n=46)	Фенотип В1 (n=44)	Итого (n=162)
Иммуносупрессанты (Азатиоприн, Метотрексат, 6- Меркаптопурин)	46 (64%)	38 (83%)	28 (64%)	112 (69%)

Анти-ФНО-препараты (Инфликсимаб, Адалimumаб)	45 (63%)	17 (37%)	29 (66%)	91 (56%)
Стероидные гормоны (Преднизолон, Метипред)	19 (26%)	18 (39%)	9 (20%)	46 (28%)
Трансплантация гемопозитических стволовых клеток	3 (4%)	0	1 (2%)	4 (2%)
*сочетание разных видов лечения у одного пациента				

Специфическое медикаментозное лечение в послеоперационном периоде проводили практически во всех случаях (162 из 164 - 99%). После операции пациентам продолжали назначенную ранее специфическую противовоспалительную терапию, включая стероидные гормоны (с постепенным снижением дозы до полной отмены), иммуносупрессоры и/или препараты анти-ФНО; либо назначали с противорецидивной целью в ближайшие 2 недели после операции иммуносупрессоры и/или препараты анти-ФНО.

Более половины пациентов получали противорецидивную терапию иммуносупрессорами (69%) или препаратами анти-ФНО (56%). В трети наблюдений продолжали гормональную терапию (28%). Наиболее редким вариантом специфической противовоспалительной и противорецидивной терапии являлась трансплантация гемопозитических стволовых клеток (ТГСК), которую проводили у пациентов с моногенной формой БК (2%).

3.4.2 Неспецифическая терапия пациентов с болезнью Крона перед операцией

До операции пациентам назначали неспецифическую медикаментозную терапию с целью предоперационной подготовки, проводили коррекцию водно-

электролитных нарушений, железодефицитного состояния, дефицита массы тела с белково-энергетической недостаточностью. Антибактериальную терапию перед оперативным вмешательством назначали в разных вариантах как специфическое лечение перианальной БК с целью индукции и поддержания ремиссии (Метронидазол и/или Ципрофлоксацин) и как стандартную антибактериальную терапию при инфекционных процессах (антибиотики широкого спектра действия).

Характеристика вариантов неспецифической консервативной терапии пациентов с БК до операции в сравнении с фенотипическим вариантом заболевания представлена в таблице 33.

Таблица 33 - Характеристика неспецифической терапии у пациентов с болезнью Крона до операции

Виды неспецифической терапии*	Фенотип B2 (n=74)	Фенотип B2B3 (n=46)	Фенотип B1 (n=44)	Итого (n=164)
Инфузионная терапия	37 (50%)	35 (76%)	11 (25%)	83 (51%)
Энтеральное питание	45 (61%)	23 (50%)	7 (16%)	75 (46%)
Коррекция гипоальбуминемии	11 (15%)	6 (13%)	3 (7%)	20 (12%)
Парентеральное питание	9 (12%)	6 (13%)	1 (2%)	16 (10%)
Коррекция железодефицита	11 (15%)	2 (4%)	1 (2%)	14 (9%)
Антибактериальная терапия	50 (68%)	37 (80%)	40 (91%)	127 (77%)
*сочетание разных видов лечения у одного пациента				

Перед хирургическим вмешательством практически всем пациентам проводили неспецифическое лечение в разных комбинациях. Каждому второму больному назначали инфузионную терапию для устранения водно-электролитных нарушений и купирования интоксикации (51%).

С целью коррекции белково-энергетической недостаточности с дефицитом массы тела половина пациентов получала энтеральное питание лечебными

смесями (46%) и лишь в 10% наблюдений им проводилось парентеральное питание. Больным с выраженной гипоальбуминемией выполняли трансфузии 20% раствора альбумина человеческого (12%); а при железодефицитной анемии тяжелой степени назначали парентеральные препараты железа (9%). Антибактериальную терапию в предоперационном периоде получали две трети пациентов (77%).

3.4.3 Программа ускоренного восстановления после операции

У пациентов с осложненной БК, оперированных в плановом порядке, использовали Программу ускоренного восстановления после операции (ПУВ). Проведен анализ таких элементов ПУВ, как информированность пациентов, применение малоинвазивных вмешательств, отказ от рутинной постановки страховочных дренажей, активизация в ранние сроки после операции, ранняя энтеральная нагрузка.

При анализе особенностей ведения периоперационного периода отмечено внедрение элементов ПУВ у двух третей пациентов с БК (119/164 - 73%), из них в подавляющем большинстве это были больные со стриктурирующим фенотипом (65/74 - 88%) и с БК пенетрирующей со стриктурами (41/46 - 89%). Следует отметить, что большинство пациентов с воспалительной рефрактерной формой БК были оперированы по экстренным показаниям, а элементы протоколов ускоренного восстановления используют лишь при плановых вмешательствах.

Характеристика использованных элементов ПУВ в периоперационном периоде в сравнении с фенотипическим вариантом БК представлена в таблице 34.

Таблица 34 - Характеристика элементов протокола ускоренного восстановления у пациентов с осложненной болезнью Крона

Элементы ПУВ*	Фенотип B2 (n=65)	Фенотип B2B3 (n=41)	Фенотип B1 (n=13)	Итого (n=119)
информированность	63 (97%)	38 (93%)	9 (69%)	110 (92%)
ранняя активизация	54 (83%)	38 (93%)	6 (46%)	98 (82%)
ранняя энтеральная нагрузка	55 (85%)	28 (68%)	3 (23%)	86 (72%)
малоинвазивные методики	30 (46%)	10 (24%)	6 (46%)	46 (39%)
отказ от рутинных дренажей	25 (38%)	14 (34%)	3 (23%)	42 (35%)
*сочетание разных элементов протокола у одного пациента				

Наиболее часто использовали такие элементы ПУВ, как полная информированность пациентов и их родителей о стратегии хирургического лечения заболевания (92%), активизация детей в ранние сроки после операции (82%) и ранняя энтеральная нагрузка в первые сутки после вмешательства (72%). В трети наблюдений использовали малоинвазивные методики (39%) либо отказ от рутинной постановки дренажей (35%). Следует отметить, что при выполнении операций лапароскопическим доступом во всех случаях устанавливали страховочный дренаж.

3.5 Результаты хирургического лечения пациентов с болезнью Крона

Результаты хирургического лечения пациентов с БК оценивали в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, а также в отсроченном катамнезе. Средний койко-день у пациентов с БК был 17 суток, *Me* 17 [13-25]. Средний срок катамнеза составлял 3 года, *Me* 3 [2-6], в единичных случаях максимальный интервал наблюдения был 24 года после последней операции.

Для анализа результатов хирургического лечения пациентов проводили контрольные лабораторные и инструментальные обследования в отделениях хирургии или гастроэнтерологии в течение нескольких месяцев после операции, с оценкой клинико-лабораторно-эндоскопической ремиссии, учетом прибавки роста-весовых показателей, полового созревания у подростков (появление вторичных половых признаков и менархе у девочек). Подробная характеристика удовлетворительных результатов хирургического лечения пациентов с болезнью Крона представлена в таблице 35.

Таблица 35 - Удовлетворительные результаты хирургического лечения пациентов с болезнью Крона

Характеристика формы БК	Фенотип B2 (n=74)	Фенотип B2B3 (n=46)	Фенотип B1 (n=44)	Всего n=164
Улучшение после операции*	67 (91%)	42 (91%)	31 (70%)	140 (85%)
Из них:				
Прибавка веса, кг <i>Me 9 [5-11]</i>	27 (40%)	23 (55%)	11 (35%)	61 (44%)
Прибавка роста, см <i>Me 4,5 [2-10,8]</i>	22 (33%)	17 (40%)	7 (23%)	46 (33%)
Клинико-лабораторная ремиссия	56 (84%)	37 (88%)	27 (87%)	120 (86%)
*сочетание разных признаков у одного пациента				

В подавляющем большинстве случаев после радикальных операций получены удовлетворительные результаты (140/164 - 85%), из них клинико-лабораторную ремиссию с примерно одинаковой частотой наблюдали у пациентов всех фенотипов БК (84-88%), а улучшение физического развития более явно отмечали у пациентов с пенетрирующей со стриктурами БК - прибавку веса у каждого второго ребенка (55%) и увеличение роста более чем у трети детей (40%). После радикальной операции менструальный цикл установился у трети девочек (16/52 -31%) пубертатного возраста (с типом B2 - у 7, с типом B2B3 - у 8, и с воспалительной формой тип B1 - у одной больной).

3.5.1 Ранние и поздние послеоперационные осложнения у пациентов с болезнью Крона

Ранние результаты операций (или ранние послеоперационные осложнения) оценивали в сроки 30 дней после оперативного вмешательства на **органах брюшной полости**, используя шкалу Клавье-Диндо. Подробная характеристика ранних послеоперационных осложнений у пациентов с БК после первой операции представлена в таблице 36.

Таблица 36 - Ранние осложнения первого вмешательства на органах брюшной полости у пациентов с болезнью Крона

Характеристика формы БК	Фенотип B2 (n=72)	Фенотип B2B3 (n=46)	Фенотип B1 (n=15)	Итого (n=133)
Ранние послеоперационные осложнения	7 (10%)	7 (15%)	6 (40%)	20 (15%)
Степень осложнений (по шкале Clavien-Dindo)				
Степень I (купированная раневая инфекция)	2 (3%)	3 (7%)	1 (7%)	6 (5%)
Степень II (дополнительная лекарственная терапия)	1 (1%)	1 (2%)	1 (7%)	3 (2%)
Степень IIIa (вмешательства без общей анестезии)	1 (1%)	0	0	1 (0,8%)
Степень IIIb (вмешательства под общей анестезией)	3 (4%)	3 (7%)	3 (20%)	9 (7%)
Степень IV (интенсивное лечение в реанимации)	0	0	1 (7%)	1 (0,8%)

Вид осложнений				
Гнойно-септические осложнения:	4 (6%)	6 (13%)	4 (27%)	14 (11%)
<i>нагноение послеоперационной раны</i>	<i>1</i>	<i>3</i>	<i>1</i>	<i>5</i>
<i>внутрибрюшной абсцесс</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>3</i>
<i>кишечный свищ</i>	<i>0</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>3</i>
<i>несостоятельность анастомоза с перитонитом</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<i>несостоятельность анастомоза с ректальным синусом</i>	<i>2</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>2</i>
Кишечное кровотечение	1 (1%)	1 (2%)	1 (7%)	3 (2%)
Спаечная кишечная непроходимость	2 (3%)	0	0	2 (1,5%)
Эвентрация кишечника	0	0	1 (7%)	1 (0,8%)

При анализе ранних результатов лечения после первой операции на кишечнике отмечена высокая частота осложнений у пациентов с воспалительной рефрактерной формой БК В1 (40%), в то время как общая частота осложнений у всех оперированных больных не превышала 15%. Высокая частота осложнений у пациентов с типом В1 обусловлена высокой активностью заболевания у таких пациентов, неэффективностью специфической терапии с необходимостью проведения массивной комбинированной иммуносупрессии и выраженными нарушениями гомеостаза. Наиболее распространенным видом осложнений были гнойно-септические, зафиксированные у 14 пациентов (11%). В единичных случаях регистрировали кишечное кровотечение (n=3), раннюю спаечную непроходимость (n=2) и эвентрацию кишечника (n=1). Из гнойно-септических осложнений чаще всего выявляли раневую инфекцию с нагноением краев послеоперационной раны (n=5) (Рисунок 64) и формированием внутрибрюшных

абсцессов и кишечных свищей (n=6) (Рисунок 65). Чуть реже развивалась несостоятельность кишечного анастомоза (n=4) (Рисунок 66).

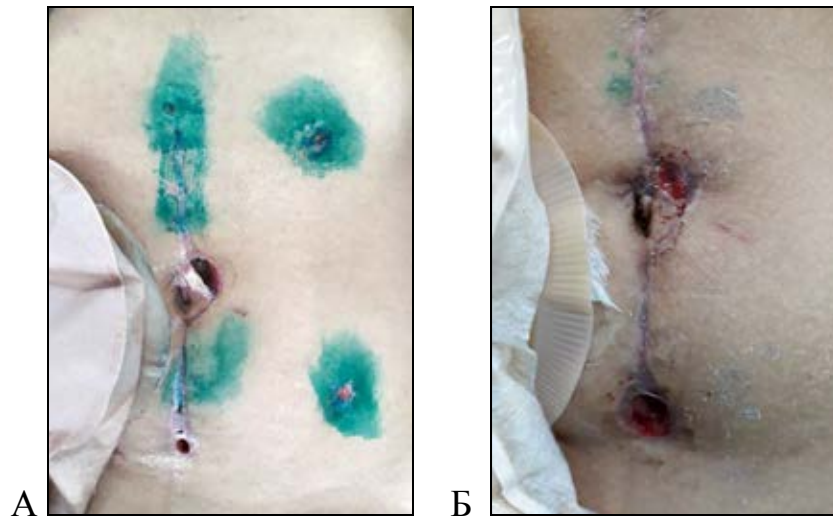


Рисунок 64 - Фотодокументы пациентки Б., 15 лет (и/б 97114/18 МДГКБ), находившейся на гормональной терапии в периоперационном периоде. Состояние после лапаротомии, санации и дренирования брюшной полости по поводу перитонита (несостоятельность илеоасцендоанастомоза), наложения кишечной стомы. Вид передней брюшной стенки с инфицированной послеоперационной раной на 17-е сутки (А) и на 30-е сутки после операции (Б).

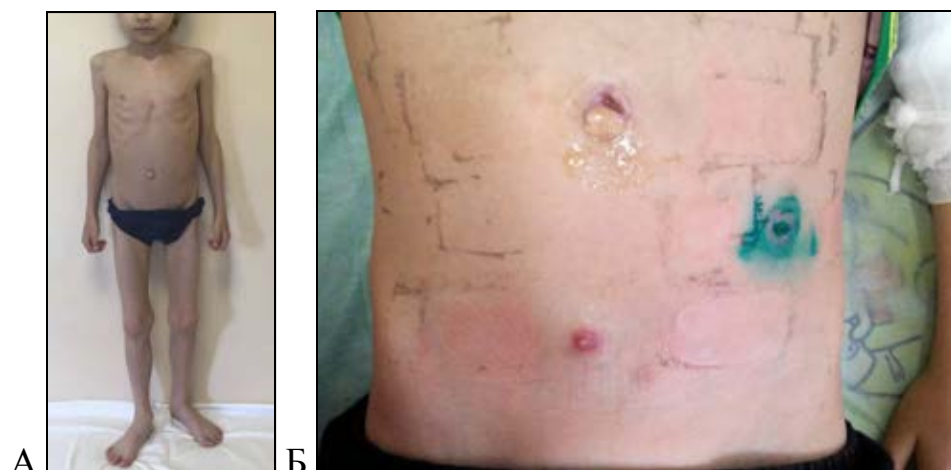


Рисунок 65 - Фотодокументы пациента Г., 10 лет (и/б 43891/15 МДГКБ).
А - Внешний вид ребенка с выраженным дефицитом массы тела до операции.
Б - Вид передней брюшной стенки с послеоперационными кишечными свищами (после лапароскопической илеоцекальной резекции на фоне отсутствия противорецидивного лечения в послеоперационном периоде).



Рисунок 66 - Рентгенограмма пациентки В., 14 лет (и/б 35194/17 МДГКБ) с несостоятельностью коло-анального анастомоза после лапароскопически-ассистированной резекции прямой кишки со стриктурой. Визуализируется затек контраста в сформировавшуюся ретро-ректальную полость (указано стрелкой). Осложнение купировано путем проведения адекватного дренирования и усиления специфической терапии БК.

Подробная характеристика ранних послеоперационных осложнений у пациентов с БК *после повторных вмешательств* представлена в таблице 37.

Таблица 37 - Ранние осложнения повторных операций на органах брюшной полости у пациентов с болезнью Крона

Характеристика формы БК	фенотип B2 (n=32)	фенотип B2B3 (n=22)	фенотип B1 (n=12)	Итого (n=66)
Ранние послеоперационные осложнения	3 (9%)	3 (14%)	3 (25%)	9 (14%)
Степень осложнений (по шкале Clavien-Dindo)				
Степень I (купированная раневая инфекция)	1 (3%)	2 (9%)	0	3 (5%)

Степень IIIa (вмешательства без общей анестезии)	1 (3%)	0	1 (8%)	2 (3%)
Степень IIIb (вмешательства под общей анестезией)	0	1 (5%)	0	1 (2%)
Степень IV (интенсивное лечение в реанимации)	0	0	1 (8%)	1 (2%)
Степень V (летальный исход)	1 (3%)	0	1 (8%)	2 (3%)
Вид осложнений				
Гнойно-септические осложнения:	3 (9%)	3 (14%)	3 (25%)	9 (14%)
<i>нагноение послеоперационной раны</i>	<i>1</i>	<i>3</i>	<i>1</i>	<i>5</i>
<i>внутрибрюшной абсцесс</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>1</i>
<i>кишечный свищ</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>1</i>
<i>сепсис, полиорганная недостаточность</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>

Повторные операции на кишечнике проведены половине пациентов с БК (66/133 - 50%). При оценке ранних послеоперационных результатов повторных вмешательств также отмечена высокая частота осложнений у больных с воспалительным фенотипом БК (25%), в то время как общая частота осложнений у всех оперированных пациентов не превышала 14%., что также объясняется высокой активностью заболевания с прогрессией БК, рефрактерной к специфической терапии. Основным видом осложнений были гнойно-септические (9), из них также лидировало инфицирование и расхождение краев послеоперационной раны (5).

Летальный исход возник в двух случаях на фоне развившегося сепсиса с полиорганной недостаточностью (у мальчиков с очень ранним дебютом БК и неуточненным первичным иммунодефицитом), несмотря на экстренные хирургические вмешательства с формированием кишечной стомы (Рисунок 67).



Рисунок 67 - Вид промежности пациента Н., 4 лет (и/б 1884/13 РДКБ) с флегмоной промежности при поступлении. Летальный исход наступил в первые сутки после операции, несмотря на наложение кишечной стомы и интенсивную терапию (фульминантный сепсис с полиорганной недостаточностью).

При проведении сравнения результатов в зависимости от оперативного доступа отмечены ранние послеоперационные осложнения после резекций кишечника лапароскопическим доступом у каждого пятого пациента (8/42 - 19%), а при выполнении операций открытым доступом - у каждого четвертого больного (21/84 - 25%) (статистически значимых различий не получено, точный критерий Фишера = 0.508, $p > 0,05$).

При оценке результатов лечения пациентов с внутрибрюшными абсцессами, отмечена одинаковая частота послеоперационных осложнений как при предоперационном дренировании абсцессов (2/6 - 33%), так и при интраоперационном выявлении межкишечных абсцессов (4/14 - 29%) (статистически значимых различий также не получено, точный критерий Фишера = 1.000, $p > 0,05$).

Поздние (отдаленные) осложнения хирургического вмешательства **на кишечнике** у пациентов с БК с учетом фенотипического варианта, представлены в таблице 38.

Поздние осложнения хирургических вмешательств на кишечнике у подавляющего большинства пациентов были обусловлены прогрессией болезни Крона (13/133 - 10%) и включали эндоскопический рецидив заболевания (4), формирование кишечных свищей (4) и стриктур кишки в другом отделе ЖКТ (3), а также рецидивирующие кишечные кровотечения (2).

Осложнения не связанные с основным заболеванием - спаечная кишечная непроходимость - были зафиксированы лишь у одного пациента.

Таблица 38 - Поздние результаты хирургических вмешательств на кишечнике у пациентов с осложненной болезнью Крона

Характеристика формы БК	Фенотип B2 (n=72)	Фенотип B2B3 (n=46)	Фенотип B1 (n=15)	Итого (n=133)
Поздние (отдаленные) осложнения операций	7 (10%)	3 (7%)	4 (27%)	14 (10,5%)
1) Поздняя спаечная кишечная непроходимость	1 (1%)	0	0	1 (0,8%)
2) Прогрессия болезни Крона*	6 (8%)	3 (7%)	4 (27%)	13 (10%)
Эндоскопический рецидив	2 (3%)	1 (2%)	1 (7%)	4 (3%)
Кишечные свищи	1 (1%)	2 (4%)	1 (7%)	4 (3%)
Стриктура кишки новой локализации	3 (4%)	0	0	3 (2%)
Рецидивирующие кишечные кровотечения	0	0	2 (13%)	2 (1,5%)
*сочетание разных признаков у одного пациента				

С целью демонстрации ранних и поздних неблагоприятных исходов хирургического лечения осложненной БК приводим клинический пример.

Пациентка Т., 16 лет (и/б 101647/18 МДГКБ), поступила с жалобами на схваткообразные боли в животе, частый стул с прожилками крови, субфебрилитет.

Из анамнеза известно, что с 12 лет (2014г) девочка наблюдается гастроэнтерологом с болезнью Крона, в форме илеоколита. В 2016г, учитывая высокую активность заболевания, хроническое рецидивирующее течение, развитие гормонозависимости и гормонорезистентности, начата биологическая терапия Адалимумабом. В январе 2017г - внеплановая госпитализация в связи с явлениями кишечной непроходимости. Выявлена стриктура илеоцекальной области, проведена смена терапии на Инфликсимаб. В августе 2017г отмечено значительное ухудшение состояния на фоне прогрессии заболевания, появления симптомов кишечного кровотечения. Начата гормональная терапия (Преднизолон 2 мг/кг).

При поступлении: состояние тяжелое, за счет интоксикации и диарейного синдрома. Вес 52кг, рост 155см (ИМТ 21.6). Подкожно-жировая клетчатка распределена по Кушингоидному типу. В анализах - выраженная анемия (гемоглобин 53 г/л), повышение СОЭ и СРБ, снижение сывороточного железа. По данным ИКС: Слизистая дистальных отделов подвздошной кишки отечная, с множественными язвенными дефектами разной формы и размеров, восходящей кишке визуализируются множественные псевдополипы до 3-4мм (Рисунок 68А,Б). Гистологическое заключение: Активный язвенный илеит, хронический активный прерывистый эрозивно-язвенный колит. По результатам ирригография: поперечно-ободочная кишка со сглаженной гаустрацией и перестроенным рельефом (Рисунок 68В). МРЭ: терминальный илеит, баугинит (Рисунок 68Г). Заключение консилиума: Ребенку с болезнью Крона подвздошной и толстой кишки, учитывая неэффективность длительной консервативной терапии, локальное поражение илеоцекального угла, показано оперативное лечение. Выполнена операция (11.09.201г): Лапароскопическая илеоцекальная резекция,

наложение аппаратного илео-асцендоанастомоза "бок-в-бок". Ранний послеоперационный период осложнился несостоятельностью анастомоза с развитием местного перитонита (свободный газ и уровни жидкости в брюшной полости; кишечное отделяемое по страховочному дренажу). Проведено экстренное вмешательство (14.09.2018г): Релапароскопия, ушивание дефекта анастомоза, санация и дренирование брюшной полости. Через 2 недели после повторной операции сформировался кишечный свищ (Рисунок 68Д), девочка вновь госпитализирована. По данным УЗИ: в проекции послеоперационной раны (троакарная рана в эпигастрии) определяется свищевой ход, продолжающийся в правый латеральный канал. При проведении фистулографии визуализирован свищевой ход с поперечно-ободочной кишкой (Рисунок 68Е). Заключение мультидисциплинарного консилиума: показаний к наложению стомы в настоящее время нет, показано усиление терапии основного заболевания. Начат повторный индукционный курс Адалимумаба, под прикрытием массивной антибактериальной терапии. Дальнейшее течение послеоперационного периода без осложнений, свищ не функционировал.

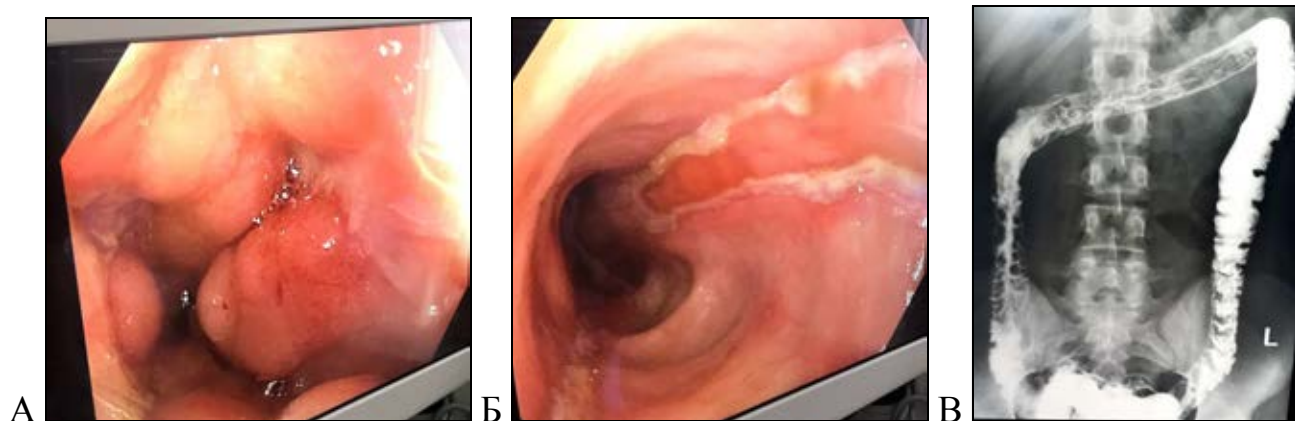


Рисунок 68 - Фотодокументы пациентки Т., 16 лет (и/б 101647/18 МДГКБ).

А, Б - Эндофото, визуализируются псевдополипы в восходящем отделе ободочной кишки, линейные язвы в поперечно-ободочной кишке. В - Ирригограмма, определяются дефекты наполнения, рентген-признаки псевдополипоза и глубоких язвенных дефектов.

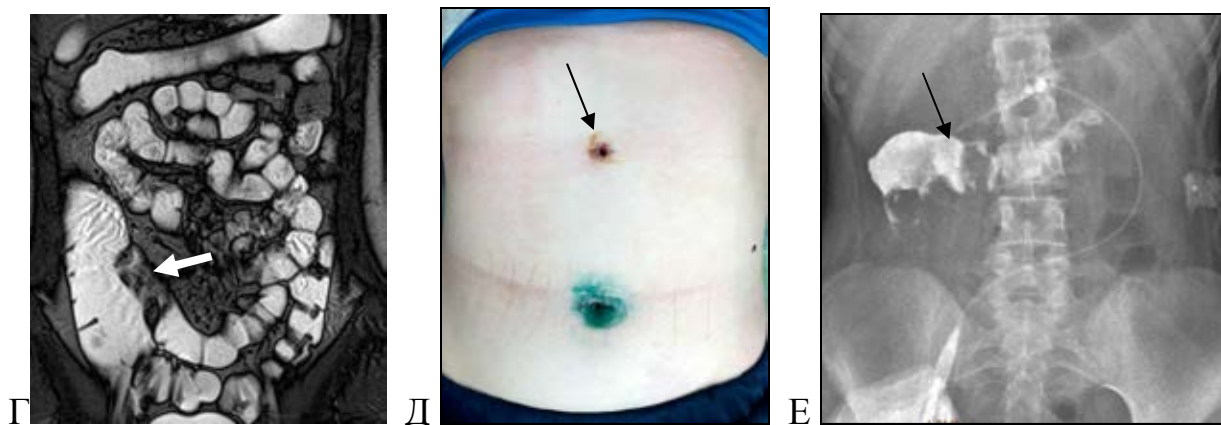


Рисунок 68 - продолжение - Фотодокументы пациентки Т., 16 лет (и/б 101647/18 МДГКБ). Г - МР-томограмма, имеется стриктура терминального отдела подвздошной кишки (указано стрелкой). Д - Вид передней брюшной стенки, с послеоперационным наружным кишечным свищом в эпигастрии (указано стрелкой). Е - Фистулограмма, определяется затек контраста из свища в поперечно-ободочную кишку (указано стрелкой).

Госпитализация в феврале 2019г в отделение гастроэнтерологии РДКБ. Проведено контрольное обследование. ИКС: Эндоскоп проведен до илеоцекального анастомоза; анастомоз свободно проходим, без признаков воспаления; слизистая поперечно-ободочной, нисходящей и сигмовидной кишки с множественными глубокими линейными язвами с налётом фибрина, протяжённостью до 5-7см, псевдополипами до 5мм. Заключение: эрозивно-язвенный колит. Учитывая сохранение высокой активности БК в ободочной кишке, принято коллегиальное решение о проведении повторной операции с резекцией пораженного отдела толстой кишки. Выполнена операция (25.03.2019): Лапаротомия, субтотальная резекция толстой кишки, наложение илео-сигмоанастомоза. Интраоперационно выявлен забрюшинный свищевой ход, исходящий из правого изгиба ободочной кишки (Рисунок 69А), выраженные воспалительные изменения серозной оболочки поперечно-ободочной кишки с значительным утолщением стенки (Рисунок 69Б). Учитывая отсутствие признаков поражения дистальной трети сигмовидной кишки, сформирован прямой ручной илео-сигмоанастомоз (Рисунок 69В). Гистологическое исследование:

Гранулематозный язвенный колит с трансмуральной воспалительной инфильтрацией стенки кишки.

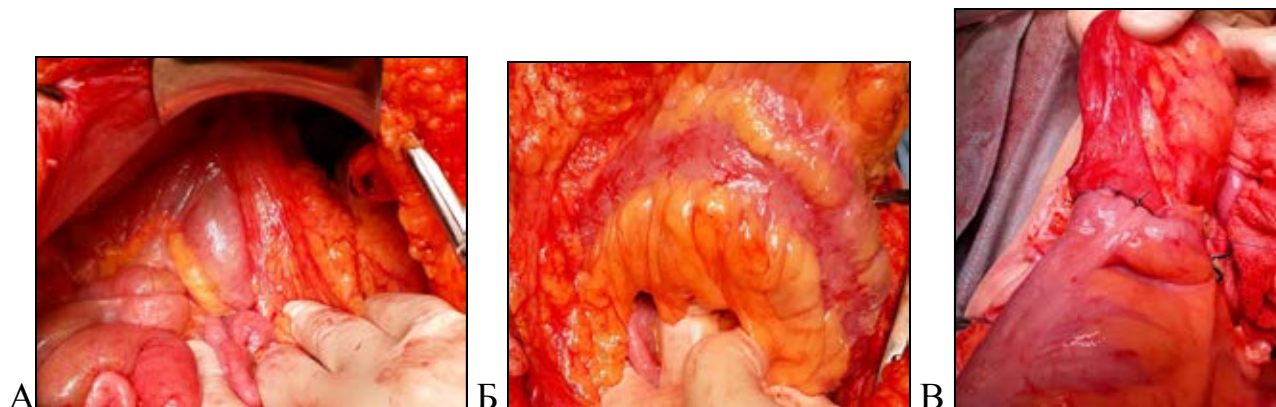


Рисунок 69 - Фотодокументы пациентки Т., 16 лет (и/б 4907/19 РДКБ). А, Б, В - Интраоперационные фотографии (подробное объяснение в тексте).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Продолжена противорецидивная терапия Адалимумабом. Срок катамнеза - 1 год. Сохраняется клинико-эндоскопическая ремиссия.

Данный клинический пример иллюстрирует неблагоприятный исход первой операции у подростка с БК с развитием послеоперационных осложнений (несостоятельность кишечного анастомоза с перитонитом, формирование кишечного свища), что, вероятнее всего, обусловлено недооценкой тяжести БК и совокупностью возможных факторов риска осложнений (БК в форме илеоколита, распространенный псевдополипоз и язвенный процесс в ободочной кишке, тяжелая анемия, проведение гормональной терапии до операции). При подготовке к повторной радикальной операции были учтены вероятные факторы риска, отменена гормональная терапия, вновь индуцирована биологическая терапия. Адекватно выбранный объем хирургического вмешательства, с резекцией не только участка кишки со свищем, но и всех измененных отделов ободочной кишки (по результатам предоперационного эндоскопического и гистологического обследования), позволил избежать осложненного послеоперационного течения и достичь стойкой ремиссии БК.

Результаты хирургического лечения пациентов с перианальной болезнью Крона.

Детям с перианальными поражениями в половине случаев проводили повторные операции на промежности (52%), каждому четвертому пациенту выполнено три и более вмешательств (23%). Неосложненный послеоперационный период отмечен в половине наблюдений после первой операции (58%), в большинстве случаев после второго вмешательства (78%), и у трети пациентов после третьей операции (36%). Характеристика исходов хирургического лечения пациентов с перианальной болезнью Крона представлена в таблице 39.

Таблица 39 - Результаты хирургического лечения пациентов с перианальной болезнью Крона

Результаты хирургического лечения перианальной БК	Первая операция n=62	Вторая операция n=32	3 и больше операций n=14
Послеоперационный период без осложнений (<i>P-value 0,0189</i>)	36 (58%)	25 (78%)	5 (36%)
Ранние осложнения			
Инфекция послеоперационной раны (необходимость дренирования или наложения вторичных швов)	2 (3%)	3 (9%)	1 (7%)
Несостоятельность швов и ретракция низведенного лоскута прямой кишки	1 (1,6%)	0	0
Поздние осложнения			
Стеноз ануса или анального анастомоза	7 (11%)	4 (13%)	1 (7%)

Ранние осложнения у пациентов с перианальной БК в основном были представлены нагноением послеоперационной раны параректальной области

(n=6) и ретракцией низведенного лоскута (n=1). К поздним осложнениям отнесены воспалительные стенозы ануса или коло-анального анастомоза (n=12). Все осложнения купированы усилением местной противовоспалительной и антибактериальной терапии, некоторым пациентам проведено бужирование стриктуры ануса или анастомоза под АМН.

Отдельно рассмотрены поздние осложнения в виде рецидивов параректальных свищей, которые могли быть связаны как с активностью (или прогрессией) перианальной БК, так и с особенностями выбранных оперативных методик.

Из всех пациентов с параректальными свищами (с простыми - 22 и сложными свищами - 36 детей) на фоне проведения комбинированного специфического лечения (анти-ФНО-препараты и антибактериальная терапия, в сочетании с местными антисептиками и гигиеническим уходом за промежностью) достигнута облитерация простых параректальных свищей у 12 пациентов (оперированных ранее, в анамнезе).

В нашей клинике хирургические вмешательства выполнены 46 больным со свищами, из них четыре пациента до настоящего времени являются носителями дренирующей лигатуры, у пяти детей дренирующая лигатура удалена (после достижения клинической ремиссии и появления признаков облитерации свищевого хода, без проведения радикальной операции с иссечением свища).

Рецидивы параректальных свищей отмечены у девяти пациентов после проведения иссечения свищевого хода по традиционной классической методике (включая повторные попытки иссечения свища у шести детей, неоднократное дренирование параректального абсцесса у двух подростков, повторное лигатурное дренирование свищевого хода у одного ребенка). У пациентов из этой группы зарегистрировано три случая летального исхода - в отсроченном периоде на этапах лечения (два из них - в раннем послеоперационном периоде после повторных вмешательств на промежности, на фоне развившегося сепсиса, и один - в отдаленном катамнезе, после неоднократных операций на кишечнике). Остальные пациенты (все старше 18 лет) до настоящего времени с

рецидивирующими параректальными свищами, двое из них - носители перманентной стомы (только у одного пациента стома закрыта).

Двум девочкам с ректо-вестибулярными свищами во время первой операции проведено иссечение свища по традиционной методике (фистулэктомия), осложнившейся рецидивом свища в отдаленном периоде (одной из девочек предварительно накладывали отводящую стому). Обоим выполнены повторные вмешательства - иссечение свища трансперинеальным доступом - с хорошим послеоперационным результатом.

Современные методики лечения пациентов с параректальными свищами - с комбинированным этапным подходом в виде лигатурного дренирования свища и последующей радикальной сегментарной пластики с низведением лоскута и иссечением свищевого хода - использовали в половине наблюдений (26/46 - 57%), из них у пяти пациентов дополнительно была сформирована отводящая илеостома (учитывая активное воспаление в дистальном отделе толстой кишки). Хорошие результаты операции зафиксированы в подавляющем большинстве наблюдений (24/26 - 92%). У двух подростков отмечены неудовлетворительные результаты лечения: так у одного мальчика в раннем послеоперационном периоде отмечена несостоятельность швов и ретракция лоскута, что потребовало наложения илеостомы, а у второго пациента через год после операции возник рецидив свища на фоне прогрессии болезни Крона. В обоих случаях проведены повторные сегментарные пластики с низведением полнослойного лоскута прямой кишки, в отдаленном послеоперационном периоде осложнений не отмечено.

При сравнении результатов хирургического лечения пациентов с параректальными свищами отмечены удовлетворительные результаты при выборе современной сегментарной пластики с низведением лоскута в подавляющем большинстве наблюдений (24/26 - 92%), а при выполнении традиционных операций с иссечением свища - менее чем в половине наблюдений (4/9 - 44%), (выявлена статистическая достоверность - точный критерий Фишера = 0,0064, с уровнем значимости $p < 0,05$).

3.5.2 Катамнез у пациентов с болезнью Крона

Для оценки результатов в отсроченном катамнезе проводили анализ медицинских документов и сбор информации у пациентов, в том числе достигших совершеннолетия и перешедших во взрослую сеть, с помощью заполнения анкеты-опросника. На момент проведения анализа клинических наблюдений 18 лет исполнилось 64% больных (101 из 159 выживших), из них каждый второй пациент имел перианальные поражения (51/101 - 50,5%). Оценить результаты катамнеза удалось у большинства пациентов (141/164 - 86%), из них со стриктурирующим фенотипом В2 в 85% случаев (63/74), при пенетрирующей со стриктурами БК, тип В2В3, - в 78% (36/46) и у больных с воспалительным фенотипом В1 в 95% наблюдений (42/44). Подробная характеристика результатов катамнеза у пациентов с болезнью Крона представлены в таблице 40.

Таблица 40 - Результаты катамнеза у пациентов с болезнью Крона

Результаты катамнеза*	фенотип В2 (n=63)	фенотип В2В3 (n=36)	фенотип В1 (n=42)	Итого (n=141)
Ремиссия БК	43 (68%)	27 (75%)	25 (60%)	95 (67%)
Прогрессия БК (клинический или эндоскопический рецидив)	6 (10%)	5 (14%)	3 (7%)	12 (8,5%)
Повторные операции (в возрасте старше 18 лет)	7 (11%)	2 (6%)	4 (10%)	13 (9%)
Носительство постоянной стомы	5 (8%)	3 (8%)	3 (7%)	11 (8%)
Рецидив перианальных поражений	4 (6%)	0	6 (14%)	10 (7%)
<i>из них носители постоянной лигатуры</i>	0	0	4 (10%)	4 (3%)

Стриктура кишечника/анастомоза	3 (5%)	1 (3%)	1 (2%)	5 (3,5%)
Летальный исход (учитывая смерть в раннем послеоперационном периоде)	2 (3%)	0	3 (7%)	5 (3,5%)
Диссеминированный туберкулез легких	0	0	1 (2%)	1 (0,7%)
*сочетание разных исходов у одного пациента				

Из причин летальных исходов - сепсис с полиорганной недостаточностью на фоне прогрессии болезни Крона, рефрактерной к терапии (два ребенка умерли в раннем послеоперационном периоде и два пациента в отдаленном периоде, один из них - уже после достижения совершеннолетия), печеночная недостаточность (в отдаленном катамнезе у ребенка с сопутствующим циррозом печени).

Следует отметить, что из пяти умерших детей у двоих был верифицирован первичный иммунодефицит (ХІАР-синдром и гипер-JgM-синдром) и еще у двух - вариант иммунодефицита прижизненно неуточнен (однако, в семье у одного из мальчиков родилась сестра-пробанд, у которой в 2020г был верифицирован крайне редкий первичный иммунодефицит, сочетающийся с БК - дефицит Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1 - RIPK1).

Длительную ремиссию после хирургического лечения пациентов с БК, несмотря на тяжелое агрессивное заболевание и высокую частоту ранних и поздних послеоперационных осложнений, удалось сохранить у двух третей наблюдаемых (67%).

По результатам исследования катамнеза с примерно одинаковой частотой выявлены прогрессия болезни Крона (8,5%), носительство постоянной стомы при тяжелом поражении толстой кишки и/или промежности (8%), рецидив перианальных поражений (7%); повторные операции на кишечнике и/или промежности проведены 9% совершеннолетним пациентам.

В качестве иллюстрации приводим клинический пример неблагоприятного исхода хирургического лечения пациента с болезнью Крона - на этапах лечения и в отдаленном катамнезе.

Пациент Т., 15 лет (и/б 2948/2012 РДКБ), поступил с жалобами на рецидивирующие свищи и незаживающую рану в параректальной области, выраженный дефицит массы тела, неоформленный частый стул, выделение кишечного содержимого через свищ и рану крестцовой области (Рисунок 70).

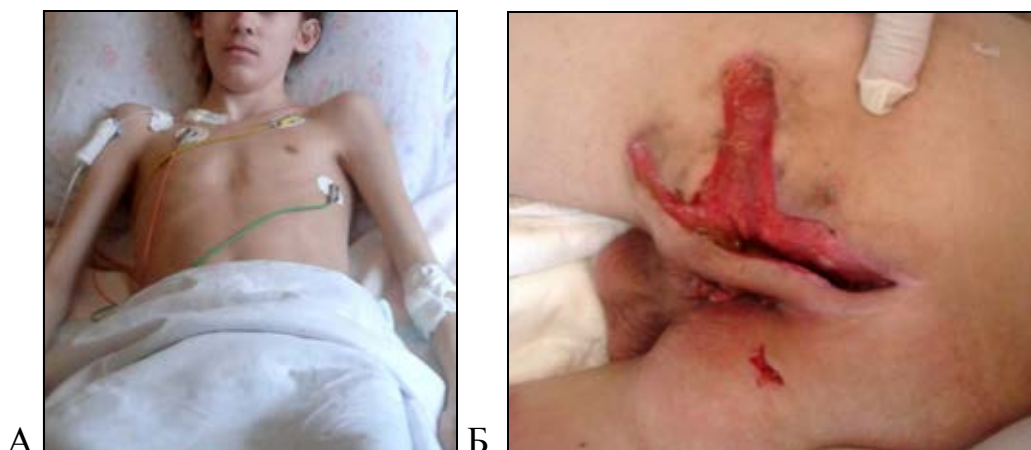


Рисунок 70 - Фотодокументы пациента Т., 15 лет (и/б 2948/2012 РДКБ).

А - Внешний вид пациента, выраженный дефицит массы тела. Б - Вид промежности с параректальным свищом и вялогранулирующей раной.

Из анамнеза известно, что мальчик болен с 12 лет (2009г), когда впервые появилась повышенная утомляемость и субфебрилитет. С 2010г отмечались артралгии, разжиженный стул, в анализах - анемия и повышение СОЭ. С августа 2010 по февраль 2012 неоднократно поступал с повторными рецидивами параректальных свищей в стационар по месту жительства на хирургическое лечение. Консультирован гастроэнтерологом (2010г), выявлена болезнь Крона в форме илеоколита с перианальными поражениями, однако, специфического лечения не проводилось. Последнее обострение в январе 2012 - потеря веса до 7кг за 2 месяца, кишечное кровотечение с падением гемоглобина до 60 г/л.

Поступил в отделение колопроктологии РДКБ в марте 2012. После обследования и проведения интенсивной предоперационной подготовки

(инфузионная терапия, парентеральное и полное энтеральное питание, гормональная и иммуносупрессивная терапия, антибактериальная терапия, коррекция железодефицитной анемии и гипоальбуминемии), выполнена операция: Лапаротомия, ревизия кишечника, наложение двухствольной отводящей илеостомы. Интраоперационно визуализированы протяженная стриктура терминального отдела подвздошной кишки (Рисунок 71А) и локальная стриктура сигмовидной кишки (Рисунок 71Б).

Пациенту проводилась специфическая консервативная терапия, включая биологическую и иммуносупрессивную терапию. Удалось добиться клинико-лабораторной ремиссии БК, в то же время сохранялась значительная рубцовая деформация промежности и стриктура анального канала (Рисунок 71В), по данным МРТ визуализирован сложный подковообразный свищ (Рисунок 71Г).

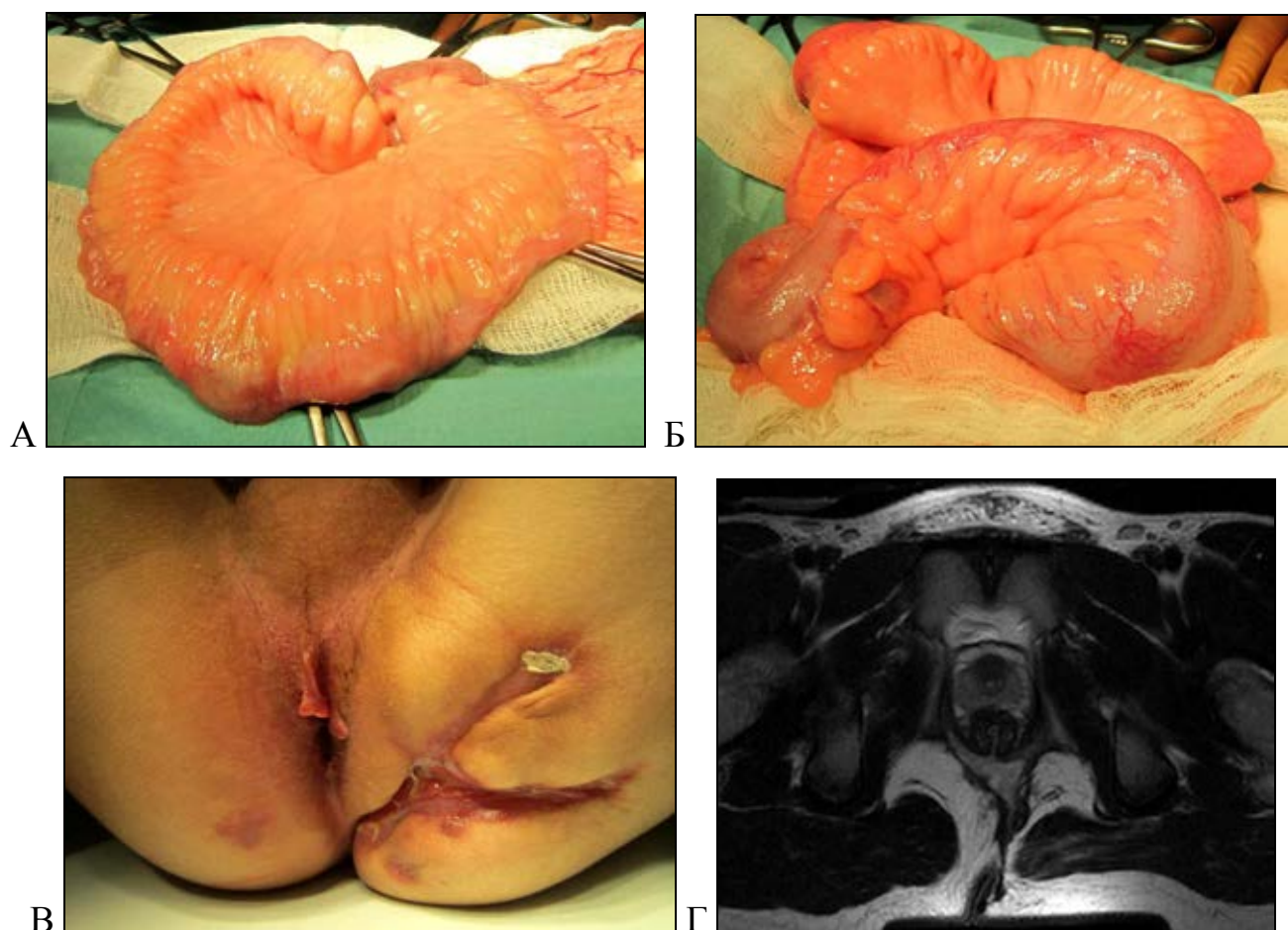


Рисунок 71 - Фотодокументы пациента Т., 15 лет (и/б 2948/2012 РДКБ).

А, Б, В, Г - Интраоперационные фото (объяснение в тексте).

В 2013-2014гг пациенту проводили этапные вмешательства по поводу рецидивирующего параректального свища (2012, 2013, 2014гг), выполнили резекцию стриктур подвздошной и сигмовидной кишки (2013г). Длительное время пациент являлся носителем илеостомы и дренирующих лигатур (Рисунок 72А, Б). Иссечение параректального свища задне-сагиттальным доступом (2012г), осложнилось рецидивом свища в отсроченном периоде и формированием ретро-ректальной полости (Рисунок 72В).

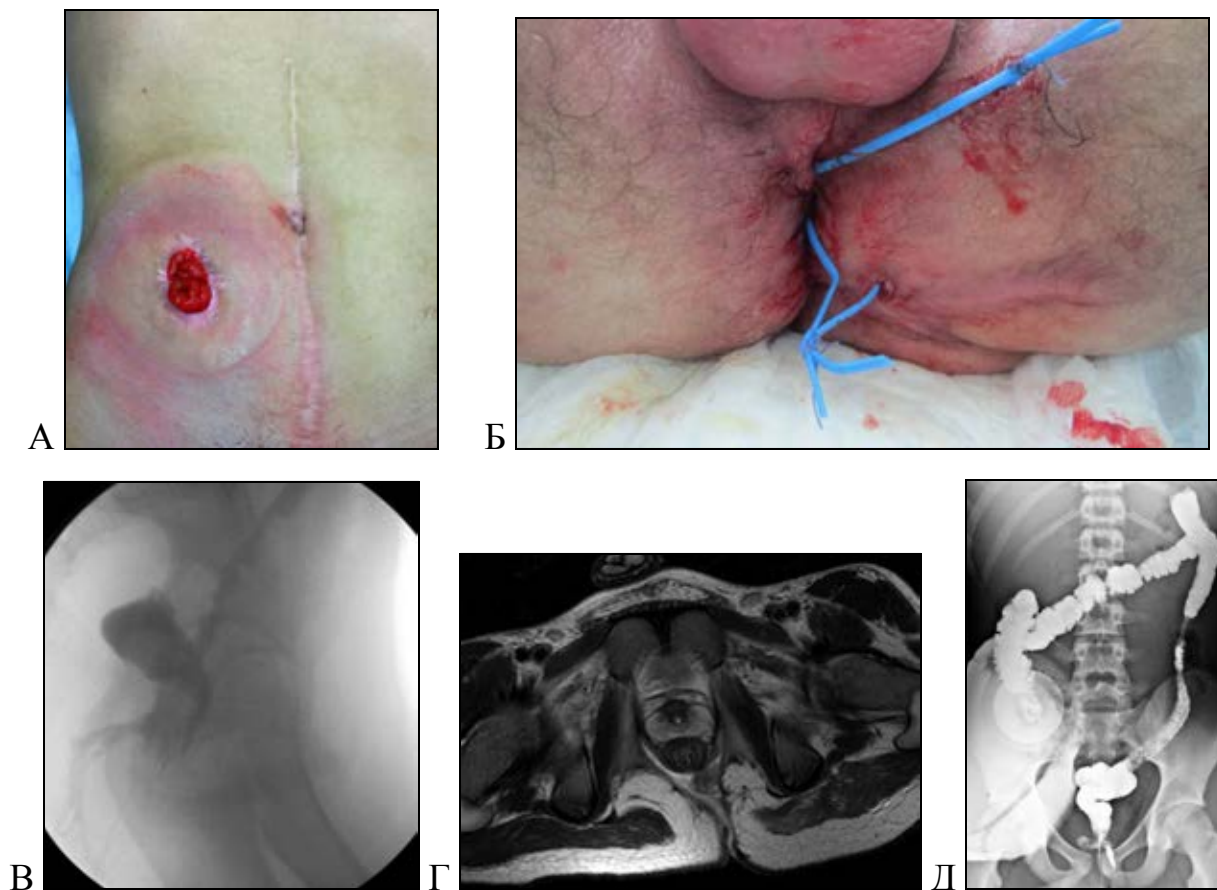


Рисунок 72 - Фотодокументы пациента Т., 17 лет (и/б 12009/14 РДКБ).

А - Вид постоянной илеостомы, проявления перистомального дерматита.

Б - Вид промежности на этапах лечения, силиконовые дренажи в свищах.

В - Фистулограмма, визуализируется параректальный свищевой ход и ретро-ректальная полость (кроме того, контрастируется отключенная суженная толстая кишка). Г - МР-томограмма, визуализируется параректальный свищ с подковообразной ретро-ректальной полостью. Д - Ирригограмма, определяются параректальные затеки и стриктура нисходящего отдела толстой кишки.

Выполнение повторных брюшно-промежностных проктопластик с низведением здоровых отделов толстой кишки (в 2013 и 2014гг) сопровождалось поздними рецидивами параректального свища и возникновением стриктур толстой кишки новой локализации на фоне прогрессирования БК (Рисунок 72Г, Д).

Болезнь Крона у пациента прогрессировала, появились тяжелые кожные поражения - тотальная алопеция, распространенный псориаз, тяжелый перистомальный дерматит. В 19-летнем возрасте у пациента отмечался эпизод острого парапроктита, что потребовало обращения в отделение неотложной хирургии МДГКБ. При поступлении выявлены рубцовая деформация промежности, анального сфинктера и стриктура дистальной трети прямой кишки (Рисунок 73А), визуализирована сохранившаяся ретро-ректальная полость большого размера (Рисунок 74Б). Пациенту проведено хирургическое вмешательство (11.08.2016г): Лапаротомия, закрытие илеостомы с наложением прямого илео-асцендоанастомоза, дренирование параректальной полости, резекция дистального отдела толстой кишки и ее "заглушение" на уровне свищевого хода, выведение терминальной колостомы (Рисунок 75В).

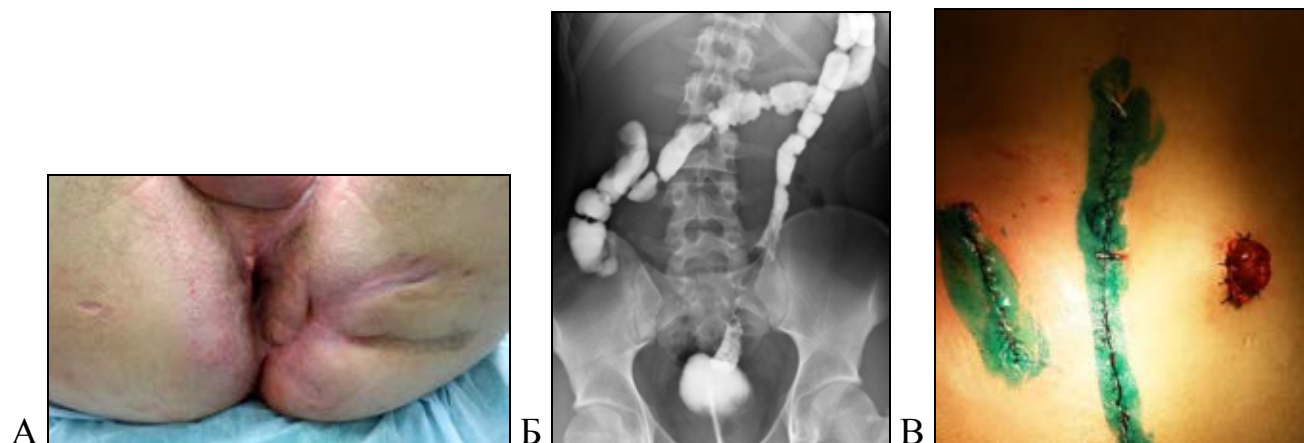


Рисунок 73 - Фотодокументы пациента Т., 19 лет (и/б 62285/16 МДГКБ).

А - Вид промежности пациента с выраженной рубцовой деформацией перианальной области. Б - Ирригограмма (контрастирование через стому и через анус), визуализируется параректальная полость и стриктура сигмовидной кишки.

В - Вид послеоперационных ран, с терминальной колостомой.

На момент катамнеза у пациента сохраняется активность БК, проводится лечение алопеции и псориаза, больной является пожизненным носителем кишечной стомы. Учитывая необратимые рубцовые деформации прямой кишки и анального сфинктера, с полной утратой резервуарной и запирающей функции, восстановление естественного пассажа через анус в данной ситуации невозможно.

Данный клинический пример продемонстрировал весь спектр возможных факторов риска и неблагоприятных исходов хирургического лечения пациента с тяжелой болезнью Крона в форме илеоколита со сложными перианальными поражениями. Кроме несвоевременной верификации диагноза и отсутствия специфического лечения в дебюте заболевания, на фоне прогрессии БК у подростка ухудшалось качество жизни за счет ятрогенных послеоперационных травм и повторного рецидива параректального свища. Позднее применение комбинированного подхода с наложением илеостомы, оптимизацией специфической терапии и полной коррекцией нарушений гомеостаза (включая задержку физического развития), и несмотря на выполнение этапных хирургических вмешательств в периоды улучшения состояния, не позволило достичь стойкой ремиссии заболевания. Агрессивное течение тяжелого фенотипического варианта БК и посттравматическая недостаточность анального сфинктера на начальных этапах лечения заболевания обусловили крайне неудовлетворительный исход в отдаленном катамнезе (пожизненное носительство стомы).

Результаты клинического исследования исходов хирургического лечения детей с осложненными формами болезни Крона послужили основой для выявления возможных факторов, оказывающих влияние на развитие послеоперационных осложнений и вероятность рецидива заболевания, с последующим анализом и разработкой алгоритма дифференцированной лечебной тактики.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ВОЗМОЖНЫХ ПРЕДИКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ И ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

4.1 Сравнительный анализ потенциальных факторов риска, оказывающих влияние на результаты хирургического лечения пациентов с осложненной и рефрактерной болезнью Крона

С целью уточнения патогенетических механизмов и выявления возможных факторов риска в нашей работе проведен анализ корреляции исходов хирургического лечения с возрастными и клиническими особенностями БК, фенотипом и локализацией поражения, хирургической тактикой и вариантами оперативного лечения, с объемом медикаментозной терапии в периоперационном периоде, а также с некоторыми событийными интервалами при лечении пациентов.

К неблагоприятным исходам хирургического лечения мы отнесли ранние и поздние осложнения операций, ранний и отдаленный рецидив БК, сохраняющиеся на момент катамнеза рецидивирующие стриктуры и перианальные поражения, носительство постоянной (перманентной) кишечной стомы, а также необходимость в повторных хирургических вмешательствах.

Кроме того, в нашем исследовании мы провели анализ взаимосвязи разных фенотипов БК и вариантов хирургических вмешательств с благоприятными исходами лечения, такими как, улучшение физического развития, неосложненный послеоперационный период и стойкая ремиссия БК в отдаленном катамнезе.

4.1.1 Клинико-анамнестические данные (корреляция с возрастом и клиническими проявлениями)

Возраст дебюта болезни Крона.

Средний возраст начала заболевания - 11,5 лет; $Me=11,5$ [8,8-14].

При анализе ранних послеоперационных осложнений получена статистически достоверная связь с очень ранним началом БК (до 6 лет) таких осложнений, как кишечные кровотечения ($p=0,0233$; $OR=41,51$; $95\%ДИ=1,96-2616,38$) и эвентрация кишечника ($p=0,0233$; $OR=41,51$; $95\%ДИ=1,96-2616,38$).

Повторные операции на кишечнике также связаны с дебютом БК в младшем возрасте ($8,35\pm5,29$), чем с началом болезни в старшем возрасте ($11,17\pm3,66$), ($p=0,0126$), причем выявлена связь с дебютом БК в возрасте до 6 лет ($p=0,0166$; $OR=3,7$; $95\%ДИ=1,37-10$). Подобная корреляция отмечена с повторными операциями на промежности, так неоднократные вмешательства проводили пациентам, у которых дебют БК возник до 6 лет ($p=0,0155$; $OR=4,47$; $95\%ДИ=1,45-13,71$), и возраст начала заболевания был меньше ($8,05\pm5,42$), чем у больных, кому не выполнялись повторные операции на аноректальной области ($11,01\pm3,81$), ($p=0,0421$).

Ранний рецидив БК после повторных оперативных вмешательств также имеет связь с очень ранним дебютом заболевания ($p=0,0000$; $OR=51,89$; $95\%ДИ=4,70-775,79$). Рецидив БК в отдаленном анамнезе достоверно связан с дебютом заболевания в возрасте младше 10 лет ($p=0,0459$; $OR=2,62$; $95\%ДИ=1,11-6,2$), причем отмечена достоверная связь с очень ранним началом БК ($p=0,0480$; $OR=3,88$; $95\%ДИ=1,19-12,72$). Выявлено, что у них возраст дебюта БК был меньше ($7,39\pm5,43$), чем у больных без рецидива БК в анамнезе ($11,04\pm3,79$), ($p=0,0023$).

Отмечена зависимость рецидивирующих перианальных поражений в анамнезе с началом БК в старшем возрасте, так возраст дебюта БК у этих детей был больше ($12,75\pm2,6$), чем у больных без рецидивирующей перианальной БК

(10,54±4,15), ($p=0.0164$). Помимо этого выявлено, что у тех пациентов, кто после повторных операций на промежности имеет на момент катамнеза перманентную стому, возраст начала БК был больше (14±1), чем у пациентов, кому стому удалось закрыть (10,64±4,1), ($p=0.0105$).

Летальный исход связан с началом заболевания в очень раннем возрасте ($p=0,0177$; $OR=10,76$; $95\%ДИ=1,16-136,69$), причем возраст пациентов в дебюте БК был значительно меньше (2,12±2,99), чем у выживших больных (10,97±3,82), ($p=0.0021$).

Возраст при поступлении.

Средний возраст пациентов при поступлении на операцию - 15 лет; $Me=15$ [12,5-16].

При анализе ранних послеоперационных осложнений отмечено, что формирование внутрибрюшных абсцессов связано с возрастом при поступления 7-9 лет ($p=0,0025$; $OR=31,62$; $95\%ДИ=1,52-1971,28$). А ранний послеоперационный рецидив БК связан с возрастом при поступлении меньше 6 лет ($p=0,0001$; $OR=16,97$; $95\%ДИ=2,54-130,63$).

Повторные операции на кишечнике связаны с младшей возрастной группой ($p=0,0005$; $OR=14,92$; $95\%ДИ=2,28-165,62$) и выявлена обратная корреляция у детей старше 10 лет ($p=0,0389$; $OR=0,38$; $95\%ДИ=0,17-0,89$). Повторные операции на промежности также связаны с меньшим возрастом при поступлении (10,57±5,46), чем возраст у детей без повторных вмешательств (14,04±2,95), ($p=0.0196$).

Летальный исход после хирургических вмешательств достоверно связан с ранним возрастом, так умершие пациенты были значительно младше при поступлении на лечение (5,35±5,42), чем выжившие больные (13,94±3,03), ($p=0.0235$).

Возраст первой операции.

Средний возраст первого хирургического вмешательства - 14 лет; $Me=14$ [11-16]. При изучении возраста первого вмешательства (включая операции, выполненные в анамнезе) выявлена возрастная зависимость с рецидивом БК в

катамнезе - дети были младше во время первой операции ($9,86 \pm 5,46$), чем больные без рецидива БК ($13,18 \pm 3,31$), ($p=0,0352$). Подобная связь возраста отмечена у пациентов с повторными вмешательствами на промежности, так возраст при первой операции у них был меньше ($9,99 \pm 5,02$), чем у больных без повторных операций ($13,21 \pm 3,34$), ($p=0,0196$).

В то же время выявлена другая зависимость возраста и носительства постоянной стомы в катамнезе, так при первой операции возраст детей был несколько больше ($14,67 \pm 0,58$), чем у больных без стомы в катамнезе ($12,84 \pm 3,69$), ($p=0,0059$).

Выявлена достоверная зависимость возраста первой операции с летальным исходом, дети были младше при первой операции ($5,38 \pm 4,35$), чем выжившие больные ($13,11 \pm 3,4$), ($p=0,0158$).

Симптомы болезни Крона в дебюте.

Отмечена связь первых симптомов БК в виде перианальных поражений с ранним рецидивом параректального свища после первого вмешательства ($p=0,0013$; $OR=8,27$; $95\%ДИ=1,94-49,88$) и носительством перманентной дренирующей лигатуры в катамнезе ($p=0,0108$; $OR=12,41$; $95\%ДИ=1,34-599,34$).

У пациентов с рецидивирующими перианальными поражениями в катамнезе также выявлена корреляция с первыми симптомами БК в виде перианальных проявлений ($p=0,0001$; $OR=14,22$; $95\%ДИ=2,85-139,31$) и достоверно не отмечено связи с абдоминальным болевым синдромом в дебюте заболевания ($p=0,0076$; $OR=0,16$; $95\%ДИ=0,03-0,68$).

Клиническая симптоматика при поступлении.

Кишечная непроходимость у пациентов с илеоцекальной стриктурой не связана с возникновением послеоперационных осложнений ($p=0,0391$; $OR=4,07$; $95\%ДИ=1,10-22,73$) и в катамнезе у таких больных статистически чаще регистрировали ремиссию БК ($p=0,0104$; $OR=6,12$; $95\%ДИ=1,37-56,53$).

Внекишечные проявления БК.

Внекишечные проявления БК в виде поражения кожи и слизистых имели достоверную связь с ранним рецидивом БК после второй ($p=0,0014$; $OR=21,82$;

95%ДИ=2,05-1107,96) и третьей операции на кишечнике ($p=0,0180$; $OR=7,25$; 95%ДИ=1,15-52,67), а также связаны с рецидивом БК в отдаленном катамнезе ($p=0,0046$; $OR=5,33$; 95%ДИ=1,75-16,25). Так же отмечена корреляция внекишечных поражений кожи и слизистых с повторными операциями на кишечнике ($p=0,0295$; $OR=3,11$; 95%ДИ=1,22-7,91) и промежности ($p=0,0001$; $OR=7,58$; 95%ДИ=2,61-22,04), а также с носительством постоянной стомы в катамнезе ($p=0,0180$; $OR=7,25$; 95%ДИ=1,15-52,67).

Отмечено, что поражение печени коррелирует с кишечными кровотечениями в раннем послеоперационном периоде ($p=0,0003$; $OR=90,24$; 95%ДИ=3,85-6007,24), с рецидивом БК в катамнезе ($p=0,0132$; $OR=21,75$; 95%ДИ=1,07-1337,32) и с летальным исходом после повторных операций ($p=0,0022$; $OR=88,04$; 95%ДИ=3,75-5869,33).

Сочетание БК с рецидивирующими инфекциями взаимосвязано с осложнениями гнойно-септического характера ($p=0,0105$; $OR=14,57$; 95%ДИ=1,08-135,16), с эвентрацией кишечника ($p=0,0233$; $OR=41,51$; 95%ДИ=1,96-2616,38) и кишечными кровотечениями в раннем послеоперационном периоде ($p=0,0233$; $OR=41,51$; 95%ДИ=1,96-2616,38). Отмечена связь рецидивирующих инфекций с необходимостью проведения повторных операций на кишечнике ($p=0,0000$; $OR=37,42$; 95%ДИ=4,23-1779,66), с ранним рецидивом БК после второго вмешательства ($p=0,0038$; $OR=19,31$; 95%ДИ=1,34-214,43) и после третьей операции на кишечнике ($p=0,0217$; $OR=11,67$; 95%ДИ=0,91-98,98), а также с возникновением рецидива БК в отдаленном катамнезе ($p=0,0000$; $OR=90,82$; 95%ДИ=9,6-4413,21) и с летальным исходом ($p=0,0000$; $OR=254,59$; 95%ДИ=22,75-12767,27). Кроме того, рецидивирующие инфекции ассоциированы с ранним рецидивом параректальных свищей ($p=0,0032$; $OR=11,89$; 95%ДИ=1,52-82,95) и с повторными операциями на промежности ($p=0,0004$; $OR=14,25$; 95%ДИ=2,17-108,25).

Задержка физического развития.

Задержка роста связана с повторными операциями на кишечнике ($p=0,0162$; $OR=3,45$; 95%ДИ=1,31-9,07) и рецидивом БК в катамнезе ($p=0,0202$; $OR=6,02$;

95%ДИ=1,3-56,76). Подобная корреляция выявлена с дефицитом массы тела и повторными операциями на кишечнике ($p=0,0157$; $OR=4,71$; 95%ДИ=1,33-25,63) и с возникновением рецидива БК в катамнезе ($p=0,0474$; $OR=7,67$; 95%ДИ=1,11-332,39). Отмечена достоверная связь задержки полового развития с необходимостью проведения повторных операций на кишечнике ($p=0,0054$; $OR=3,8$; 95%ДИ=1,55-9,32) и на промежности ($p=0,0396$; $OR=3,42$; 95%ДИ=1,19-9,83).

Подмечено интересное наблюдение - у носителей постоянной стомы в катамнезе зарегистрирована меньшая прибавка роста после радикальной операции ($0,42 \pm 1,16$), чем у пациентов, кому стома была закрыта ($2,62 \pm 6,64$), ($p=0,0008$).

4.1.2 Результаты исследований (корреляция с результатами лабораторных, инструментальных и морфологических исследований)

Активность БК (PCDAI).

Тяжелая БК с индексом активности более 30 баллов достоверно взаимосвязана с ранним рецидивом БК ($p=0,002$) и повторными операциями на кишечнике ($p=0,0125$).

Лабораторные показатели.

Лейкоцитоз при поступлении достоверно связан с рецидивом БК в катамнезе ($p=0,0330$; $OR=2,49$; 95%ДИ=1,14-5,45) и обратно коррелирует со стойкой ремиссией заболевания ($p=0,0319$; $OR=0,47$; 95%ДИ=0,25-0,9).

Схожие данные получены с тяжелой анемией (уровень гемоглобина менее 80 г/л) при поступлении, так отмечена прямая связь с рецидивом БК в катамнезе ($p=0,0000$; $OR=18,82$; 95%ДИ=5,66-62,59) и обратная - со стойкой ремиссией БК после операций ($p=0,0181$; $OR=0,29$; 95%ДИ=0,11-0,76). Кроме того, выявлена связь тяжелой анемии с повторными операциями на кишечнике ($p=0,0001$;

$OR=7,47$; $95\%ДИ=2,72-20,56$), с рецидивом БК после повторных вмешательств ($p=0,0001$; $OR=34,18$; $95\%ДИ=3,14-1750,78$) и с летальным исходом ($p=0,0000$; $OR=51,77$; $95\%ДИ=5,76-2475,68$).

Выраженная гипоальбуминемия (уровень сывороточного альбумина менее 30 г/л) достоверно связана с ранним рецидивом БК ($p=0,0010$; $OR=6,79$; $95\%ДИ=2,19-21,1$), повторными операции на кишечнике ($p=0,0345$; $OR=3,18$; $95\%ДИ=1,2-8,46$) и промежности ($p=0,0290$; $OR=3,91$; $95\%ДИ=1,29-11,86$), с рецидивом параректальных свищей ($p=0,0199$; $OR=5$; $95\%ДИ=1,44-17,35$), в том числе и после повторных операций ($p=0,0231$; $OR=9,62$; $95\%ДИ=1,04-121,61$), а также отмечена зависимость с летальным исходом ($p=0,0228$; $OR=9,62$; $95\%ДИ=1,04-121,61$) И в то же время выявлена обратная связь выраженной гипоальбуминемии с ремиссией БК в катамнезе ($p=0,0165$; $OR=0,31$; $95\%ДИ=0,13-0,77$).

Умеренная гипоальбуминемия (уровень сывороточного альбумина 31-40 г/л) достоверно связана с ремиссией БК в катамнезе ($p=0,0216$; $OR=2,22$; $95\%ДИ=1,17-4,23$) и обратно коррелирует с рецидивом параректальных свищей ($p=0,0256$; $OR=0,17$; $95\%ДИ=0,02-0,83$).

Выявлена достоверная связь высокого уровня фекального кальпротектина (более 250 мкг/г) с повторными операциями на промежности ($p=0,0271$; $OR=3,96$; $95\%ДИ=1,15-17,44$), а также с верификацией первичного иммунодефицита ($p=0,0000$).

Ультразвуковое исследование.

Выявленная по результатам УЗИ стриктура кишки достоверно связана с неосложненным послеоперационным периодом ($p=0,0001$; $OR=4,17$; $95\%ДИ=2,07-8,40$), в то же время обнаруженные при УЗИ кишечные свищи ($p=0,0005$; $OR=0,24$; $95\%ДИ=0,11-0,54$) и абсцессы ($p=0,0000$; $OR=0,14$; $95\%ДИ=0,06-0,36$) обратно коррелируют с неосложненным течением после операции.

Обнаружение по данным УЗИ внутрибрюшного инфильтрата достоверно связано с послеоперационными осложнениями в виде инфицирования краев

лапаротомной раны ($p=0,0215$; $OR=5,59$; $95\%ДИ=1,12-30,05$), а выявление до операции внутрибрюшного абсцесса с формированием послеоперационных кишечных свищей ($p=0,0145$; $OR=13,83$; $95\%ДИ=1,01-142,72$).

Рецидив параректальных свищей в исходе лечения перианальной БК связан с выявлением по данным УЗИ промежности при поступлении пациента параректальных свищей ($p=0,0000$; $OR=23,55$; $95\%ДИ=4,64-232,58$) и абсцессов ($p=0,0000$; $OR=31,8$; $95\%ДИ=6,16-316,81$). Рецидивирующие перианальные поражения в катамнезе также связаны с обнаружением при первой госпитализации свищей ($p=0,0004$; $OR=8,69$; $95\%ДИ=2,15-42,3$) и абсцессов ($p=0,0008$; $OR=7,85$; $95\%ДИ=2,29-26,87$). У тех пациентов, кто в настоящее время имеет постоянную стому, при первом поступлении также по данным УЗИ промежности выявляли свищи ($p=0,0099$; $OR=14,86$; $95\%ДИ=1,41-749,56$).

Эндоскопическое исследование.

Обнаружение кишечных свищей при ректороманоскопии (РРС) связано с послеоперационными осложнениями в виде нагноения послеоперационной лапаротомной раны ($p=0,0006$; $OR=7,87$; $95\%ДИ=1,91-2552,14$).

Неблагоприятные отдаленные исходы регистрировали у пациентов с выявленными патологическими изменениями по данным РРС, а именно: рецидив БК - при обнаружении стеноза ($p=0,0009$; $OR=8,81$; $95\%ДИ=2,43-31,96$) или язвенного поражения прямой кишки ($p=0,0000$; $OR=15,89$; $95\%ДИ=4,26-59,29$); необходимость повторных операций на кишечнике - при стенозе прямой кишки ($p=0,0007$; $OR=7,64$; $95\%ДИ=2,33-25,06$) и язвенном проктите/проктосигмоидите ($p=0,0044$; $OR=6,24$; $95\%ДИ=1,84-21,17$); носительство постоянной стомы в катамнезе - также при выявленном стенозе прямой кишки ($p=0,0054$; $OR=10,67$; $95\%ДИ=1,38-73,25$) или язвенном поражении ($p=0,0032$; $OR=11,89$; $95\%ДИ=1,52-82,95$).

Выявленные при РРС язвы в прямой и сигмовидной кишке достоверно связаны с рецидивом параректальных свищей в отдаленном катамнезе ($p=0,0025$; $OR=8,76$; $95\%ДИ=1,59-42,7$), повторными операциями на промежности

($p=0,0014$; $OR=8,33$; $95\%ДИ=2,29-30,28$), а также с летальным исходом ($p=0,0028$; $OR=23,63$; $95\%ДИ=2,40-315,35$).

Повторное бужирование стриктуры анального анастомоза в отдаленном периоде коррелирует с обнаруженной при РРС стриктурой прямой кишки ($p=0,0000$; $OR=61,61$; $95\%ДИ=5,43-3220,85$), а рецидив БК в катамнезе ($p=0,0376$; $OR=3,94$; $95\%ДИ=1,23-12,65$) как и повторные операции на кишечнике ($p=0,0054$; $OR=10,67$; $95\%ДИ=1,38-73,25$) - с выявленным стенозом дистального отдела толстой кишки. Кроме того, у пациентов со стенозом прямой кишки выявлена обратная корреляция с ремиссией БК в катамнезе ($p=0,0074$; $OR=0,16$; $95\%ДИ=0,03-0,67$) и с неосложненным послеоперационным периодом при вмешательствах на промежности ($p=0,0000$; $OR=0,13$; $95\%ДИ=0,05-0,33$).

При выявлении псевдополипов по данным илеоколоноскопии отмечена связь с формированием послеоперационных кишечных свищей ($p=0,0048$; $OR=23,43$; $95\%ДИ=1,78-1274,12$), а обнаружение афт коррелировало с необходимостью проведения повторных операций в катамнезе ($p=0,0122$; $OR=9,50$; $95\%ДИ=1,29-110,08$).

Рентгенологическое исследование.

Обнаружение стриктуры кишки по данным рентгенографии ЖКТ связано с неосложненным послеоперационным периодом ($p=0,0000$; $OR=7,44$; $95\%ДИ=3,65-15,13$) и обратно коррелирует с осложнениями после операций на кишечнике ($p=0,0338$; $OR=0,29$; $95\%ДИ=0,10-0,85$). При визуализации илеоцекальной стриктуры отмечена связь с неосложненным послеоперационным периодом ($p=0,0000$; $OR=9,07$; $95\%ДИ=4,60-20,45$), даже при выявлении супрастенотического расширения тонкой кишки по данным рентгенографии ($p=0,0000$; $OR=6,00$; $95\%ДИ=2,86-12,61$).

Послеоперационные осложнения в виде нагноения краев лапаротомной раны регистрировали при предоперационном контрастировании кишечных свищей во время ирригографии ($p=0,0006$; $OR=40,46$; $95\%ДИ=1,91-2552,14$) или фистулографии ($p=0,0059$; $OR=7,87$; $95\%ДИ=1,4-41,51$).

Выявление стриктуры прямой кишки при ирригографии связано с повторным бужированием стеноза ануса в отдаленном периоде ($p=0,0039$; $OR=14,32$; $95\%ДИ=1,67-672,64$), также как и рентгенологическое обнаружение стриктуры толстой кишки имеет связь с рецидивом БК в анамнезе ($p=0,0047$; $OR=5,27$; $95\%ДИ=1,7-16,34$). Проведение фистулографии при первой госпитализации достоверно связано с рецидивирующими перианальными поражениями в анамнезе ($p=0,0023$; $OR=7,64$; $95\%ДИ=2,12-27,49$).

Магнитно-резонансная томография.

Ранний рецидив параректальных свищей связан с выявлением при поступлении МР-признаков свищевых ходов ($p=0,0004$; $OR=8,73$; $95\%ДИ=2,54-30,08$) и абсцессов в параректальной клетчатке ($p=0,0014$; $OR=8,33$; $95\%ДИ=2,29-30,28$); повторные операции на промежности также взаимосвязаны с выявленными при МРТ свищами ($p=0,0000$; $OR=10,24$; $95\%ДИ=3,46-30,28$) и абсцессами ($p=0,0017$; $OR=6,74$; $95\%ДИ=2,09-21,71$); как и носительство перманентной стомы в анамнезе связано со свищами ($p=0,0180$; $OR=7,25$; $95\%ДИ=1,15-52,67$) и абсцессами ($p=0,0245$; $OR=7,48$; $95\%ДИ=1-49,34$), и рецидив БК в анамнезе также достоверно коррелирует с выявлением при МРТ малого таза свищей ($p=0,0118$; $OR=3,35$; $95\%ДИ=1,38-8,13$) и параректальных абсцессов ($p=0,0091$; $OR=4,34$; $95\%ДИ=1,53-12,33$).

Диагностированная при поступлении пациента по данным МРТ стриктура прямой кишки связана с необходимостью в проведении повторного бужирования стеноза ануса ($p=0,0014$; $OR=24,00$; $95\%ДИ=1,60-283,61$).

Осмотр промежности под наркозом.

При выявлении стриктуры прямой кишки при осмотре под АМН отмечена достоверная связь с повторными операциями на кишечнике ($p=0,0019$; $OR=9,92$; $95\%ДИ=1,79-68,33$) и промежности ($p=0,0000$; $OR=19,16$; $95\%ДИ=3,29-138,2$), с ранним рецидивом БК ($p=0,0081$; $OR=16,13$; $95\%ДИ=1,15-172,47$) и рецидивом БК в отдаленном анамнезе ($p=0,0005$; $OR=12,73$; $95\%ДИ=2,08-78,78$), кроме того пациенты с выявленной стриктурой прямой кишки чаще становились носителями постоянной стомы ($p=0,0077$; $OR=9,05$; $95\%ДИ=1,28-58,75$) и имели

рецидивирующие стриктуры кишки в катамнезе ($p=0,0010$; $OR=14,35$; $95\%ДИ=1,82-97,94$).

Морфологическое исследование.

Для уточнения патогенеза и выявления возможных факторов неблагоприятных исходов лечения проведен анализ взаимосвязи результатов хирургических вмешательств с данными гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки подвздошной и/или толстой кишки, патоморфологического изучения операционных препаратов - резецированной кишки и иссеченного параректального свища.

Морфологическое исследование биоптатов.

Выявление фиброза подслизистого слоя в биоптате сочеталось с ранними послеоперационными осложнениями в виде нагноения послеоперационной раны ($p=0,0093$; $OR=8,92$; $95\%ДИ=1,22-52,5$) и с носительством постоянной стомы в катамнезе ($p=0,0127$; $OR=16,01$; $95\%ДИ=1,05-278,44$).

У пациентов с ранним рецидивом БК отмечена зависимость с выявлением деструктивного поражения слизистой с наличием крипт-абсцессов, эрозий и язв ($p=0,0257$; $OR=5,71$; $95\%ДИ=1,23-53,84$). Рецидив БК в катамнезе достоверно связан с обнаружением гранул при поэтажной биопсии ($p=0,0101$; $OR=3,63$; $95\%ДИ=1,44-9,18$), и, кроме того, ремиссия БК обратно коррелирует с выявлением гранул ($p=0,0165$; $OR=0,31$; $95\%ДИ=0,13-0,77$). Также с обнаружением гранул в биоптате слизистой оболочки достоверно связаны ранние рецидивы параректальных свищей ($p=0,0015$; $OR=7,44$; $95\%ДИ=2,17-25,57$), необходимость в повторных вмешательствах на промежности ($p=0,0290$; $OR=3,91$; $95\%ДИ=1,29-11,86$), рецидивы свищей после повторных операций на промежности ($p=0,0228$; $OR=9,62$; $95\%ДИ=1,04-121,61$) а также рецидивирующие перианальные поражения в катамнезе ($p=0,0199$; $OR=5$; $95\%ДИ=1,44-17,35$).

Морфологическое исследование резецированной кишки.

Выявление признаков фиброза в резецированном участке кишки коррелирует с ремиссией БК в катамнезе ($p<0,001$; $OR=5,76$; $95\%ДИ=1,92-17,32$).

Возникновение рецидива БК после повторных операций на кишечнике связано с обнаружением в резектате воспалительной инфильтрации ($p=0,0068$; $OR=8,92$; $95\%ДИ=1,4-65,59$), крипт-абсцессов ($p=0,0008$; $OR=15,35$; $95\%ДИ=1,89-112,62$) и язв ($p=0,0180$; $OR=8,1$; $95\%ДИ=1,07-53,86$). Обнаружение гранулем в резектате связано с рецидивом стриктур кишки в анамнезе ($p=0,0280$; $OR=6,12$; $95\%ДИ=1,11-62,38$).

Неблагоприятный отдаленный исход в виде носительства постоянной стомы достоверно связан с выявлением при морфологическом исследовании удаленной кишки трансмуральных язв ($p=0,0186$; $OR=5,73$; $95\%ДИ=1,10-25,54$), воспалительной инфильтрации ($p=0,0199$; $OR=5,00$; $95\%ДИ=1,44-17,35$) и гранулем ($p=0,0012$; $OR=10,04$; $95\%ДИ=1,79-50,95$).

Морфологическое исследование свищевого хода.

Обнаружение язв при гистологическом исследовании иссеченного параректального свища взаимосвязано с рецидивом БК в анамнезе ($p=0,0105$; $OR=5,6$; $95\%ДИ=1,59-19,69$) и с носительством постоянной стомы ($p=0,0119$; $OR=31,62$; $95\%ДИ=1,52-1971,28$). Рецидивирующие перианальные поражения в отдаленном анамнезе связаны с выявлением язв ($p=0,0000$; $OR=17,38$; $95\%ДИ=4,25-71,08$), гранулем ($p=0,0153$; $OR=7,9$; $95\%ДИ=1,1-45,3$) и признаков эпителизации свищевого канала ($p=0,0199$; $OR=5,00$; $95\%ДИ=1,44-17,35$).

4.1.3 Варианты осложненных форм болезни Крона (корреляция с локализацией поражения и фенотипом)

Локализация поражения.

У пациентов с поражением терминального отдела подвздошной кишки (локализация L1, терминальный илеит), выявлена достоверная связь с отсутствием ранних осложнений после операций на кишечнике ($p=0,0000$; $OR=4,88$; $95\%ДИ=2,33-10,24$) и отмечена обратная корреляция с частотой

повторных вмешательств на кишечнике ($p=0,0349$; $OR=0,31$; $95\%ДИ=0,11-0,87$) и на промежности ($p=0,0338$; $OR=0,19$; $95\%ДИ=0,02-0,86$). Локализация поражения в терминальном отделе подвздошной кишки достоверно не связана с рецидивом БК ($p=0,0176$; $OR=0,1$; $95\%ДИ=0-0,7$), с носительством постоянной кишечной стомы ($p=0,0303$; $OR=0,13$; $95\%ДИ=0,00-0,96$) и с рецидивирующими перианальными поражениями ($p=0,0303$; $OR=0,13$; $95\%ДИ=0,00-0,96$).

Поражение толстой кишки при БК (локализация L2, колит) взаимосвязано лишь с успешным закрытием кишечной стомы после радикальных операций на промежности ($p=0,0070$; $OR=16,13$; $95\%ДИ=1,53-815,38$).

Сочетанное поражение подвздошной и толстой кишки (локализация L3, илеоколит) связано с осложненным периодом после операций на кишечнике ($p=0,021$; $OR=13,5$; $95\%ДИ=5,65-32,24$), ранним послеоперационным рецидивом БК ($p=0,0070$; $OR=5,23$; $95\%ДИ=1,46-23,65$), с рецидивом заболевания после повторных операций ($p=0,0145$; $OR=10,51$; $95\%ДИ=1,23-493,47$), с рецидивирующими перианальными поражениями ($p=0,0142$; $OR=5,54$; $95\%ДИ=1,31-33,19$) и с рецидивом БК в анамнезе с ($p=0,0155$; $OR=2,78$; $95\%ДИ=1,27-6,06$).

Сочетания локализаций.

При сочетании любой локализации БК с поражением верхних отделов ЖКТ (тип +L4) выявлена зависимость с повторными операциями на кишечнике ($p=0,0172$; $OR=4,01$; $95\%ДИ=1,39-11,56$). Сочетание поражения толстой кишки с ВО ЖКТ (тип L3+L4) связано с ранним послеоперационным рецидивом БК ($p=0,0461$; $OR=5,84$; $95\%ДИ=0,84-31,87$) и с летальным исходом ($p=0,0247$; $OR=13,83$; $95\%ДИ=1,01-142,72$).

Распространенность поражения.

Локализованное поражение тонкой кишки достоверно связано с неосложненным послеоперационным периодом ($p=0,0009$; $OR=3,86$; $95\%ДИ=1,76-8,46$), кроме того отмечена обратная связь с послеоперационным рецидивом БК ($p=0,0165$; $OR=0,12$; $95\%ДИ=0,00-0,84$) и с повторными операциями на промежности ($p=0,0404$; $OR=0,13$; $95\%ДИ=0-0,86$).

Фенотип болезни Крона.

Фенотип В2, стриктурирующая БК.

Выявлена достоверная зависимость стриктурирующей БК с неосложненным периодом после операций на кишечнике ($p=0,0000$; $OR=4,53$; $95\%ДИ=2,27-9,05$). При илеоцекальной локализации стриктуры выявлена связь с неосложненным послеоперационным периодом ($p=0,0000$; $OR=9,07$; $95\%ДИ=4,60-20,45$), с ремиссией БК в катамнезе ($p=0,0102$; $OR=2,44$; $95\%ДИ=1,28-4,67$), кроме того отмечена обратная корреляция с ранним рецидивом БК ($p=0,0064$; $OR=0,3$; $95\%ДИ=0,13-0,69$) и с рецидивом БК в катамнезе ($p=0,0302$; $OR=0,22$; $95\%ДИ=0,04-0,87$).

Протяженные стриктуры толстой кишки (более половины длины ободочной кишки) связаны с неблагоприятными исходами - послеоперационной спаечной непроходимостью ($p=0,0013$; $OR=35,52$; $95\%ДИ=1,69-2226,35$), с необходимостью повторных операций на кишечнике ($p=0,0007$; $OR=9,29$; $95\%ДИ=2,01-48,71$) и на промежности ($p=0,0084$; $OR=7,07$; $95\%ДИ=1,3-34,57$), с рецидивом БК в катамнезе ($p=0,0429$; $OR=4,5$; $95\%ДИ=1,22-16,6$) и с носительством перманентной стомы ($p=0,0079$; $OR=18,03$; $95\%ДИ=1,17-278,44$).

При стриктурах прямой кишки также отмечена достоверная зависимость с повторными операциями на кишечнике ($p=0,0003$; $OR=9,24$; $95\%ДИ=2,67-31,94$) и на промежности ($p=0,0000$; $OR=12,82$; $95\%ДИ=3,54-46,44$), с носительством постоянной стомы ($p=0,0004$; $OR=10,14$; $95\%ДИ=2,72-37,77$) и с рецидивирующими стриктурами кишки ($p=0,0163$; $OR=7,9$; $95\%ДИ=1,1-45,3$).

Фенотип В2В3, пенетрирующая со стриктурами БК.

Выявленные при поступлении кишечные свищи были достоверно связаны с послеоперационными осложнениями ($p=0,0047$; $OR=5,06$; $95\%ДИ=1,73-14,81$), а именно с инфицированием краев послеоперационной раны ($p=0,0009$; $OR=9,89$; $95\%ДИ=1,93-55,03$) и с формированием послеоперационных кишечных свищей ($p=0,0177$; $OR=10,76$; $95\%ДИ=1,16-136,69$). При сравнении локализации кишечных свищей отмечено, что забрюшинная локализация свищей достоверно связана с ремиссией БК ($p=0,0402$; $OR=4,02$; $95\%ДИ=1,09-22,35$), в то время как

межкишечные свищи коррелировали с послеоперационными осложнениями ($p=0,0198$; $OR=3,87$; $95\%ДИ=1,35-11,05$), в основном в виде нагноения послеоперационной раны ($p=0,0039$; $OR=7,81$; $95\%ДИ=1,55-42,78$).

При наличии внутрибрюшного инфильтрата отмечена зависимость с повторными операциями на кишечнике ($p=0,0329$; $OR=5,69$; $95\%ДИ=0,99-32,91$), с послеоперационными осложнениями ($p=0,0010$; $OR=14,35$; $95\%ДИ=1,82-97,94$), чаще в виде инфицирования краев лапаротомной раны ($p=0,0121$; $OR=6,52$; $95\%ДИ=1,31-42,28$). Пенетрирующая со стриктурами БК имеет обратную связь с неосложненным послеоперационным периодом ($p=0,0019$; $OR=0,07$; $95\%ДИ=0-0,44$).

Фенотип В1, воспалительная БК.

Воспалительная форма БК прямо коррелирует с неосложненным периодом после операций на промежности ($p=0,0000$; $OR=14$; $95\%ДИ=5,53-35,46$) и в то же время имеет зависимость с осложнениями операций на кишечнике ($p<0,001$; $OR=13,5$; $95\%ДИ=5,65-32,24$).

Выявлена достоверная зависимость воспалительной формы БК с рецидивирующими перианальными поражениями в катамнезе ($p=0,0004$; $OR=9,85$; $95\%ДИ=2,3-59,65$), с необходимостью сохранения постоянной лигатуры в параректальном свище ($p=0,0056$; $OR=14,49$; $95\%ДИ=1,56-700,70$), но, в то же время, и с эффективностью дренирующей лигатуры и возможностью ее удаления ($p=0,0269$; $OR=11,69$; $95\%ДИ=1,11-588,76$).

Перианальная БК.

Перианальные поражения кожи в виде анальных язв связаны с эвентрацией кишечника ($p=0,0133$; $OR=48,15$; $95\%ДИ=2,24-3056,87$) и повторными операциями на промежности ($p=0,0104$; $OR=9,99$; $95\%ДИ=1,22-81,94$). Стеноз ануса и прямой кишки имеет связь с рецидивом параректальных свищей ($p=0,0034$), повторными операциями на кишечнике ($p=0,0016$; $OR=6,5$; $95\%ДИ=2,06-20,5$) и рецидивом БК после повторных операций ($p=0,0008$; $OR=19,27$; $95\%ДИ=2,00-252,65$).

Повторные операции на промежности достоверно связаны с перианальными поражениями при поступлении в виде параректального абсцесса ($p=0,0010$; $OR=6,2$; $95\%ДИ=2,06-18,71$), анальной трещины ($p=0,0004$; $OR=6,59$; $95\%ДИ=2,26-19,19$), гипертрофированных анальных бахромок ($p=0,0014$; $OR=5,65$; $95\%ДИ=1,95-16,37$) и стеноза ануса ($p=0,0000$; $OR=14$; $95\%ДИ=4,1-47,82$), а также с выявлением параректального свища ($p=0,0001$; $OR=10,75$; $95\%ДИ=2,81-61,27$), преимущественно сложного ($p=0,0023$; $OR=5,24$; $95\%ДИ=1,85-14,85$).

Носительство постоянной стомы в катамнезе также имеет связь с наличием перианальных поражений при поступлении ($p=0,0344$; $OR=4,96$; $95\%ДИ=1,01-48,03$), кроме того отмечено сочетание разных вариантов перианальных поражений, таких как стеноз ануса ($p=0,0000$; $OR=18,00$; $95\%ДИ=4,73-68,53$), стеноз прямой кишки ($p=0,0194$; $OR=23,62$; $95\%ДИ=1,15-1456,83$) и параректальные свищи ($p=0,0091$; $OR=15,41$; $95\%ДИ=1,46-778,05$). Повторное бужирование стеноза ануса или стеноза анального анастомоза связано с наличием перианальных поражений в виде анальных бахромок с воспалением ($p=0,0231$; $OR=9,62$; $95\%ДИ=1,04-121,61$) и первично выявленного стеноза ануса или прямой кишки ($p=0,0000$; $OR=84,02$; $95\%ДИ=8,99-4065,87$).

Достоверная зависимость рецидивов параректальных свищей в отдаленном периоде отмечена при обнаружении в первую госпитализацию перианальных поражений ($p=0,0018$; $OR=13,54$; $95\%ДИ=1,94-587,51$), в виде анальной язвы ($p=0,0010$; $OR=15,84$; $95\%ДИ=1,86-135,86$), параректального абсцесса ($p=0,0000$; $OR=28,23$; $95\%ДИ=3,89-1242,68$) или свища ($p=0,0000$; $OR=29,06$; $95\%ДИ=4,14-1260,81$). Рецидивы свищей были связаны как с обнаружением простого свищевого хода ($p=0,0150$; $OR=5,32$; $95\%ДИ=1,53-18,53$) так и сложных свищей ($p=0,0003$; $OR=9,08$; $95\%ДИ=2,24-44,32$). Рецидив БК в катамнезе также достоверно связан с перианальными поражениями при поступлении ($p=0,0267$; $OR=2,57$; $95\%ДИ=1,18-5,63$).

4.1.4 Хирургическое лечение пациентов с болезнью Крона (корреляция с вариантами оперативных вмешательств)

Проведено изучение возможных факторов, влияющих на результаты хирургического лечения пациентов с БК, с учетом как общих характеристик (количество перенесенных вмешательств, показания к операции, многоэтапное хирургическое лечение), так и особенностей операций при разной локализации поражения кишечника (виды оперативного доступа, варианты резекции кишечника и анастомоза, операционное время) и при поражении промежности (традиционные и новые методики лечения перипростальной БК).

Количество перенесенных операций.

Количество перенесенных операций было связано как с осложненным послеоперационным периодом и необходимостью коррекции осложнений, так и обусловлено прогрессией заболевания, что требовало повторных хирургических вмешательств для устранения рецидива БК. Повторные операции чаще выполняли при гнойно-септических осложнениях, чем при неосложнённом послеоперационном периоде ($p=0,0137$), при раннем послеоперационном рецидиве БК количество перенесенных операций было больше ($4,4\pm 1,35$), чем у больных без рецидива заболевания ($1,58\pm 0,85$), ($p=0.0000$), так же как у пациентов с рецидивирующими параректальными свищами проведено больше повторных операций ($3,92\pm 1,62$), чем у пациентов без рецидива свища ($1,68\pm 1,01$), ($p=0.0005$).

Пациенты - носители постоянной стомы в анамнезе - перенесли достоверно больше операций на промежности ($4,14\pm 1,07$), чем больные, у которых стому удалось закрыть ($1,74\pm 1,12$), ($p=0.0008$), что может быть обусловлено активной БК с поражением дистального отдела толстой кишки, высоким риском неблагоприятных хирургических исходов с необходимостью повторных вмешательств. У пациентов с рецидивом БК выполнено больше операций ($2,48\pm 1,68$), чем у больных без рецидива заболевания ($1,68\pm 1,01$), ($p=0.0120$), так

при рецидиве БК с поражением кишечника новой локализации и необходимостью повторных вмешательств, общее количество перенесенных операций было значительно больше (6 ± 1), чем у больных без прогрессии БК ($1,76 \pm 1,08$), ($p=0.0164$). Такие же данные отмечены и в случаях с летальным исходом - количество перенесенных операций было значительно больше ($4,4 \pm 1,67$), чем у выживших больных ($1,76 \pm 1,1$), ($p=0.0238$).

Таким образом, повторные операции, связанные с прогрессией и тяжестью заболевания или осложненным послеоперационным периодом, значительно ухудшают прогноз БК.

Показания к хирургическому лечению болезни Крона.

В случаях рефрактерной БК, когда показанием к операции является не кишечное осложнение, а неэффективность консервативной терапии, отмечена корреляция с послеоперационными осложнениями ($p=0,0170$; $OR=6,06$; $95\%ДИ=1,13-29,09$), а именно с гнойно-септическими осложнениями ($p=0,0002$; $OR=20,4$; $95\%ДИ=2,32-182,54$), с развитием перитонита ($p=0,0000$; $OR=47,93$; $95\%ДИ=3,48-2670,15$) и с формированием внутрибрюшных абсцессов ($p=0,0013$; $OR=35,52$; $95\%ДИ=1,69-2226,35$), что связано с высокой активностью воспалительного заболевания у иммунокомпроментированных больных.

Неэффективность гормональной терапии достоверно связана с повторными операциями на кишечнике ($p=0,0478$; $OR=3,04$; $95\%ДИ=1,09-8,51$), т.к. у таких пациентов не удается достичь ремиссии БК и сохраняется высокая активность заболевания в периоперационном периоде. Рецидив БК в отдаленном периоде был связан с такими показаниями к первой операции, как неэффективность консервативной терапии ($p=0,0429$; $OR=4,5$; $95\%ДИ=1,22-16,6$), а именно терапии иммуносупрессорами (Азатиоприном и/или Метотрексатом) ($p=0,0038$; $OR=3,69$; $95\%ДИ=1,43-9,53$) и биологической терапии (инфликсимабом) ($p=0,0011$; $OR=3,87$; $95\%ДИ=1,75-8,57$). Носительство постоянной стомы в катамнезе связано с необходимостью первой операции из-за перианальных поражений ($p=0,0075$; $OR=13,82$; $95\%ДИ=1,61-649,33$), в частности, стриктуры

прямой кишки ($p=0,0000$; $OR=23,48$; $95\%ДИ=3,38-189,27$), и с повторными операциями из-за рецидива БК ($p=0,0010$; $OR=15,84$; $95\%ДИ=1,86-135,86$).

Наложение кишечной стомы на этапах лечения.

Достоверно чаще формировали кишечную стому у пациентов с послеоперационными гнойно-септическими осложнениями ($p=0,0105$; $OR=14,57$; $95\%ДИ=1,08-135,16$), с рецидивом БК после повторных операций ($p=0,0115$; $OR=11,42$; $95\%ДИ=145,53$), с рецидивом параректальных свищей ($p=0,0000$; $OR=13,8$; $95\%ДИ=3,87-49,26$) и после повторных операций на промежности у пациентов с перианальными поражениями ($p=0,0000$; $OR=31,95$; $95\%ДИ=8,67-117,79$).

Выявлена связь рецидива параректальных свищей у пациентов после операции на промежности с формированием стомы ($p=0,0000$; $OR=29$; $95\%ДИ=7,33-114,77$), что, наиболее вероятно, обусловлено высокой активностью БК в дистальных отделах толстой кишки - это объясняет как необходимость наложения стомы, так и рецидив свищей. Необходимость наложения стомы на этапах лечения связана с рецидивирующими стриктурами кишки ($p=0,0336$; $OR=6,41$; $95\%ДИ=0,91-35,45$), с рецидивирующими перианальными поражениями ($p=0,0002$; $OR=11,35$; $95\%ДИ=3-42,94$), с повторными операциями ($p=0,0031$; $OR=12,88$; $95\%ДИ=1,55-108,09$).

Рецидивирование стриктур в катамнезе одинаково связано с резекцией кишки с первичным анастомозом ($p=0,0152$; $OR=20,6$; $95\%ДИ=1,32-322,81$) и с резекцией кишки с наложением стомы и отсроченным кишечным анастомозом ($p=0,0152$; $OR=20,6$; $95\%ДИ=1,32-322,81$), т.е. рецидив стриктуры не связан с выбором хирургической тактики при первой операции. Рецидивирующие перианальные поражения в катамнезе связаны с наложением стомы при тяжелом парапроктите ($p=0,0002$; $OR=11,35$; $95\%ДИ=3-42,94$), так же как и рецидив БК в катамнезе связан с наложением стомы при сложных параректальных свищах ($p=0,0103$; $OR=4,77$; $95\%ДИ=1,54-14,76$), что обусловлено высокой активностью БК на момент операции и прогрессией заболевания в отдаленном периоде.

Оперативный доступ. При сравнительном анализе результатов хирургических вмешательств открытым или лапароскопическим доступом не выявлено статистически достоверной связи с благоприятными или неудовлетворительными исходами (как в раннем периоде, так и в отдаленном катамнезе), ($p > 0,05$). Кроме того, в нашем исследовании нет достоверной зависимости использования лапароскопических операций и сокращения среднего койко-дня.

Вид резекции кишечника.

Проведение илеоцекальной резекции достоверно связано с неосложненным послеоперационным периодом ($p = 0,0000$; $OR = 10,19$; $95\%ДИ = 4,82-21,54$), с ремиссией БК в катамнезе ($p = 0,0404$; $OR = 2,05$; $95\%ДИ = 1,08-3,89$) и обратно коррелирует с рецидивом БК в катамнезе ($p = 0,0050$; $OR = 0,29$; $95\%ДИ = 0,12-0,67$).

Выполнение операций в объеме колэктомии достоверно связано с неблагоприятными исходами лечения, такими как - хирургические осложнения после операций ($p = 0,0481$; $OR = 4,50$; $95\%ДИ = 0,89-19,42$), в том числе формирование внутрибрюшных абсцессов ($p = 0,0042$; $OR = 28,45$; $95\%ДИ = 1,38-1766,19$), ранний рецидив БК ($p = 0,0004$; $OR = 10,14$; $95\%ДИ = 2,72-37,77$) и рецидив БК в катамнезе ($p = 0,0068$; $OR = 5,37$; $95\%ДИ = 1,54-28,99$), необходимость в проведении повторных операций ($p = 0,0044$; $OR = 6,24$; $95\%ДИ = 1,84-21,17$). Таким образом, протяженное поражение толстой кишки требует особого внимания при определении показаний к обширной резекции кишки, обсуждения сроков ее проведения, необходимости наложения илеостомы первым этапом, а также к выбору оптимального объема консервативного лечения до операции и противорецидивной терапии. У пациентов перенесших резекцию прямой кишки, выявлена связь с послеоперационными осложнениями в виде несостоятельности анастомоза ($p = 0,0000$; $OR = 132,38$; $95\%ДИ = 8,34-7829,69$) и с необходимостью проведения повторного бужирования стеноза анастомоза ($p = 0,0000$; $OR = 46,27$; $95\%ДИ = 2,60-852,93$).

Количество кишечных анастомозов. У большинства пациентов во время операции накладывали один кишечный анастомоз и лишь в нескольких

наблюдениях сформировали одновременно два и больше анастомозов. Достоверно не отмечено зависимости послеоперационных осложнений с количеством наложенных кишечных анастомозов ($p=0.0000$).

Вид кишечного анастомоза.

Наложение прямого ручного анастомоза "конец-В-конец" связано с самыми разными результатами хирургического лечения пациентов с БК, так из удовлетворительных исходов выявлена связь с неосложненным послеоперационным периодом после операций на кишечнике ($p=0,0068$; $OR=2,56$; $95\%ДИ=1,34-4,89$), в том числе после повторных операций ($p=0,0041$; $OR=3,32$; $95\%ДИ=1,5-7,33$), а также имеет достоверную связь с улучшением после операции в виде прибавки веса ($p=0,0019$; $OR=2,84$; $95\%ДИ=1,51-5,36$) и появления менструаций ($p=0,0355$; $OR=3,8$; $95\%ДИ=1,09-16,92$).

Из неблагоприятных исходов при наложении прямого ручного анастомоза "конец-В-конец" - отмечена зависимость с септическими осложнениями в виде инфицирования послеоперационной раны ($p=0,0132$; $OR=9,86$; $95\%ДИ=1,27-446,49$), с необходимостью повторных вмешательств ($p=0,0010$; $OR=5,06$; $95\%ДИ=1,92-13,34$), в том числе плановых этапных операций ($p=0,0013$, $OR=3,73$; $95\%ДИ=1,7-8,19$).

При формировании инвагинационного анастомоза по Витебскому выявлена зависимость с послеоперационными осложнениями в виде внутрибрюшных очагов инфекции ($p=0,0078$; $OR=40,46$; $95\%ДИ=1,91-2552,14$).

Имеется достоверная связь отсутствия осложнений после операций на кишечнике с использованием аппаратного анастомоза "бок-в-бок" ($p=0,0046$; $OR=4,41$; $95\%ДИ=1,59-12,17$) и с наложением анастомоза циркулярным сшивающим аппаратом ($p=0,0085$; $OR=15,52$; $95\%ДИ=1,47-783,95$).

Операционное время.

При оперативных вмешательствах на кишечнике (независимо от хирургического доступа) время операции в среднем составляло 150 минут, $Me=150 [120-180]$.

При проведении повторных операций по поводу осложнений операционное время было больше ($155,79 \pm 78,6$), чем при плановых повторных операциях ($109,14 \pm 79,76$), ($p=0,0233$). У пациентов с гнойно-септическими осложнениями время повторной операции было больше ($170 \pm 70,14$), чем у больных не имеющих таких осложнений ($21,08 \pm 55,33$), ($p=0,0032$). Отмечено также, что более длительное время первой операции было зафиксировано в случае формирования послеоперационных кишечных свищей ($246 \pm 70,12$), чем при таком же вмешательстве, но без осложнения в виде свищей ($110,41 \pm 77,74$), ($p=0,0112$).

Ревизия промежности под АМН.

Выявление стриктуры прямой кишки при осмотре под АМН при первой госпитализации связано с рецидивами параректальных свищей, в том числе после повторных операций ($p=0,0194$; $OR=16,13$; $95\%ДИ=1,15-172,47$);

В случаях проведения при осмотре под АМН одновременного вскрытия параректального абсцесса выявлена достоверная зависимость с повторными операциями в отдаленном катамнезе ($p=0,0094$; $OR=10,40$; $95\%ДИ=1,41-120,86$), с рецидивирующими перианальными поражениями ($p=0,0000$; $OR=19,19$; $95\%ДИ=4,33-119,86$) и рецидивом БК ($p=0,0172$; $OR=3,14$; $95\%ДИ=1,3-7,55$). Это обусловлено высокой активностью воспалительного процесса на момент поступления пациента и подчеркивает агрессивность перианальной формы БК.

Вскрытие парапроктита, традиционное дренирование свища.

Вскрытие острого парапроктита при первой госпитализации достоверно связано с рецидивом параректального свища в отсроченном периоде ($p=0,0000$; $OR=17,65$; $95\%ДИ=4,16-90,21$), с рецидивом БК в катамнезе ($p=0,0010$; $OR=4,96$; $95\%ДИ=1,9-12,64$) и необходимостью выполнения повторных операций в отдаленном катамнезе ($p=0,0037$; $OR=14,20$; $95\%ДИ=1,89-166,76$). Носительство постоянной стомы в катамнезе связано с такими вариантами повторных операций как вскрытие параректального абсцесса ($p=0,0098$; $OR=35,52$; $95\%ДИ=1,69-2226,35$) и дренирование свища ($p=0,0098$; $OR=35,52$; $95\%ДИ=1,69-2226,35$).

У пациентов нуждающихся в повторных операциях в катамнезе получена подобная зависимость с повторными вскрытиями абсцесса ($p=0,0001$; $OR=46,34$;

95%ДИ=5,51-619,00) и повторным дренированием свища ($p=0,0002$; $OR=20,40$; 95%ДИ=2,32-182,54). При рецидивирующих периаанальных поражениях в катамнезе также отмечена связь с повторными вскрытиями парапроктита ($p=0,0000$; $OR=21$; 95%ДИ=4,91-89,8) и повторными дренированиями свища ($p=0,0000$; $OR=34,51$; 95%ДИ=6,4-217,84), что обусловлено высокой активностью периаанальной БК в начале заболевания и прогрессией заболевания в отдаленном периоде. У пациентов с ремиссией БК отмечена обратная связь с повторным дренированием свищей ($p=0,0141$; $OR=0,14$; 95%ДИ=0,01-0,74).

Иссечение параректального свища (традиционная методика).

Отмечена достоверная зависимость иссечения параректальных свищей по традиционной методике с рецидивом параректальных свищей ($p=0,0000$; $OR=134,23$; 95%ДИ=13,48-6599,63), с повторными операциями на промежности ($p=0,0000$; $OR=74,32$; 95%ДИ=8,02-3590,33), причем, вариантом повторной операции вновь было иссечение свища ($p=0,0016$; $OR=71$; 95%ДИ=4,95-4025,19). Кроме того, отмечена корреляция иссечения параректальных свищей с летальным исходом ($p=0,0148$; $OR=19,31$; 95%ДИ=1,34-214,43).

Повторные операции на промежности также взаимосвязаны с классической методикой иссечения параректального свища ($p=0,0000$; $OR=74,32$; 95%ДИ=8,02-3590,33) и ректо-вестибулярного свища ($p=0,0026$; $OR=26,59$; 95%ДИ=2,01-1450,73). Отмечена зависимость рецидива БК после повторных операций с иссечением свища ($p=0,0038$; $OR=19,31$; 95%ДИ=1,34-214,43). Рецидивирующие стриктуры кишки в катамнезе также достоверно связаны с иссечением параректальных свищей ($p=0,0003$; $OR=17,91$; 95%ДИ=2,16-136,36).

Лигатурное дренирование параректального свища.

Отмечена эффективность дренирующей лигатуры при ее постановке, как при сочетании со вскрытием парапроктита ($p=0,0005$; $OR=25,37$; 95%ДИ=2,37-1292,35), так и при первичном дренировании параректального свища ($p=0,0002$; $OR=22,71$; 95%ДИ=2,62-1071,83). Рецидивирующие периаанальные поражения в катамнезе также связаны с проведением дренирующей лигатуры при остром

парапроктите ($p=0,0259$; $OR=4,71$; $95\%ДИ=1,36-16,29$) и при дренировании свища ($p=0,0451$; $OR=3,9$; $95\%ДИ=1,18-12,94$).

Носительство постоянной лигатуры в отдаленном катамнезе связано с разными вариантами первой операции на промежности, такими как вскрытие параректального абсцесса ($p=0,0047$; $OR=20,30$; $95\%ДИ=1,55-1101,44$), вскрытие абсцесса с одновременным проведением лигатуры ($p=0,0078$; $OR=18,25$; $95\%ДИ=1,40-988,01$) и лигатурное дренирование параректального свища ($p=0,0017$; $OR=18,41$; $95\%ДИ=1,97-892,29$).

Комбинация лигатурного дренирования и сегментарной пластики низведенным лоскутом прямой кишки.

Благоприятные результаты лечения перианальных свищевых поражений, в виде ремиссии БК ($p=0,0012$) и неосложненного периода после операций на промежности, достоверно связаны с выполнением двухэтапных операций по современным методикам (лигатурное дренирование с последующей плановой сегментарной пластикой низведенным лоскутом) ($p=0,0000$).

Отмечены также положительные исходы у пациентов, которым была проведена одноэтапная сегментарная пластика низведенным лоскутом, в этих случаях операции на промежности были без осложнений ($p=0,0000$; $OR=131,11$; $95\%ДИ=30,48-850,76$) и в отдаленном катамнезе сохранялась ремиссия БК ($p=0,0159$; $OR=4,08$; $95\%ДИ=1,29-17,14$). При выполнении повторной сегментарной пластики низведенным лоскутом выявлена корреляция с ремиссией БК ($p=0,0226$; $OR=3,84$; $95\%ДИ=1,21-16,21$).

4.1.5 Объем консервативной терапии в периоперационном периоде (корреляция со специфической и неспецифической терапией)

Специфическая терапия болезни Крона перед операцией.
Неэффективность специфической терапии, что являлось показанием к операции

при рефрактерном заболевании, достоверно связана с рецидивом БК в катамнезе ($p=0,0376$; $OR=3,94$; $95\%ДИ=1,23-12,65$) и с необходимостью проведения повторных операций ($p=0,0155$; $OR=8,73$; $95\%ДИ=1,19-100,82$).

Гормональная терапия до операции.

Гормональная терапия в периоперационном периоде связано с повторными операциями на кишечнике ($p=0,0125$; $OR=3,18$; $95\%ДИ=1,35-7,46$), с гнойно-септическими осложнениями после повторных операций на кишечнике ($p=0,0105$; $OR=14,57$; $95\%ДИ=1,08-135,16$), а также с рецидивом БК после повторных операций ($p=0,0038$; $OR=19,31$; $95\%ДИ=1,34-214,43$). Выявлена достоверная обратная корреляция применения стероидных гормонов до операции с отсутствием осложнений после вмешательств на промежности ($p=0,0055$; $OR=0,23$; $95\%ДИ=0,08-0,64$) и с рецидивом параректальных свищей ($p=0,0379$; $OR=0,12$; $95\%ДИ=0-0,86$).

Иммуносупрессивная терапия до операции.

Проведение иммуносупрессивной терапии Азатиоприном имеет обратную корреляцию с осложнениями операций на кишечнике ($p=0,0252$; $OR=0,27$; $95\%ДИ=0,09-0,80$), в том числе с послеоперационными гнойно-септическими осложнениями ($p=0,0254$; $OR=0,12$; $95\%ДИ=0,00-0,95$). Но в то же время выявлена зависимость лечения тиопуринами (Азатиоприна или 6-Меркаптопурина) с повторными операциями в отсроченном периоде ($p=0,0044$; $OR=13,41$; $95\%ДИ=1,79-157,15$) и с рецидивом БК в катамнезе ($p=0,0350$; $OR=2,48$; $95\%ДИ=1,14-5,43$).

Анти-ФНО-терапия до операции.

Предоперационное лечение препаратами анти-ФНО достоверно связано с неосложненным послеоперационным периодом на кишечнике ($p=0,0430$; $OR=2,73$; $95\%ДИ=1,10-6,78$), но выявлена обратная корреляция с отсутствием осложнений после операций на промежности ($p=0,0314$; $OR=0,12$; $95\%ДИ=0-0,79$). Так например, выявлена связь несостоятельности коло-анального анастомоза с проведением биологической терапии перед операцией ($p=0,0415$; $OR=13,11$; $95\%ДИ=1,01-705,25$) и, непосредственно, лечением Адалимумабом в

периоперационный период ($p=0,0325$; $OR=14,23$; $95\%ДИ=1,10-766,46$). Выявленная закономерность предполагает необходимость наложения превентивной стомы и проведение адекватного дренирования свищей у пациентов, получающих анти-ФНО-терапию перед операциями на промежности.

При терапии Инфликсимабом отмечена зависимость с необходимостью повторных операций на промежности в отсроченном периоде ($p=0,0134$; $OR=3,96$; $95\%ДИ=1,41-11,11$) и в катамнезе ($p=0,0010$; $OR=15,84$; $95\%ДИ=1,86-135,86$), а также выявлена связь с рецидивирующими стриктурами кишки в катамнезе ($p=0,0002$; $OR=14,13$; $95\%ДИ=2,35-81,52$), что может быть обусловлено вторичной неэффективностью препарата и/или прогрессией БК.

Неэффективность биологической терапии до операции имеет связь с рецидивом БК в катамнезе ($p=0,0340$; $OR=2,77$; $95\%ДИ=1,17-6,6$).

Специфическая терапия болезни Крона после операции.

Отсутствие противорецидивного лечения связано с формированием кишечных свищей ($p=0,0173$; $OR=19,78$; $95\%ДИ=1,51-1071,60$) и с летальным исходом ($p=0,0177$; $OR=10,76$; $95\%ДИ=1,16-136,69$), кроме того, выявлена достоверная корреляция с рецидивом БК в катамнезе ($p=0,009$; $OR=3,32$; $95\%ДИ=1,30-8,46$). У пациентов, лечившихся в т.н. "доббиологическую эру", отмечена связь с летальным исходом ($p=0,0021$; $OR=26,62$; $95\%ДИ=2,67-359,21$) и зависимость с отсроченным рецидивом БК ($p<0,05$; $OR=8,25$; $95\%ДИ=1,72-39,56$).

Гормональная терапия после операции.

При проведении гормональной терапии после операции отмечена связь с рецидивирующими стриктурами кишки в катамнезе ($p=0,0093$; $OR=8,92$; $95\%ДИ=1,22-52,5$) и с летальным исходом ($p=0,0194$; $OR=16,13$; $95\%ДИ=1,15-172,47$).

Анти-ФНО-терапия после операции.

Проведение биологической анти-ФНО-терапии Инфликсимабом имеет связь с рецидивирующими стриктурами кишки в катамнезе ($p=0,0015$; $OR=10,16$; $95\%ДИ=1,76-55,39$) и носительством постоянной стомы ($p=0,0125$; $OR=6,28$;

95%ДИ=1,20-28,48), а проведение терапии Адалimumабом коррелирует с повторными операциями в катамнезе ($p=0,0217$; $OR=14,57$; 95%ДИ=1,08-135,16) и с рецидивом БК ($p=0,0039$; $OR=11,27$; 95%ДИ=1,74-124,12).

Проведение биологической терапии связано с носительством перманентной стомы в катамнезе ($p=0,0002$; $OR=63,25$; 95%ДИ=5,57-3303,76), необходимостью повторных операций ($p=0,0005$; $OR=17,84$; 95%ДИ=2,07-156,71) и рецидивом БК ($p=0,0008$; $OR=8,38$; 95%ДИ=1,97-42,01), а также имеет достоверную обратную связь с ремиссией БК ($p=0,0356$; $OR=0,21$; 95%ДИ=0,03-0,93).

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после операции.

После трансплантации стволовых клеток у детей с первичным иммунодефицитом, радикальные операции на промежности связаны с успешным закрытием стомы ($p=0,0000$; $OR=46,27$; 95%ДИ=2,60-852,93).

Неспецифическая терапия перед операцией.

Тяжелое течение БК с высокой активностью воспалительного процесса в кишечнике и выраженными нарушениями гомеостаза, при котором возникает необходимость в проведении предоперационной подготовки перед операцией (а именно - инфузионная и антибактериальная терапия, коррекция железодефицита, анемии и гипоальбуминемии) может служить маркером высокой активности БК с возможным неблагоприятным исходом.

Инфузионная терапия.

У пациентов с тяжелой осложненной БК, требующей проведения инфузионной терапии для предоперационной подготовки, выявлена зависимость с хирургическими осложнениями операций ($p=0,0171$; $OR=4,2$; 95%ДИ=1,26-18,27), включая формирование кишечных свищей ($p=0,0180$; $OR=17,01$; 95%ДИ=1,31-919,23), связь с повторными вмешательствами на кишечнике ($p=0,0040$; $OR=4,23$; 95%ДИ=1,61-11,14) и с рецидивом БК после повторных операций ($p=0,0005$; $OR=25,37$; 95%ДИ=2,37-1292,35), а также с возможным летальным исходом ($p=0,0016$; $OR=30,36$; 95%ДИ=3,00-416,61).

Парентеральное питание.

У пациентов с выраженным дефицитом массы тела нередко требуется проведение предоперационной подготовки в виде парентерального питания и, соответственно, достоверно связано с повторными операциями на кишечнике ($p=0,0420$; $OR=3,63$; $95\%ДИ=1,19-11,04$), чаще в связи с тяжелой формой БК и необходимостью в формировании стомы и отсроченного анастомоза.

Коррекция железодефицита и гипоальбуминемии.

Больные с тяжелыми нарушениями белкового обмена и латентным дефицитом железа угрожаемы по развитию послеоперационных осложнений. Так, отмечена достоверная связь коррекции железодефицита перед оперативным вмешательством с хирургическими осложнениями ($p=0,0120$; $OR=5,40$; $95\%ДИ=1,59-18,35$) и повторными операциями на кишечнике ($p=0,0016$; $OR=2,06$; $95\%ДИ=2,06-20,5$). А необходимость проведения коррекции тяжелой гипоальбуминемии перед операцией связано с кишечными кровотечениями в раннем послеоперационном периоде ($p=0,0001$; $OR=30,97$; $95\%ДИ=2,87-1580,11$) и с формированием кишечных свищей ($p=0,0000$; $OR=102,92$; $95\%ДИ=6,80-5976,55$).

Проведение коррекции гипоальбуминемии до операции связано с ранним рецидивом БК ($p=0,0270$; $OR=4,47$; $95\%ДИ=1,35-14,81$), такая же связь с рецидивом БК после повторных операций у пациентов отмечена при необходимости коррекции гипоальбуминемии перед второй плановой операцией ($p=0,0004$; $OR=31,58$; $95\%ДИ=1,99-420,11$), что обусловлено сохраняющейся активностью БК.

Антибактериальная терапия.

У пациентов, получающих антибактериальные препараты в предоперационном периоде, отмечена корреляция с формированием кишечных свищей ($p=0,0125$; $OR=18,77$; $95\%ДИ=1,44-1016,23$), что, вероятнее всего, обусловлено возникновением септического состояния на фоне проведения иммуносупрессивной терапии тяжелой БК. Необходимость назначения антибактериальной терапии в предоперационном периоде имеет также связь с

рецидивирующими стриктурами кишки в анамнезе ($p=0,0271$; $OR=5,63$; $95\%ДИ=1,02-28,81$), с носительством постоянной стомы ($p=0,0047$; $OR=7,75$; $95\%ДИ=1,44-36,64$) и с летальным исходом ($p=0,0014$; $OR=28,34$; $95\%ДИ=2,63-1447,18$), что изначально связано с тяжелой агрессивной формой БК.

Программа ускоренного восстановления.

При проведении анализа использования программы ускоренного восстановления (ПУВ) выявлена достоверная связь с неосложненным послеоперационным периодом при внедрении таких элементов ПУВ, как ранняя активизация пациента ($p=0,0000$; $OR=16,02$; $95\%ДИ=7,36-34,84$), отказ от рутинного использования дренажей ($p=0,0069$; $OR=3,22$; $95\%ДИ=1,42-7,29$), раннее начало энтеральной нагрузки ($p=0,0000$; $OR=6,86$; $95\%ДИ=3,40-13,84$), информированность пациента и родителей в предоперационном периоде ($p=0,0000$; $OR=7,99$; $95\%ДИ=3,82-16,70$) и использование малоинвазивных хирургических методик ($p=0,0045$; $OR=3,25$; $95\%ДИ=1,48-7,15$). Кроме того, отмечена обратная корреляция раннего кормления с послеоперационными гнойно-септическими осложнениями ($p=0,0275$; $OR=0,12$; $95\%ДИ=0,00-0,98$).

У пациентов, оперированных повторно на кишечнике без осложнений, также использовали такие элементы ПУВ как ранняя активизация больных ($p=0,0000$; $OR=214,86$; $95\%ДИ=2,99-118,02$), отказ от рутинной постановки дренажей ($p=0,0000$; $OR=57,05$; $95\%ДИ=8,17-520,26$), раннее энтеральное кормление ($p=0,0000$; $OR=57,05$; $95\%ДИ=8,17-520,26$) и информированность пациентов ($p=0,0000$; $OR=88,80$; $95\%ДИ=12,70-878,88$).

Отмечена связь стойкой ремиссии у пациентов с БК при использовании информированности до операции ($p=0,0028$; $OR=2,92$; $95\%ДИ=1,49-5,72$) и ранней активизации в раннем послеоперационном периоде ($p=0,0193$; $OR=2,27$; $95\%ДИ=1,19-4,32$). Использование малоинвазивных лапароскопических технологий при наложении стомы достоверно связано с успешным закрытием стомы после радикальных операций на промежности ($p=0,0339$; $OR=10,96$; $95\%ДИ=1,05-551,52$).

4.1.6 Влияние временного (событийного) интервала на результаты хирургического лечения БК

Время до верификации диагноза.

Интервал от первых симптомов до подтверждения диагноза "болезнь Крона" зафиксирован от 8 месяцев до 2 лет, в среднем - 1 год; $Me=1 [0,8-2]$. При анализе отдаленного анамнеза у пациентов, которым выполнялись повторные вмешательства, было меньше время до постановки диагноза ($1,02 \pm 0,6$), чем у больных без повторных операций в анамнезе ($2,17 \pm 2,41$), ($p=0.0028$). У пациентов с рецидивом БК после повторных операций было меньшее время до диагноза ($1,4 \pm 0,55$), чем у больных без рецидива БК ($2,15 \pm 2,41$), ($p=0.0365$), так же как и у пациентов с рецидивом параректального свища после повторных вмешательств на промежности, интервал до подтверждения БК был меньше ($1,1 \pm 0,55$), чем у больных без рецидива свища ($2,16 \pm 2,4$), ($p=0.0065$). Такие небольшие интервалы до постановки диагноза и до операции были связаны с ярким дебютом заболевания с высокой активностью иммунного процесса.

У больных, являющихся носителями постоянной кишечной стомы, выявлен меньший срок до верификации диагноза ($1,32 \pm 1,05$), чем у пациентов без стомы в анамнезе ($2,19 \pm 2,44$), ($p=0.0248$).

Интервал от первых симптомов до первой операции.

Срок наблюдения от первых симптомов до первой операции составлял от 3 месяцев до 3 лет, в среднем - 1 год; $Me=1 [0,3-3]$. У пациентов без осложнений после операций на кишечнике интервал от дебюта БК до первого хирургического вмешательства был больше ($2,62 \pm 2,89$), чем у больных с осложнениями ($1,62 \pm 1,89$), ($p=0.0084$). Однако, с другой стороны выявлено, что у больных с осложнениями после операций на промежности интервал от первых симптомов до первой операции был больше ($2,46 \pm 2,71$), чем у больных без осложнений ($1,14 \pm 1,49$), ($p=0.0004$).

Выявлено, что у детей с ранним рецидивом параректального свища после операции на промежности, интервал от дебюта БК до первой операции был меньше ($0,88 \pm 0,75$), чем у больных без рецидива ($2,26 \pm 2,61$), ($p=0.0085$), так же и у больных с рецидивирующими перианальными поражениями в анамнезе, интервал от первых симптомов до первой операции был меньше ($0,9 \pm 0,95$), чем у пациентов без рецидивирующей перианальной БК ($2,32 \pm 2,64$), ($p=0.0004$).

Таким образом, подтверждается закономерность, что при агрессивном начале БК с ярким клиническим дебютом, диагноз устанавливается в краткие сроки и осложнения БК, требующие хирургического вмешательства, формируются быстрее.

Сроки ожидания операции.

Проведено изучение сроков т.н. "ожидания операции" - от момента выявления кишечного осложнения БК до момента радикального оперативного вмешательства. Так установлено, что временной интервал от момента обнаружения кишечных свищей до операции был около 3 месяцев, $Me=2,7$ [1-5]; при клиническом выявлении внутрибрюшного инфильтрата до вмешательства проходило примерно 3-4 месяца, $Me=3,5$ [1-5] и максимальным был срок ожидания хирургического лечения при верификации стриктуры кишечника - в среднем около 6 месяцев, $Me=6$ [3-12]. Статистически достоверной зависимости интервала ожидания операции с неблагоприятными исходами не выявлено.

4.2 Клинико-патогенетические параллели и обоснование алгоритма дифференцированной хирургической тактики лечения детей с осложненными формами болезни Крона

4.2.1 Характеристика и стратификация факторов, влияющих на результаты хирургического лечения пациентов с осложненной болезнью Крона

Проведен анализ и отбор статистически достоверных признаков однозначно связанных либо с удовлетворительными результатами оперативного лечения пациентов с осложненной БК, либо с неблагоприятными исходами.

К удовлетворительным результатам хирургического лечения отнесены:

- 1) неосложненный послеоперационный период (после 1-й операции на кишечнике: 113/133 - 85%; после 2-й операции: 57/66 - 86%; после 1-й операции на промежности: 36/62 - 58%, после повторной операции: 25/32 - 78%, после третьей операции на промежности: 5/14 - 36%),
- 2) клинико-лабораторное улучшение после проведения радикальной операции (140/164 - 85%),
- 3) стойкая ремиссия БК в катамнезе (из известных исходов 95/141 - 67%).

Характеристика факторов, достоверно связанных с удовлетворительными результатами в раннем периоде после радикальных операций (неосложненный послеоперационный период и клинико-лабораторное улучшение) представлены в таблице 41.

Статистически значимыми признаками благоприятного прогноза при хирургическом лечении является локализованная БК, с преимущественным поражением илеоцекального угла, со стриктурирующим фенотипом либо с наличием прикрытых перфораций в виде забрюшинных свищевых ходов (без формирования абсцесса). При таких вариантах БК назначение биологической

терапии перед операциями на кишечнике достоверно связано с неосложненным послеоперационным периодом. Кроме того, удовлетворительные результаты отмечены после проведения илеоцекальных резекций в плановом порядке, когда возможно внедрение элементов Программы ускоренного восстановления после операций, и использования механических анастомозов "бок-В-бок" сшивающими аппаратами.

Таблица 41 - Характеристика факторов, связанных с удовлетворительными результатами хирургического лечения в раннем периоде

Признаки	Характеристика	OR (95%ДИ)	p
Тип БК	Стриктурирующая, В2	4.5 (2,27-9,05)	<0,0001
	Воспалительная, В1 с операциями на промежности	14 (5,53-35,5)	<0,0001
Локализация БК	Терминальный илеит, L1	4.9 (2,33-10,24)	<0,0001
	Забрюшинные свищи	4 (1,09-22,4)	0,0402
Распространенность	Локализованное поражение (до 30см)	3.9 (1,76-8,46)	0,0009
Клиническая симптоматика	Кишечная непроходимость	4 (1,10-22,7)	0,0391
Результаты исследований	Илеоцекальная стриктура	9.1 (4,60-20,45)	<0,0001
	Стриктура кишки (УЗИ)	4.2 (2,07-8,4)	0,0001
	Стриктура (рентген)	7.4 (3,65-15)	<0,0001
	Супрастенотическое расширение	6 (2,86-12,6)	<0,0001
Специфическое лечение до операции	Биологическая терапия (операции на кишечнике)	2.7 (1,10-6,78)	0,043
Выбор объема резекции и метода	Илеоцекальная резекция	4.9 (2,33-10,2)	<0,0001
	Аппаратный анастомоз бок-	4.4 (1,59-12,2)	0,0046

операции	в-бок		
Программа ускоренного восстановления ПУВ	Ранняя активизация	16 (7,36-34,84)	<i><0,0001</i>
	Отказ от рутинного использования дренажей	3.2 (1,42-7,29)	<i>0,0069</i>
	Раннее начало энтеральной нагрузки	6.9 (3,40-13,84)	<i><0,0001</i>
	Информированность пациента	7.99 (3,82-16,7)	<i><0,0001</i>
	Малоинвазивные методики	3.3 (1,48-7,15)	<i>0,0045</i>

Характеристика факторов достоверно связанных с удовлетворительными результатами хирургического лечения в отдаленном катамнезе - это стойкая ремиссия БК - представлена в таблице 42.

Достоверно значимыми признаками благоприятного отсроченного исхода после хирургического лечения осложненной БК является ограниченное поражение кишечника, без выраженных нарушений гомеостаза, что также позволяет выполнять операции в плановом порядке, в условиях применения ПУВ, включая как илеоцекальные резекции, так и сегментарные пластики с низведением полнослойного лоскута прямой кишки. Стоит особо отметить, что клиническая симптоматика БК в виде кишечной непроходимости достоверно связана с благоприятными исходами как в раннем, так и в отдаленном периоде.

Таблица 42 - Характеристика факторов связанных с удовлетворительными результатами хирургического лечения в отдаленном катамнезе

Признаки	Характеристика	OR (95%ДИ)	<i>p</i>
Локализация БК	Терминальный илеит	2,4 (1,28-4,7)	<i>0,0102</i>
	Забрюшинные свищи	4 (1,09-22,4)	<i>0,0402</i>
Клиническая симптоматика	Кишечная непроходимость	6 (1,37-57)	<i>0,0104</i>

Анализы	Альбумин >30г/л	2 (1,17-4,2)	0,0216
Выбор объема резекции и метода операции	Илеоцекальная резекция	2,05 (1,08-3,9)	0,0404
	Сегментарная пластика низведенным лоскутом	4,1 (1,29-17)	0,0159
ПУВ	Все элементы ПУВ, включая малоинвазивные методики	2,9 (1,49-5,7)	0,0028

Из неблагоприятных исходов хирургического лечения отдельно рассмотрены ранние осложнения после операций и неудовлетворительные отсроченные результаты (включающие рецидивы БК, потребность в повторных операциях и т.п.):

1) Ранние послеоперационные осложнения вмешательств на кишечнике (после первичных операций: 20/133 - 15%; после повторных операций: 9/66 - 14%) и после операций на промежности (после 1-й операции: 3/62 - 5%, после повторной операции: 3/32 - 9%),

2) Рецидив БК после операций на кишечнике (ранний рецидив: 13/133 - 9,8% и поздний: 12/141 - 8,5%), зафиксированные в катамнезе стриктуры кишки (5/141 - 3,5%), повторные операции (13/141 - 9%), носительство постоянной стомы (11/141 - 8%), рецидив перианальных поражений (10/141 - 7%),

3) Летальный исход (5/164 - 3%).

Характеристика факторов статистически достоверно связанных с послеоперационными осложнениями при хирургическом лечении пациентов с осложненной БК представлена в таблице 43. Отмечена достоверная связь послеоперационных осложнений с тяжелой БК - рефрактерной воспалительной формой и пенетрирующей со стриктурами, а также с протяженными поражениями

в виде илеоколита (при высокой потребности в колэктомии). Важными неблагоприятными факторами, связанными с осложненным периодом после операций являются клинические проявления БК в виде внутрибрюшных инфильтратов и абсцессов, и кишечных свищей (преимущественно межкишечных). Также к факторам риска развития осложнений после операций отнесены состояние рефрактерности к терапии (включая гормонорезистентность), сохраняющийся воспалительный процесс с возникновением необратимых изменений в стенке кишки (по данным биопсии слизистой - фиброз) и тяжелые клинические проявления БК, при которых требуется проведение интенсивной предоперационной инфузионной терапии и коррекции метаболических нарушений.

Таблица 43 - Характеристика факторов связанных с осложненным послеоперационным периодом

Признаки	Характеристика	OR (95%ДИ)	<i>p</i>
Тип БК	Пенетрирующая со стриктурами, B2B3	5.1 (1,73-14,8)	<i>0,0047</i>
	Воспалительная рефрактерная, B1	13,5 (5,65-32,24)	<i><0,001</i>
Локализация БК	Илеоколит, L3	2,1 (1,12-4,07)	<i>0,021</i>
Внекишечные проявления	Рецидивирующие инфекции	14.6 (1,08-135)	<i>0,0105</i>
Результаты исследований	Внутрибрюшной инфильтрат	5.6 (1,12-30)	<i>0,0215</i>
	Внутрибрюшной абсцесс (выявленный до операции)	13.8 (1,01-143)	<i>0,0145</i>
	Кишечные свищи (разной локализации)	5 (1,73-14,8)	<i>0,0047</i>
	Межкишечные свищи	3.9 (1,35-11,05)	<i>0,0198</i>

Биопсия слизистой ЖКТ	Фиброз	8.9 (1,22-53)	<i>0,0093</i>
Неэффективность терапии	Неэффективность терапии (рефрактерная форма БК)	6.06 (1,13-29)	<i>0,017</i>
Специфическое лечение до операции	Гормональная терапия	14.6 (1,08-135)	<i>0,0105</i>
Неспецифическое лечение	Инфузионная терапия	4 (1,26-18,27)	<i>0,0171</i>
	Препараты железа	5.4 (1,59-18,4)	<i>0,012</i>
Объем резекции	Тотальная колэктомия	4.5 (0,89-19)	<i>0,0481</i>

Характеристика факторов достоверно связанных с отдаленными неблагоприятными исходами (рецидивы БК, повторные операции, носительство стомы в анамнезе) при хирургическом лечении пациентов с осложненной БК представлена в таблице 44. У детей с тяжелой агрессивной БК выявлена достоверная связь с ранним дебютом заболевания и ранней потребностью в первой операции, с протяженным поражением кишечника, с сочетаниями разной локализации (включая верхние отделы ЖКТ и перианальную область).

Таблица 44 - Характеристика факторов связанных с отдаленными неблагоприятными исходами хирургического лечения пациентов с болезнью Крона

Признаки	Характеристика	OR (95% ДИ)	p
Возраст начала БК	Младше 10 лет A1a	2,6 (1,11-6,2)	<i>0,0459</i>
	Очень раннее начало (<6 лет)	3,9 (1,19-12,7)	<i>0,0480</i>
Возраст при поступлении	Младше 10 лет A1a (<6 лет)	16,97 (2,54-130,6)	<i>0,0001</i>
Тип БК	Рефрактерная	9,9 (2,3-59,65)	<i>0,0004</i>

	воспалительная форма В1		
Локализация БК	Илеоколит, L3	5 (1,46-23,7)	0,007
	Сочетание колита с верхними отделами ЖКТ, L2+L4	4 (1,39-11,6)	0,0172
	Любая локализация с верхними отделами ЖКТ, +L4	5,8 (0,84-31,9)	0,0461
Распространенность	Протяженное поражение толстой кишки	4,5 (1,22-16,6)	0,0429
Симптомы БК при поступлении	Перианальные поражения	2,6 (1,18-5,6)	0,0267
	Внутрибрюшной инфильтрат	5,7 (0,99-32,9)	0,0329
Внекишечные поражения	Рецидивирующие инфекции	19 (1,34-214,4)	0,0038
Задержка физического развития	Дефицит массы тела	7,7 (1,11-332,4)	0,0474
	Задержка роста	6 (1,3-56,76)	0,0202
	Задержка полового развития	3,8 (1,55-9)	0,0054
Разные исследования	Стриктура толстой кишки более 1/2	4,5 (1,22-16,6)	0,0429
	Стриктура прямой кишки	7,9 (1,1-45)	0,0163
УЗИ	Параректальные свищи	23,6 (4,64-232,6)	<0,0001
	Параректальные абсцессы	31,8 (6,16-316,8)	<0,0001
Ректороманоскопия	Язвы в прямой кишке	15,9 (4,26-59,3)	<0,0001

	Стеноз кишки	8,8 (2,43-31,96)	0,0009
МРТ	Параректальные свищи и абсцессы	8,7 (2,54-30,1)	0,0004
	Стриктура прямой кишки	24 (1,60-283,6)	0,0014
Осмотр под АМН	Стриктура прямой кишки	12,7 (2,08-78,8)	0,0005
	Перианальные язвы	15,8 (1,86-135,86)	0,001
	Простые свищи	5,3 (1,53-18,5)	0,015
	Сложные свищи	9,1 (2,24-44)	0,0003
	Стеноз ануса	6,5 (2,06-20,5)	0,0016
Ирригография	Стриктура толстой кишки	5,3 (1,7-16,3)	0,0047
Биопсия слизистой ЖКТ	Гранулемы	3,6 (1,44-9,18)	0,0101
	Деструкция слизистой (крипт-абсцессы, эрозии, язвы)	5,7 (1,23-53,8)	0,0257
Индекс PCDAI	более 30 баллов	8,17 (1,78-37,50)	0,002
Анализы	Лейкоцитоз	2,5 (1,14-5,5)	0,033
	Гемоглобин <80г/л.	18,8 (5,66-62,6)	<0,0001
	Альбумин <30г/л.	6,79 (2,19-21)	0,001
Неэффективность терапии до операции	Показания к операции - неэффективность	4,5 (1,22-16,6)	0,0429
	Иммуносупрессивная терапия	3,7 (1,43-9,5)	0,0038
	Биологическая терапия (ИНФ)	3,9 (1,75-8,6)	0,0011
Специфическое лечение до операции	Специфическая терапия	3,9 (1,23-12,65)	0,0376
	Гормональная терапия	3,2 (1,35-7,5)	0,0125

	Иммуносупрессивная терапия	2,5 (1,14-5,4)	0,035
	Биологическая терапия (ИНФ)	3,96 (1,41-11)	0,0134
Неспецифическое лечение	Коррекции гипоальбуминемии	4,5 (1,35-14,8)	0,0271
	Антибактериальная терапия	5,6 (1,02-28,8)	0,0271
	Парентеральное питание	3,6 (1,19-11)	0,0420
	Коррекции железодефицита	2 (2,06-20,5)	0,0016
Выбор объема резекции и метода операции	Колэктомия	10 (2,72-37,8)	0,0004
	Вскрытие абсцесса	5,5 (1,39-26,5)	0,0086
	Повторное иссечение свища	19 (1,34-214)	0,0038
	Резекция прямой кишки со стриктурой	9,2 (2,67-31,9)	0,0003
	Рецидив БК после иссечения свищей	19 (1,34-214)	0,0038
Гистология удаленного препарата (резецированная кишка /свищ)	Гранулемы в резектате	6 (1,11-62,4)	0,0280
	Крипт-абсцессы	15,4 (1,89-112,6)	0,0008
	Язвы в резектате	5,7 (1,10-25,54)	0,0186
	Язвы в свищевом ходе	5,6 (1,59-19,7)	0,0105
	Эпителизации свищевого канала	5 (1,44-17,4)	0,0199
	Гранулемы в свище	7,9 (1,1-45,3)	0,0153
Лечение после операции	Гормональная терапия	8,9 (1,22-52,5)	0,0093
	Биологическая терапия (ИНФ)	10,2 (1,76-55,39)	0,0015

Биологическая терапия (АДА)	11,3 (1,74-124)	0,0039
Отсутствие противорецидивной терапии	3,32 (1,30-8,46)	0,009
Лечение в "добиологическую эру"	8,25 (1,72-39,56)	$p < 0,05$

Неблагоприятные исходы статистически достоверно взаимосвязаны с высокой активностью БК (с высоким PCDAI), которая проявляется задержкой физического развития, выраженными нарушениями белково-энергетического обмена, тяжелой анемией, сочетается с внекишечными проявлениями. При таких осложненных вариантах БК, несмотря на назначение широкого спектра противовоспалительного специфического лечения, развивается рефрактерность к терапии, которая не только является показанием к хирургическому вмешательству, но и определяет дальнейший прогноз неблагоприятных исходов. Проведение противорецидивной терапии после операции (включая анти-ФНО-препараты) у пациентов с агрессивной рефрактерной БК не исключает возможность формирования рецидива заболевания в отсроченном периоде.

Следует отметить, что перианальная БК (включая свищевые поражения и стриктуру дистального отдела прямой кишки), является крайне сложной и тяжелой формой заболевания, с высокой степенью достоверности связанной с неблагоприятными отдаленными исходами.

Характеристика факторов имеющих статистически достоверную связь с летальным исходом после хирургических вмешательств у пациентов с осложненной БК представлена в таблице 45. Факторами, влияющими на возможное развитие летального исхода, достоверно являются дебют заболевания в очень раннем возрасте, поражение толстой кишки (в виде язвенного процесса в дистальных отделах) в сочетании с поражением верхних отделов ЖКТ,

выраженная активность БК (с нарушениями белкового обмена). Также отмечена статистически значимая связь летального исхода с выбором определенной хирургической тактики (иссечение параректальных свищей) и с отсутствием противорецидивного лечения в достаточном объеме.

Таблица 45 - Характеристика факторов связанных с риском летального исхода

Признаки	Характеристика	OR (95% ДИ)	<i>p</i>
Возраст начала БК	Младше 10 лет A1a (младше 6 лет)	10.8 (1,16-137)	<i>0,0177</i>
Локализация БК	Сочетание с верхними отделами ЖКТ, +L4	13.8 (1,01-143)	<i>0,0247</i>
Ректороманоскопия	Язвы прямой и сигмовидной кишки	23.6 (2,4-315)	<i>0,0028</i>
Анализы	Альбумин <30г/л	9.62 (1,04-122)	<i>0,0228</i>
Выбор метода операции	Иссечение параректальных свищей	19 (1,34-214)	<i>0,0148</i>
Специфическая терапия после операции	Отсутствие противорецидивной терапии	10.8 (1,16-137)	<i>0,0177</i>
	Гормональная терапия	16 (1,15-172)	<i>0,0194</i>
	Лечение в "добииологическую эру"	26.6 (2,67-359)	<i>0,0021</i>

Проведенный статистический анализ различных факторов достоверно влияющих на ранние и поздние исходы хирургического лечения пациентов с осложненной БК позволил нам стратифицировать эти предикторы на две основные группы - *низкого и высокого риска неудовлетворительных исходов*. К

группе низкого риска отнесены факторы, достоверно связанные только с благоприятными результатами хирургического лечения БК (представлены выше - в таблицах 41 и 42) и, соответственно, к группе высокого риска причислены признаки взаимосвязанные лишь с неблагоприятными исходами (представлены выше - в таблицах 43, 44 и 45).

Кроме того, при проведении клинико-патогенетических параллелей с разными исходами лечения, факторы риска были разделены на ***постоянные и переменные***, в зависимости от возможности изменения их параметров. Постоянные факторы являются стабильными (неизменными) и зависят от клинического варианта заболевания, к ним отнесены возраст дебюта БК и возраст при поступлении, фенотип и локализация БК, а также наличие хронических кишечных или перианальных поражений. Переменные факторы обладают нестабильными свойствами, к ним причислены выявляемые по результатам обследования патологические изменения (их наличие или отсутствие на этапах лечения - во время индукции специфического лечения БК и/или при планировании операции), а также разные варианты консервативного и хирургического лечения (статистически достоверно связанные с различными исходами вмешательств), которые можно изменять при выборе лечебной стратегии у пациентов с БК.

Характеристика групп факторов со стратификацией рисков осложнений после хирургических операций представлены в таблице 46.

Характеристика групп факторов со стратификацией рисков неблагоприятных отдаленных исходов (рецидива БК, потребности в повторных операциях, носительства постоянной стомы) представлены в таблице 47.

Таблица 46 - Стратификация факторов риска послеоперационных осложнений

Низкий риск осложнений (постоянные факторы)	Высокий риск осложнений (постоянные факторы)
Тип БК: стриктурирующий В2; перианальные поражения при воспалительной В1	Тип БК: пенетрирующая со стриктурами В2В3; воспалительная рефрактерная В1
Локализация: терминальный илеит, L1	Локализация: илеоколит, L3
Протяженность: локализованное поражение тонкой кишки до 30см	Внекишечные проявления: рецидивирующие инфекции
Симптомы: кишечная непроходимость	Показание к операции: неэффективность терапии
Исследования: Стриктура кишки (илеоцекальная или другая), наличие супрастенотического расширения	Исследования: внутрибрюшной инфильтрат/абсцесс; кишечные свищи; фиброз в биоптате слизистой ЖКТ
Низкий риск осложнений (вариабельные факторы)	Высокий риск осложнений (вариабельные факторы)
Лечение до операции: биологическая терапия	Лечение до операции: гормональная терапия
Объем операции: илеоцекальная резекция	Объем операции: тотальная колэктомия
Использование ПУВ* (включая аппаратный анастомоз бок-в-бок)	Необходимость предоперационной инфузионной терапии; коррекции железодефицита

* ПУВ - программа ускоренного восстановления

Таблица 47 - Стратификация факторов риска неблагоприятных отдаленных исходов

Низкий риск (постоянные факторы)	Высокий риск (постоянные факторы)	Высокий риск (вариабельные факторы)
Локализация: терминальный илеит, L1	Возраст дебюта и при поступлении (<10 лет)	Анализы: лейкоцитоз, тяжелая анемия (Hb<80г/л), альбумин <30г/л
Вид поражения: Илеоцекальная стриктура	Локализация: илеоколит L1; любое сочетание с ВО ЖКТ, L4	Активность БК: PCDAI более 30 баллов
Симптомы: кишечной непроходимости	Тип БК: рефрактерная воспалительная В1	Необходимость подготовки (а/б терапия, коррекция железодефицита и гипоальбуминемии, парентеральное питание)
Забрюшинные кишечные свищи	Внекишечные проявления: рецидивирующие инфекции	Неэффективность терапии до операции (ГКГ, анти-ФНО, иммуносупрессоры)
Низкий риск (вариабельные факторы)	Вид: протяженное поражение более 1/2 длины толстой кишки	
Альбумин >30г/л	Задержка физического развития	
Объем операции: илеоцекальная резекция. Дренирование и/или сегментарная пластика	Внутрибрюшной инфильтрат. PPC: язвенный проктосигмоидит; стеноз кишки. Биопсия слизистой ЖКТ: гранулемы; деструкция слизистой. Перианальные поражения (сложные)*	Объем операции на ЖКТ: колэктомия; резекция прямой кишки со стриктурой. Вид операции на промежности: иссечение свищей, вскрытие абсцесса
Использование ПУВ	Морфология: гранулемы; деструкция слизистой	Отсутствие противорецидивной терапии; лечение ГКГ

* Перианальные поражения (сложные) - перианальные язвы, свищи и абсцессы, стриктура прямой кишки

4.2.2 Алгоритмы дифференцированной хирургической тактики лечения пациентов с осложненными формами болезни Крона

На основании проведенного статистического анализа, изучения клинико-патогенетических параллелей и стратификации рисков неблагоприятных исходов хирургического лечения пациентов с БК, разработаны алгоритмы дифференцированной лечебной стратегии до и после операции, кроме того, выработаны алгоритмы лечебной тактики при разных вариантах перианальных поражений.

Алгоритм выбора лечебной тактики у пациентов с осложненными формами БК в дооперационном периоде представлен в таблице 48. Важное значение уделяется определению оптимальных сроков проведения операции и предполагаемому объему вмешательства. При выявлении предикторов низкого риска послеоперационных осложнений (левые колонки в таблицах 46 и 47) проведение оперативного вмешательства (в т.ч. наложение первичного кишечного анастомоза) в ближайшие сроки является безопасным. Кроме того, возможно раннее назначение биологической терапии (до и после операции) и использование ПУВ в периоперационном периоде с минимальным риском развития осложнений.

При выявлении переменных предикторов риска неблагоприятных исходов БК (подробно в таблицах 46 и 47) необходимо в условиях отделения гастроэнтерологии оптимизировать специфическую терапию, провести коррекцию нутритивного статуса и нарушений гомеостаза, а также создать максимально длинный "интервал ожидания" оперативного вмешательства. В случаях неотложных состояний и необходимости проведения безотлагательной операции, следует использовать этапный подход, выбирая щадящие хирургические методики (например, наложение кишечной стомы или дренирование абсцесса). И только после усиления терапии и полной коррекции изменений гомеостаза, проводить радикальные вмешательства.

Таблица 48 - Алгоритм дооперационной лечебной тактики у пациентов с осложненными формами БК



Алгоритм лечебной тактики у пациентов с БК в послеоперационном периоде представлен в таблице 49. Пристальное внимание уделяется выбору объема противорецидивной консервативной терапии, соблюдению декретированных сроков контрольного обследования для оптимизации специфического лечения - с учетом низкого или высокого риска неблагоприятных исходов.

Таблица 49 - Алгоритм лечебной тактики и наблюдения пациентов с БК в послеоперационном периоде



Наиболее важной задачей в лечении пациентов с БК после операции является контроль над возможной прогрессией заболевания, особенно при планировании

этапных хирургических вмешательств. С этой целью необходимо проведение регулярных клинико-лабораторных исследований, где в качестве основного неинвазивного маркера активности БК используют определение уровня фекального кальпротектина.

После резекции участка кишки контрольное эндоскопическое обследование с досмотром зоны анастомоза (в случае ее досягаемости) проводят в сроки 9-12 месяцев - при отсутствии лабораторной активности заболевания, либо через 3-6 месяцев - при наличии лабораторных признаков активной БК.

Проведение последующих плановых этапных хирургических вмешательств (в том числе - закрытие превентивной или отводящей кишечной стомы) является безопасным при наличии факторов низкого риска неблагоприятных исходов и при достижении лабораторно-эндоскопической ремиссии БК.

Алгоритм лечебной тактики у пациентов с перианальной БК представлен в таблицах 50 и 51. Раздельно представлены стратегии при разных вариантах перианальных поражений, учитывая их патогенетические особенности и в соответствии с разработанной нами классификацией.

Алгоритм тактики у пациентов с бессвищевой перианальной БК представлен в таблице 50.

После клинического осмотра больного - при отсутствии свищей и воспалительных инфильтратов в перианальной области - необходимо проведение инструментальных исследований: МРТ малого таза и эндоскопического обследования толстой кишки (которое можно сочетать с ректальным осмотром промежности под наркозом).

При поражениях перианальной кожи лечение должно быть преимущественно консервативным (включая иммуносупрессоры, антибактериальные препараты и/или биологическую терапию).

Таблица 50 - Алгоритм тактики при бессвищевой (непенетрирующей) форме перианальной болезни Крона



У пациентов с поражениями анального канала и дистальной трети прямой кишки в виде воспалительных стенозов или рубцовых стриктур следует учитывать высокий риск неблагоприятных исходов - связанных как с основным заболеванием (прогрессия и рецидив БК, сохраняющиеся перианальные поражения), так и с возможной операционной травмой сфинктерного аппарата. Принимая во внимание высокую вероятность развития недостаточности анального сфинктера целесообразно делать выбор в пользу органосохраняющих методик (этапное бужирование стеноза под наркозом; при протяженных стриктурах прямой кишки - еще и с лапароскопическим контролем, учитывая возможность перфорации кишки).

В случае сохранения перианальных поражений бессвищевого типа (при отсутствии воспаления перианальной кожи и при достижении эндоскопической ремиссии) можно использовать щадящие хирургические методики - иссечение трещин и анальных бахромок, затрудняющих гигиенический уход; рассечение стеноза ануса со стриктуропластикой. Резекцию прямой кишки со стриктурой следует выполнять только с наложением превентивной кишечной стомы.

Алгоритм лечебной тактики у пациентов со свищевой перианальной БК представлен в таблице 51. При свищевых перианальных поражениях важной диагностической манипуляцией является осмотр и ревизия промежности под наркозом с обязательным проведением дренирования. Причем при поражениях 3 типа - наличии параректальных абсцессов и полостей - первым этапом возможна установка временного дренажа для экстренной санации очага инфекции. Следующим этапом является проведение инструментальных исследований, включающих обязательное МРТ малого таза - для выявления анатомо-топографического расположения параректальных полостей и выполнения адекватного дренирования всех гнойных затеков в параректальную клетчатку. При свищевых поражениях 4 типа, особенно при сложных параректальных свищах, МРТ также является важным элементом диагностики, позволяющим

выявить свищевые ходы и уточнить их топографическое взаимоотношение с прямой кишкой и сфинктером.

Свищевая перианальная БК представляет собой сложный вариант заболевания, требующий назначения специфической терапии в максимальном объеме и проведения регулярных контрольных обследований на этапах лечения. Для определения дальнейших тактических хирургических шагов важно оценивать состояние слизистой оболочки дистальных отделов толстой кишки (по результатам ректороманоскопии с биопсией слизистой) и визуализировать анальный канал и параректальные ткани с оценкой динамики воспалительного процесса в области свищевого хода, а также позиционировать лигатурные дренажи (по результатам УЗИ и МРТ промежности и малого таза).

При достижении эндоскопической ремиссии у пациентов с перианальной БК становится возможным при простых свищах - удалить дренирующую лигатуру (на фоне проведения биологической терапии и при тенденции к облитерации свищевого хода, т.е. при ее эффективности), при сложных свищах - провести радикальную операцию (низведение лоскута), а при стриктуре прямой кишки - выполнить проктэктомию.

Таблица 51 - Алгоритм тактики при свищевой (пенетрирующей) форме перианальной болезни Крона



Также в нашем исследовании проведена **проверка на коллинеарность** статистически достоверных предикторов, влияющих на исходы хирургического лечения детей с осложненной БК, с целью выявления **независимых факторов риска**, учитывая, что у пациентов может иметь место интегральное (совместное) воздействие тех или иных параметров на течение заболевания в периоперационном периоде.

При проведении анализа факторов связанных с неосложненным послеоперационным периодом выявлены следующие независимые предикторы (представлены в таблице 52): стриктурирующий тип БК, локализованное поражение тонкой кишки и клиническая симптоматика в виде кишечной непроходимости. При проверке на коллинеарность факторов, влияющих на стойкую ремиссию БК в отдаленном периоде, отмечены такие независимые предикторы, как симптомы кишечной непроходимости при поступлении, умеренная гипоальбуминемия и выбор сегментарной пластики у пациентов со сложными параректальными свищами.

Таблица 52 - Независимые факторы связанные с удовлетворительными результатами хирургического лечения пациентов с осложненной БК

Признаки	Характеристика
Неосложненный послеоперационный период	
Тип БК	Стриктурирующая, тип В2
Распространенность	Локализованное поражение кишки (до 30см)
Клиническая симптоматика	Кишечная непроходимость
Стойкая ремиссия БК	
Клиническая симптоматика	Кишечная непроходимость
Результаты анализов	Умеренная гипоальбуминемия (>30г/л)
Методика операции при параректальных свищах	Сегментарная пластика низведенным лоскутом

Характеристика независимых факторов, обуславливающих неблагоприятные исходы хирургического лечения пациентов с БК, представлена в таблице 53. При проведении анализа на коллинеарность факторов связанных с осложненным послеоперационным периодом выявлены следующие независимые предикторы: пенетрирующий со стриктурами тип БК, внекишечные проявления в виде рецидивирующих инфекций, выявленные при предоперационном обследовании кишечные свищи и фиброз в биоптате слизистой кишечника, а также проведение гормональной терапии до операции.

Проверка на коллинеарность факторов, связанных с неблагоприятными отдаленными исходами показала такие независимые предикторы как ранний дебют БК (возраст менее 10 лет), локализация поражения в виде илеоколита и колита в сочетании с верхними отделами ЖКТ, перианальные поражения, распространенное протяженное поражение толстой кишки, внекишечные проявления в виде рецидивирующих инфекций, выявленный внутрибрюшной инфильтрат, сохраняющаяся задержка физического развития (дефицит массы тела), неэффективность консервативной терапии (являющаяся показанием к операции), а также обнаружение гранулем в кишечном резектате.

При анализе факторов связанных с летальным исходом и проверке их на коллинеарность отмечены следующие независимые предикторы - ранний возраст дебюта БК (меньше 6 лет), сочетание любой локализации БК с верхними отделами ЖКТ, выявление при предоперационном обследовании язвенного проктосигмоидита и выраженной гипоальбуминемии, а также отсутствие специфической терапии после операции либо проведение с противорецидивной целью лишь гормональной терапии.

Таблица 53 - Независимые факторы риска неблагоприятных результатов хирургического лечения пациентов с осложненной БК

ПРИЗНАКИ	ХАРАКТЕРИСТИКА
Осложненный послеоперационный период	
Тип БК	Пенетрирующая со стриктурами, тип B2B3
Внекишечные проявления	Рецидивирующие инфекции

Клиническая симптоматика	Кишечные свищи
Биопсия слизистой ЖКТ	Фиброз
Специфическое лечение до операции	Гормональная терапия
Неблагоприятные исходы (рецидивы БК, стома, стриктуры)	
Возраст начала БК	Младше 10 лет, A1a
Симптомы БК в дебюте	Перианальные поражения
Локализация БК	Илеоколит, L3
	Сочетание колита с верхними отделами ЖКТ, L2+L4
Распространенность	Протяженное поражение толстой кишки
Клиническая симптоматика	Внутрибрюшной инфильтрат
Внекишечные поражения	Рецидивирующие инфекции
Задержка физического развития	Дефицит массы тела
Неэффективность терапии до операции	Неэффективность терапии - как показание к операции
Морфология резектата	Эпителиоидные гранулемы
Летальный исход	
Возраст начала БК	Младше 10 лет, A1a (младше 6 лет)
Локализация БК	Сочетание поражения с верхними отделами ЖКТ, +L4
Ректороманоскопия	Язвы прямой и сигмовидной кишки
Результаты анализов	Выраженная гипоальбуминемия (<30г/л)
Специфическая терапия после операции	Отсутствие специфической терапии
	Гормональная терапия (противорецидивное лечение)

Для практической повседневной работы врачей-гастроэнтерологов и детских хирургов нами разработан *специализированный "чек-лист"* (включающий независимые факторы) с возможностью достоверного экспресс-прогноза исхода хирургического лечения пациента с осложненной БК (таблица 54). В таблице представлены постоянные и переменные критерии, влияющие на ранние и отсроченные результаты хирургических вмешательств.

При выборе индивидуальной тактики лечения пациента прежде всего следует обращать внимание на преобладание *постоянных факторов-предикторов*. Если у пациента определяются только критерии "неблагоприятных исходов лечения", то можно сделать заключение о возможном высоком риске как послеоперационных осложнений, так и раннего рецидива БК, соответственно, противорецидивную терапию необходимо назначать в ранние сроки после операции и в максимальном объеме. В случае превалирования у больного *переменных критериев* неблагоприятных исходов проводятся все необходимые консервативные мероприятия - оптимизация специфической терапии, снижение дозировок гормональных препаратов, выполняется коррекция нарушений гомеостаза и белкового обмена, и - по возможности - выдерживается максимально длительный интервал до оперативного вмешательства.

Планируя тактику хирургического вмешательства, можно отказаться от некоторых рутинных методик в пользу современных малоинвазивных и сфинктеросохраняющих технологий, выбрать этапное лечение (с наложением стомы или дренированием), а также тщательно подойти к определению целесообразности оперативного лечения при планируемом объеме тотальной колэктомии или резекции прямой кишки (делая выбор в пользу операции лишь в случае крайней необходимости).

Таблица 54 - Чек-лист для экспресс-прогноза исходов хирургического лечения пациентов с осложненной БК

Характеристика факторов	1. Неблагоприятные исходы лечения	2. Благоприятные исходы лечения
ПОСТОЯННЫЕ ФАКТОРЫ		
Возраст дебюта БК до 10 лет (A1a)	☒	
Клиническая симптоматика		
Внекишечные проявления БК (рецидивирующие инфекции)	☒	
Перианальные поражения (сложные)	☒	
Симптомы кишечной непроходимости		☒
Фенотипический вариант		
Стриктурирующая БК, тип В2		☒
Пенетрирующая со стриктурами БК, тип В2В3	☒	
Локализация поражения		
Илеоколит, L3	☒	
Сочетание с верхними отделами ЖКТ	☒	
Распространенность поражения		
Локализованное поражение кишки (до 30см)		☒
Протяженная стриктура толстой кишки	☒	
Варианты кишечных и перианальных осложнений БК		
Кишечные свищи	☒	
Внутрибрюшной инфильтрат или абсцесс	☒	
Стриктура прямой кишки / стеноз ануса	☒	
Параректальные абсцессы и свищи	☒	
Результаты обследования		
УЗИ, рентген: наличие стриктуры с супрастенотическим расширением		☒
РРС, ФКС: язвы прямой и сигмовидной кишки	☒	
Биопсия ЖКТ: фиброз в биоптате, гранулемы в резектате	☒	

ВАРИАБЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ		
Высокая активность БК (PCDAI>30)	☒	
Задержка физического развития (дефицит массы тела)	☒	
Результаты лабораторных исследований		
Анемия тяжелой степени (Hb<80г/л)	☒	
Выраженная гипоальбуминемия (<30г/л)	☒	
Умеренная гипоальбуминемия (>30г/л)		☒
Медикаментозная терапия		
Гормональная терапия до операции	☒	
Неэффективность терапии (включая гормональную и антицитокиновую)	☒	
Необходимость инфузионной и антибактериальной терапии, коррекции железодефицита, гипоальбуминемии; парентерального питания	☒	
Планируемые оперативные вмешательства		
Иссечение параректального свища	☒	
Вскрытие острого парапроктита	☒	
Тотальная колэктомия	☒	
Илеоцекальная резекция		☒
Лигатурное дренирование свищей		☒
Сегментарная пластика с низведением лоскута		☒
Использование программы ускоренного восстановления		☒
Использование сшивающих аппаратов		☒

При наличии у пациентов постоянных и переменных критериев преимущественно из 2-го столбца ("благоприятные исходы лечения") делается вывод о возможности выполнения хирургического вмешательства с минимальным риском послеоперационных осложнений, а наблюдение после операции проводить по алгоритму "низкого риска рецидива БК".

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлены статистически достоверные и независимые факторы риска, влияющие на ранние и отдаленные исходы хирургических вмешательств у пациентов с осложненными формами БК. Сравнительный анализ позволил стратифицировать предикторы рисков неблагоприятных исходов и создать алгоритмы дифференцированной тактики с учетом клинико-патогенетических особенностей заболевания в детском возрасте. Внедрение современных подходов и выбор оптимальной лечебной стратегии до и после операции, позволяет улучшить результаты лечения детей с болезнью Крона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Крона - неизлечимое инвалидизирующее заболевание - за последние десятилетия стремительно распространяется по всему миру. В настоящее время заболеваемость БК у детей достигает 12-13 случаев на 100 тысяч населения [414]. Прогрессирующий характер заболевания приводит к осложненному течению БК в большинстве случаев, до 90% пациентов подвергаются в течение жизни одной или нескольким операциям [339]. БК в детском возрасте часто представлена более тяжелыми формами, чем у взрослых, с агрессивным течением, и нередко приводит к повторным резекциям кишечника, увеличивая риск пострезекционного синдрома короткой кишки, к значительному снижению качества жизни и нарушению социальной адаптации пациентов [183; 156].

Показаниями к оперативному вмешательству у взрослых пациентов с БК являются острые и хронические осложнения заболевания и неэффективность консервативной терапии [46; 159; 170]. У детей дополнительным критерием неэффективности терапии и, соответственно, показанием к плановой резекции кишечника, считается задержка физического развития с задержкой роста и костного возраста [389].

Повсеместно в педиатрической практике используется Парижская классификация воспалительных заболеваний кишечника с разделением пациентов на группы по возрасту, фенотипическому течению БК и локализации поражения [329]. Для характеристики перианальных проявлений БК у детей применяют модификации Кардиффовской классификации аноректальных поражений для взрослых пациентов [150], без учета возрастной специфики заболевания.

В мировой литературе представлен большой многолетний опыт хирургического лечения детей и подростков с осложненными формами БК [385; 156; 181; 168; 346], но, несмотря на это, оперативные вмешательства по-прежнему сопровождаются значительным числом как ранних, так и отдаленных послеоперационных осложнений. Внедрение лапароскопических вмешательств у

пациентов с БК в последние годы [78; 69] позволило уменьшить общехирургические осложнения, такие как спаечная непроходимость и раневая инфекция, однако частота послеоперационного рецидива БК сравнима с открытыми вмешательствами [442]. Принципы хирургического лечения параректальных свищей у детей не менялись на протяжении последних 20-30 лет [47], но при перианальной БК традиционные вмешательства сопровождаются высокой частотой осложнений (гнойно-септических с нагноением раны и рецидивом свищей) и необходимостью проведения повторных операций [439].

Несмотря на большое количество проведенных исследований, посвященных анализу особенностей БК в детском возрасте и проблемам выбора лечебной тактики, продолжаются дискуссии о взаимосвязи разных факторов, влияющих на долговременный прогноз заболевания и результаты лечения [110; 322]. Обсуждают значимость таких предикторов риска послеоперационного рецидива БК, как возраст дебюта заболевания, характер фенотипического варианта или локализации поражения ЖКТ [186]. В то же время, остаются нерешенные вопросы по выявлению достоверных критериев риска неудовлетворительных результатов и практически отсутствует четкость при выборе хирургической тактики у детей с БК. Важность определения предикторов неблагоприятных исходов операций, необходимого объема и последовательности этапов хирургического лечения с повышением эффективности лечебной помощи безусловно является залогом успеха в лечении детей и подростков с осложненными формами БК.

Все вышеперечисленное стало поводом для проведения исследования особенностей течения БК в детском возрасте: с определением критериев, характеризующих тяжесть заболевания у детей, уточнением показаний к хирургическому лечению, с выявлением факторов, влияющих на неблагоприятные исходы операций, и разработкой дифференцированной лечебной тактики, что позволило бы улучшить результаты хирургического лечения детей и подростков с осложненной БК.

С этой целью предпринято клиническое исследование, выполненное на базе кафедры детской хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

В диссертационную работу включены результаты обследования, хирургического лечения и наблюдения 164 детей с подтвержденной болезнью Крона. Больные находились на этапном лечении в хирургическом отделении №1 РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ и отделении абдоминальной и неотложной хирургии Морозовской ДГКБ ДЗМ. Анализ результатов проводился у всех последовательно взятых на хирургическое лечение больных, включенных в данное ретроспективное нерандомизированное исследование. Критериями включения являлись наличие у пациентов кишечных осложнений и перианальных поражений, а также тяжелая БК с рефрактерностью к медикаментозной терапии. Критериями исключения стала выявленная БК, поддающаяся консервативному лечению, и отказ пациента и его родителей от хирургического лечения.

Всем больным, включенным в исследование, осуществлялось клинико-инструментальное обследование, включающее лабораторные, эндоскопические исследования, ультразвуковую и лучевую диагностику, магнитно-резонансную томографию и специальные методы исследований (осмотр и ревизия промежности под АМН). Выполнялись морфологические исследования поэтажных биоптатов слизистой ЖКТ, резецированных отделов кишечника и иссеченных параректальных свищей.

Показаниями к оперативному вмешательству являлись острые и хронические кишечные осложнения БК, тяжелые перианальные поражения, а также неэффективность консервативной терапии.

Для анализа результатов хирургического лечения пациентов с БК выполняли оценку послеоперационных осложнений по шкале Клавье-Диндо, осуществляли контрольное лабораторное и инструментальное обследование пациентов после операций, оценивали результаты катамнестического анкетирования и проводили статистическую обработку полученных данных.

С целью уточнения патогенетических механизмов и выявления возможных факторов риска проведен анализ корреляции исходов хирургического лечения с клинико-anamnestическими характеристиками пациентов с осложненной БК, с фенотипом заболевания и локализацией поражения, вариантами хирургического лечения, с объемом терапии в периоперационном периоде, а также с разными событийными интервалами при лечении пациентов.

К неблагоприятным исходам хирургического лечения мы отнесли ранние и поздние осложнения операций, ранний и отдаленный рецидив БК, летальный исход, сохраняющиеся на момент катамнеза рецидивирующие стриктуры кишки и перианальные поражения, носительство постоянной (перманентной) кишечной стомы, а также необходимость в повторных хирургических вмешательствах после радикальных операций.

Благоприятными исходами лечения являлись неосложненный послеоперационный период, улучшение физического развития и клинико-лабораторная ремиссия в раннем периоде после операции и стойкая клинико-эндоскопическая ремиссия БК в отдаленном катамнезе.

Включены в исследование 164 пациента, из них мальчиков – 106 (65%), в возрасте от 9 месяцев до 17 лет (*Me 15 лет [12,5-16]*). У большинства пациентов начало заболевания зарегистрировано в возрасте 10-16 лет, возрастная группа - A1b (110/164 - 67%), средний возраст дебюта БК - 11 лет (*Me 11,5 лет [8,8-14]*). С очень ранним началом заболевания - до 6 лет - была небольшая группа детей (22/164 - 13%).

По результатам предоперационного обследования пациенты были разделены с учетом фенотипического течения БК на три группы: стриктурирующий тип В2 (74/164 - 45%); пенетрирующий со стриктурами тип В2В3 (46/164 - 28%) и воспалительный рефрактерный (непенетрирующий-нестриктурирующий) тип В1 (44/164 - 27%). При анализе результатов отмечена достоверная связь пенетрирующего со стриктурами фенотипа БК (тип В2В3) с осложненным послеоперационным периодом ($p=0,0019$). Детей с пенетрирующим типом В3 (изолированной абдоминальной свищевой формой БК) в данной когорте не было.

Наиболее частыми локализациями поражения ЖКТ были терминальный илеит (38%) и илеоколит (38%), реже регистрировали изолированные поражения толстой кишки (21%) и - еще реже - верхних отделов ЖКТ (2%). Выявляли сочетанное поражение ВО ЖКТ с другой локализацией БК (12%). Локализованная форма БК с ограниченным поражением ЖКТ до 30см была у каждого третьего пациента (30%), а распространенное поражение кишечника - более 100см - зафиксировано лишь в единичных случаях (2%). По результатам исследования протяженное поражение ЖКТ в форме илеоколита достоверно связано с послеоперационными осложнениями ($p=0,021$), ранним послеоперационным рецидивом БК ($p=0,0070$) и с рецидивом БК в катамнезе ($p=0,0155$), а сочетание с поражением верхних отделов ЖКТ имеет корреляцию с повторными операциями на кишечнике ($p=0,0172$), с летальным исходом ($p=0,0247$) и также с ранним рецидивом БК ($p=0,0461$).

Дополнительно проведен анализ результатов хирургического лечения пациентов с перианальными поражениями (86/164 - 52%), которые сочетались с разными фенотипическими вариантами БК. Подавляющее большинство пациентов, оперированных на промежности, имели воспалительный фенотип БК В1 (38/44 - 86%). Выявлена зависимость воспалительной формы БК с осложнениями операций на кишечнике ($p<0,001$) и с рецидивирующими перианальными поражениями в катамнезе ($p=0,0004$).

Для характеристики и последующего анализа перианальных проявлений использовали собственную классификацию перианальной БК в детском возрасте с разделением на бессвищевую форму (включающую различные поражения перианальной кожи и стенозы аноректального отдела) и свищевую форму (представленную параректальными свищами и абсцессами). Практически все варианты встречались с одинаковой частотой: бессвищевые поражения перианальной кожи (анальные бахромки, трещины и язвы - 66%), параректальные абсцессы (острые и рецидивирующие - 62%) и параректальные свищи (простые и сложные - 67%), и только бессвищевые поражения прямой кишки выявляли реже (воспалительные стенозы и рубцовые стриктуры ануса и прямой кишки - 16%). В

дебюте БК каждый третий пациент имел перианальные поражения (30%). Выявлена достоверная связь перианальных поражений в дебюте БК с ранними рецидивами параректальных свищей ($p=0,0013$) и рецидивирующими перианальными поражениями в катамнезе ($p=0,0001$).

Внекишечные проявления БК имели четверть пациентов (26%), в виде поражения кожи и слизистых, суставов, печени, либо отмечались рецидивирующие инфекции (пневмонии, бронхиты, отиты и т.п.). Сочетание БК с рецидивирующими инфекциями с высокой степенью достоверности связано как с ранними послеоперационными осложнениями ($p=0,0105$), так и с отдаленными неблагоприятными исходами ($p=0,0038$).

Задержка физического развития отмечена на момент поступления у большинства детей, и была представлена сочетаниями нарушения роста (57%), дефицита массы тела (72% наблюдений, из них с выраженным дефицитом с $ИМТ < 16 \text{ кг/м}^2$ в 48%) и задержкой полового созревания (20%). Задержка роста, выявленная при поступлении на оперативное вмешательство, взаимосвязана с неблагоприятными исходами после операций на кишечнике ($p=0,0202$), кроме того, подобная корреляция отмечена при дефиците массы тела ($p=0,0474$) и при задержке полового развития ($p=0,0054$).

Высокая активность заболевания с индексом PCDAI > 30 баллов выявлена у каждого второго пациента (48%), и у этих детей отмечена корреляция с послеоперационным рецидивом БК ($p=0,002$). Также имелась зависимость с неблагоприятными исходами лечения у пациентов с БК тяжелой степени и выраженными изменениями лабораторных показателей перед операцией: анемией (с гемоглобином менее 80 г/л у 66%, $p=0,0000$; железодефицитом у 73%, $p=0,0120$) и нарушениями белкового обмена (гипоальбуминемией менее 30 г/л у 69% пациентов, $p=0,0010$).

При БК с высокой активностью при морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки ЖКТ обнаруживали эпителиоидно-клеточные гранулемы (15%) или признаки фиброза подслизистого слоя (7%). Выявление эпителиоидно-клеточных гранул в поэтажных биоптатах было достоверно

связано с ранними рецидивами параректальных свищей ($p=0,0015$), с высокой необходимостью проведения повторных вмешательств на промежности ($p=0,0290$), а также с рецидивирующими перианальными поражениями ($p=0,0199$) и рецидивом БК в катамнезе ($p=0,0101$). Наличие фиброза подслизистого слоя в биоптате сочеталось с ранними послеоперационными осложнениями в виде нагноения послеоперационной раны ($p=0,0093$) и с носительством постоянной стомы в катамнезе ($p=0,0127$).

Таким образом, при анализе результатов клинического исследования были установлены ключевые признаки тяжелой агрессивной БК в детском возрасте определяющие неблагоприятный прогноз течения заболевания. К этим критериям мы отнесли пенетрирующий со стриктурами фенотипический вариант БК (тип В2В3), протяженность поражения ЖКТ (илеоколит), сочетание с поражением верхних отделов ЖКТ, внекишечные проявления БК (рецидивирующие инфекции), наличие сложных перианальных поражений, рефрактерную к терапии воспалительную форму (тип В1), высокую клиническую активность заболевания ($PCDAI>30$), с выраженными изменениями лабораторных показателей, с задержкой физического развития, белково-энергетической недостаточностью и нарушениями роста, а также морфологические признаки выявленные по результатам биопсии слизистой ЖКТ (эпителиоидно-клеточные гранулемы или признаки фиброза подслизистого слоя).

С целью выявления признаков осложненного течения болезни и уточнения показаний к хирургическому лечению у детей, проведен анализ результатов визуализирующих методик, с определением клинических характеристик и особенностей БК в детском возрасте при различных фенотипических вариантах и при неэффективности консервативной терапии.

При поступлении на оперативное лечение у трети пациентов имелась клиническая симптоматика прикрытой перфорации кишечника в виде пальпируемого внутрибрюшного инфильтрата и/или наличия кишечных свищей

(28%), у каждого второго пациента выявлены перианальные поражения (52%) и часть больных имела признаки кишечной непроходимости (12%).

Рассматривались в качестве показаний к оперативному вмешательству выявленные по результатам УЗИ органов брюшной полости: стриктура кишки (41%), внутрибрюшной инфильтрат (20%), кишечные свищи (10%) или внутрибрюшные абсцессы (5%), и - по результатам ректоскопии и ректального пальцевого исследования под наркозом - стриктуры прямой кишки (8%). Показаниями к экстренным и плановым вмешательствам на промежности являлись обнаруженные по результатам УЗИ параректальной области абсцессы (11%) и свищи (23%), а также их сочетания (53%).

В пользу необходимости оперативного вмешательства свидетельствовало обнаружение по результатам лучевых методов исследования стриктуры толстой кишки (при ирригографии - 31%), стриктуры тонкой кишки или илеоцекальной области (по результатам рентгенографии ЖКТ с пассажем бария - 52%); наличие внутрибрюшного инфильтрата (13%) или абсцесса (3%), кишечных свищей (4%) - по данным КТ органов брюшной полости.

Также показаниями к оперативному вмешательству были выявленные по данным МР-энтерографии стриктуры кишки (11%), в том числе с наличием супрастенотического расширения кишечного просвета (10%), реже - обнаруженные внутрибрюшные абсцессы (1%) и кишечные свищи (1%). При проведении МРТ малого таза регистрировали параректальные свищи (17%) и абсцессы (10%), стриктуры прямой кишки (4%), что также являлось критерием необходимости оперативного вмешательства.

В группе пациентов со стриктурирующей БК (тип В2, n=74) оперированы на кишечнике большинство детей, лишь двоим пациентам подросткового возраста с выявленными стриктурами кишки проведены операции только по поводу свищевых перианальных поражений. Временной интервал от выявления стриктуры до оперативного вмешательства составлял от 3 до 12 месяцев (*Me* - 6 мес.). В половине наблюдений выявлена стриктуры локализованная в илеоцекальном углу (53%). Реже поражение регистрировали в других отделах

ЖКТ: стриктуры толстой кишки - протяженные, более половины длины (11%), и локальные, менее 1/3 части ободочной кишки (14%) или стриктуры дистального отдела прямой кишки (8%). Изолированные локальные стриктуры тонкой кишки выявлены в 8% случаев; сочетание илеоцекальной стриктуры с поражением проксимального отдела тонкой кишки - в 4% наблюдений, а в сочетании с локальной стриктурой толстой кишки - в 3%.

Вмешательства пациентам с пенетрирующей со стриктурами БК (тип В2В3, n=46) проводили с учетом уровня поражения ЖКТ, наличия или отсутствия внутрибрюшного инфильтрата/абсцесса и кишечных свищей. Интервал от выявления внутрибрюшного инфильтрата до оперативного вмешательства составлял от 1 до 5 месяцев (*Me* - 3,5 мес.) и такой же интервал наблюдался от выявления кишечных свищей до операции (*Me* 2,7 мес. [1-5]). До поступления в нашу клинику двое пациентов (2/46 - 4%) оперированы по поводу перфорации тонкой кишки в свободную брюшную полость, обоим выполнены экстренные операции без проведения радикальных резекций.

Наличие прикрытых перфораций и межкишечных свищей обуславливало формирование внутрибрюшного инфильтрата (37/46 - 80%), абсцедирование которого отмечено в половине наблюдений (20/37 - 54%), причем чаще внутрибрюшные абсцессы выявляли интраоперационно (70%). Из тех пациентов, у которых во время предоперационного обследования был обнаружен внутрибрюшной или забрюшинный абсцесс, только каждому третьему выполнено дренирование абсцесса до операции (6/20 - 30%). У пациентов с кишечными свищами (42/46 - 91%) регистрировали межкишечные (62%), забрюшинные (26%) и наружные кишечно-кожные свищи (12%), а также отмечены сочетания межкишечных свищей с забрюшинными (10%) и с наружными свищевыми ходами (7%).

Пациентам с воспалительной БК (тип В1, n=44) хирургические вмешательства на кишечнике проведены в трети наблюдений (15/44 - 34%). У каждого второго пациента с рефрактерной БК выявлена задержка физического развития (задержка роста - 48% и дефицит массы тела - 57%). Показаниями к

радикальному вмешательству - резекции участка кишки или колэктомии - было некупируемое консервативными методами кишечное кровотечение (6/15 - 40%) и рефрактерный колит (2/15 - 13%); у половины пациентов тяжелый активный колит сочетался со сложными видами перианальных поражений (7/15 - 47%), в этом случае этим больным первым этапом формировали отводящую кишечную стому без резекции кишки.

Исходя из вышеизложенного, доказана необходимость в хирургическом лечении у детей и подростков с БК при формировании острых и хронических кишечных осложнениях заболевания, клинически проявляющихся кишечной непроходимостью, рецидивирующим кишечным кровотечением или перфорацией кишечника, формированием внутрибрюшного инфильтрата/абсцесса и кишечных свищей, при сложных перианальных поражениях, а также при рефрактерности к медикаментозной терапии, проявляющейся высокой активностью БК и задержкой физического развития.

Результаты хирургического лечения детей с осложненными формами БК оценивали в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, а также в отсроченном катамнезе, выявляя взаимосвязь с фенотипическим течением заболевания и предшествующим лечением. Проведено изучение возможных факторов, влияющих на результаты хирургического лечения пациентов с БК, с учетом как общих характеристик оперативных вмешательств, так и особенностей операций при разных вариантах поражения кишечника и промежности.

При анализе результатов лечения выявлена достоверная связь дебюта БК в младшем возрасте - до 10 лет - с высокой частотой как раннего рецидива БК ($p=0,0000$), так и рецидива в отдаленном катамнезе ($p=0,0459$), а также с риском летального исхода ($p=0,0177$). Кроме того, у детей с ранним началом заболевания отмечена достоверная связь с высокой потребностью в повторных операциях на кишечнике ($p=0,0166$) и на промежности ($p=0,0155$).

При сравнительном анализе общего количества оперативных вмешательств у детей с БК ($p=0,0002$) выявлено, что половина пациентов перенесли три и более

операций (49%), и в четверти наблюдений - два хирургических вмешательства (24%) или одну операцию (27%). При раннем послеоперационном рецидиве БК количество перенесенных операций было больше ($4,4 \pm 1,35$), чем у больных без рецидива заболевания ($1,58 \pm 0,85$), ($p=0.0000$). Такие же данные отмечены и в случаях с летальным исходом - количество перенесенных операций было значительно больше у умерших детей ($4,4 \pm 1,67$), чем у выживших пациентов ($1,76 \pm 1,1$), ($p=0.0238$).

В подавляющем большинстве случаев после радикальных операций получены удовлетворительные результаты (140/164 - 85%), из них клинικο-лабораторную ремиссию примерно с одинаковой частотой наблюдали у пациентов всех фенотипов БК (84-88%). Улучшение физического развития чаще регистрировали у пациентов с пенетрирующей со стриктурами БК - в 55% наблюдений выявлена прибавка массы тела от 5 до 11кг ($Me - 9кг$), и у 40% больных - прибавка роста от 2 до 11см ($Me - 4,5см$). Отмечено половое созревание у всех подростков вскоре после радикальной операции (появление вторичных половых признаков, менархе).

Низкая активность БК на момент операции с умеренной гипоальбуминемией (уровень сывороточного альбумина 31-40г/л) имеет корреляцию с ремиссией БК в катамнезе ($p=0,0216$).

По результатам проведенного анализа распространенности поражения ЖКТ отмечено, что локализованное поражение кишечника достоверно связано с неосложненным послеоперационным периодом ($p=0,0009$). При локализации стриктуры в илеоцекальном углу выявлена связь с неосложненным послеоперационным периодом ($p=0,0000$), включая наличие клинических проявлений кишечной непроходимости ($p=0,0391$), также как и оперативное вмешательство в объеме илеоцекальной резекции достоверно связано с неосложненным послеоперационным периодом ($p=0,0000$) и с ремиссией БК в катамнезе ($p=0,0404$).

Наличие протяженных стриктур толстой кишки взаимосвязано с высоким риском послеоперационной спаечной непроходимости ($p=0,0013$), с

необходимостью повторных операций на кишечнике ($p=0,0007$) и на промежности ($p=0,0084$), а также с рецидивом БК ($p=0,0429$) и с носительством перманентной стомы в катамнезе ($p=0,0079$). Выполнение операций в объеме колэктомии коррелировало с неблагоприятными исходами лечения, такими как послеоперационные осложнения ($p=0,0481$), ранний рецидив БК ($p=0,0004$) и рецидив БК в катамнезе ($p=0,0068$), кроме того, чаще возникала необходимость в проведении повторных операций ($p=0,0044$).

Обнаружение внутрибрюшного инфильтрата достоверно связано с послеоперационными осложнениями в виде нагноения послеоперационных ран ($p=0,0215$), а наличие внутрибрюшного абсцесса - с формированием послеоперационных кишечных свищей ($p=0,0145$). Выявленные при поступлении кишечные свищи тоже взаимосвязаны с послеоперационными осложнениями - инфицированием краев послеоперационной раны и формированием послеоперационных кишечных свищей ($p=0,0047$). При сравнении локализации кишечных свищей отмечено, что при забрюшинных свищах чаще регистрировали ремиссию БК после операции ($p=0,0402$), в то время как межкишечные свищи коррелировали с послеоперационными осложнениями ($p=0,0198$).

У пациентов с воспалительной рефрактерной формой БК отмечена высокая частота осложнений после операции на кишечнике - до 40% наблюдений, в то время как общая частота осложнений у всех оперированных больных не превышала 15%. При неэффективности консервативной терапии, являющейся показанием к операции, отмечена корреляция с ранними послеоперационными осложнениями ($p=0,0170$), чаще гнойно-септическими ($p=0,0002$) и с рецидивом БК в отдаленном периоде ($p=0,0429$). У пациентов с тяжелым рефрактерным колитом и перианальными поражениями выявлена достоверная связь с носительством постоянной стомы в катамнезе ($p=0,0075$). Тяжелая БК с индексом активности более 30 баллов на момент операции взаимосвязана с ранним рецидивом БК ($p=0,002$) и высокой потребностью в повторных операциях на кишечнике ($p=0,0125$).

Повторные операции на кишечнике проведены у половины пациентов с БК (66/133 - 50%). При оценке результатов повторных вмешательств также отмечена высокая частота осложнений у больных с воспалительным фенотипом БК (25%), в то время как общая частота осложнений у всех повторно оперированных пациентов не превышала 14%. Основным видом осложнений были гнойно-септические, из них также лидировало инфицирование и расхождение краев послеоперационной раны. Летальные исходы в раннем периоде после повторных оперативных вмешательств возникли в двух случаях - на фоне развившегося сепсиса с полиорганной недостаточностью.

После выполнения радикальных хирургических вмешательств на кишечнике проводилось морфологическое исследование удаленных участков кишки ($n=127$), при котором выявляли воспалительную инфильтрацию (94%), язвы (85%), фиброз (52%), крипт-абсцессы (44%) и эпителиоидно-клеточные гранулемы (49%). Обнаружение гранул в кишечном резектате достоверно связано с рецидивом стриктуры кишки в катамнезе ($p=0,0280$). В то же время выявление признаков фиброза в резецированном участке кишки коррелировало с ремиссией БК в катамнезе ($p<0,001$). Неблагоприятный отдаленный исход в виде носительства постоянной стомы достоверно связан с выявлением в резектате трансмуральных язв ($p=0,0186$), воспалительной инфильтрации ($p=0,0199$) и гранул ($p=0,0012$).

Детям с перианальными поражениями в половине случаев проводили повторные операции на промежности (52%), каждому четвертому пациенту выполнено три и более вмешательств (23%). Неосложненный послеоперационный период отмечен в половине наблюдений после первой операции (58%), в большинстве случаев после второго вмешательства (78%), и у трети пациентов после третьей операции (36%).

При обнаружении стриктуры прямой кишки отмечена зависимость с высокой потребностью повторных вмешательств на промежности ($p=0,0000$), достоверная связь с носительством постоянной стомы в катамнезе ($p=0,0004$) и с рецидивирующими стриктурами кишки ($p=0,0163$). Неблагоприятные отдаленные исходы регистрировали у пациентов с выявленным при РРС язвенным

поражением прямой кишки - отмечена связь с рецидивом БК ($p=0,0000$) и летальным исходом ($p=0,0028$). У пациентов, перенесших резекцию прямой кишки со стриктурой, выявлена корреляция с послеоперационными осложнениями в виде несостоятельности коло-анального анастомоза ($p=0,0000$) и с необходимостью повторного бужирования стеноза анастомоза ($p=0,0000$).

Пациентам с параректальными свищами использовали как традиционные методы хирургического лечения - иссечение свища ($n=9$), так и новые методы лечения - двухэтапное вмешательство с установкой лигатурного дренажа и сегментарной пластикой прямой кишки с низведением полнослойного лоскута ($n=26$) и изолированное лигатурное дренирование ($n=10$).

Рецидив параректального свища после иссечения свища по традиционной методике отмечен в 5 наблюдениях (55,5%), всем пациентам выполнено повторное иссечение свищевого хода, из них два ребенка перенесли более 3-х вмешательств. Отмечена достоверная зависимость традиционной методики хирургического лечения параректальных свищей с ранними рецидивами ($p=0,0000$) и, соответственно, с повторными операциями на промежности ($p=0,0000$).

Благоприятные результаты лечения перианальных свищевых поражений, в виде ремиссии БК ($p=0,0012$) и неосложненного периода после операций на промежности, достоверно связаны с выполнением двухэтапных операций по современным методикам - с лигатурным дренированием и сегментарной пластикой с низведением лоскута ($p=0,0000$). Отмечены также благоприятные исходы у пациентов, которым была проведена одноэтапная сегментарная пластика низведенным лоскутом без предварительного дренирования ($p=0,0000$). Повторная сегментарная пластика с низведением лоскута проведена лишь у 2 пациентов с рецидивом параректального свища (у одного больного возникла ретракция лоскута в раннем послеоперационном периоде и у другого пациента отмечен рецидив свища через год после операции на фоне прогрессии БК).

У пациентов со сложными параректальными свищами и активным воспалением в прямой кишке первым этапом проводилось формирование

кишечной стомы (30/62 - 48%). В каждом третьем случае наложение стомы проводили с лапароскопической ассистенцией (37%). Использование малоинвазивных лапароскопических технологий при наложении стомы достоверно связано с успешным закрытием стомы после радикальных операций на промежности ($p=0,0339$).

У пациентов с перианальной БК проводилось морфологическое исследование иссеченных параректальных свищей ($n=29$), при этом выявляли воспалительную инфильтрацию (86%), язвы (38%), обнаруживали канал с эпителиальной выстилкой (83%) и эпителиоидно-клеточные гранулемы (31%). Обнаружение язв в свищевом ходе достоверно связано с рецидивом БК ($p=0,0105$) и с носительством постоянной стомы в катамнезе ($p=0,0119$). Рецидивирующие перианальные поражения в отдаленном катамнезе взаимосвязаны с выявлением язв ($p=0,0000$), гранулем ($p=0,0153$) и признаков эпителизации свищевого канала ($p=0,0199$).

При сравнении результатов операций, выполненных лапароскопическим и открытым доступом - статистически достоверной разницы в исходах не получено ($p=0,2095$).

Проведено изучение взаимосвязи ранних результатов операций с количеством анастомозов. В подавляющем большинстве наблюдений накладывали один кишечный анастомоз во время операции (91%); несколько кишечных анастомозов (два и более) за одно вмешательство сформировали только у 5 пациентов со стриктурами и у 6 больных с межкишечными свищами (9%). Достоверно не отмечено зависимости послеоперационных осложнений с количеством наложенных кишечных анастомозов за одну операцию ($p=0,0000$).

При анализе типов кишечных анастомозов выявлено, что в каждом втором наблюдении накладывали ручной прямой анастомоз «конец-В-конец» (63%), в трети случаев - «бок-В-бок» линейным сшивающим аппаратом (25%), остальные конфигурации анастомозов применяли редко. Имеется достоверная связь отсутствия осложнений после операций на кишечнике с использованием

аппаратного анастомоза "бок-В-бок" ($p=0,0046$) и с наложением анастомоза циркулярным сшивающим аппаратом ($p=0,0085$).

Поздние осложнения хирургических вмешательств на кишечнике у подавляющего большинства пациентов были обусловлены прогрессией болезни Крона (13/133 - 10%) и включали эндоскопический рецидив заболевания, формирование кишечных свищей и стриктур кишки в другом отделе ЖКТ, а также возникновение рецидивирующих кишечных кровотечений.

Для оценки результатов в отсроченном катамнезе провели анализ медицинской документации и сбор информации у пациентов, в том числе достигших совершеннолетия. Средний срок катамнеза был от 2 до 6 лет ($Me - 3$ года), максимальный интервал наблюдения - 24 года после последней операции. Оценить результаты катамнеза удалось у большинства пациентов (86%). Длительная ремиссия БК после хирургического лечения отмечена в 67% случаев. На момент проведения анализа катамнестических данных во взрослую сеть перешли - после достижения 18-летнего возраста - 64% пациентов (101 из 159 выживших). По результатам исследования примерно с одинаковой частотой выявлены: прогрессия БК в катамнезе (8,5%), носительство постоянной стомы при тяжелом поражении толстой кишки и/или промежности (8%), рецидив перианальных поражений (7%); проведение повторных операций на кишечнике и/или промежности после перехода во взрослую сеть (9%).

Из 5 летальных исходов в двух наблюдениях был верифицирован первичный иммунодефицит (ХІАР-синдром и гипер-IgM-синдром) и еще в двух случаях (у мальчиков с дебютом БК в грудном возрасте) первичный иммунодефицит был заподозрен, но генетическое исследование (экзомное секвенирование генома) не проведено. У всех умерших пациентов начало заболевания было в очень раннем возрасте - менее 6 лет. Летальный исход в отдаленном периоде после хирургических вмешательств отмечен в трех случаях: два пациента умерли на фоне прогрессии БК и сепсиса с полиорганной недостаточностью (один из них после достижения совершеннолетия), и один ребенок - с циррозом печени и печеночной недостаточностью.

Таким образом, на основании изучения результатов исследования выявлены различные факторы (фенотип, локализация и распространенность поражения, возраст дебюта, активность заболевания и выбор оперативной методики) достоверно влияющие на ранние и поздние результаты хирургического лечения детей и подростков с осложненной БК.

При статистическом анализе результатов клинического исследования проведена проверка на коллинеарность достоверных предикторов, влияющих на исходы хирургического лечения детей с осложненной БК, с целью выявления независимых факторов риска, учитывая, что у пациентов может иметь место интегральное (совместное) воздействие тех или иных параметров на течение заболевания в периоперационном периоде.

При проведении анализа факторов риска осложненного послеоперационного периода выявлены следующие независимые предикторы: пенетрирующий со стриктурами тип БК ($p=0,0047$), внекишечные проявления в виде рецидивирующих инфекций ($p=0,0105$), выявленные при предоперационном обследовании кишечные свищи ($p=0,0047$) и фиброз в биоптате слизистой кишечника ($p=0,0093$).

Проверка на коллинеарность факторов, связанных с неблагоприятными отдаленными исходами показала такие независимые признаки, как ранний дебют БК (возраст менее 10 лет) ($p=0,0459$), локализация поражения в виде илеоколита ($p=0,0070$), протяженное поражение толстой кишки ($p=0,0429$), сочетание поражения с верхними отделами ЖКТ ($p=0,0172$), перианальные проявления БК ($p=0,0013$), наличие внутрибрюшного инфильтрата ($p=0,0215$), высокая активность БК с выраженной гипоальбуминемией ($p=0,0010$) и задержкой физического развития (дефицитом массы тела) ($p=0,0474$), неэффективность консервативной терапии, являющаяся показанием к операции ($p=0,0170$), а также обнаружение гранул в кишечном резектате ($p=0,0280$).

Проведен анализ на коллинеарность факторов, достоверно связанных с неосложненным послеоперационным периодом, к ним отнесены:

стриктурирующий тип БК ($p=0,0000$), локализованное поражение кишечника ($p=0,0009$) и клиническая симптоматика в виде кишечной непроходимости ($p=0,0104$). При проверке на коллинеарность факторов, влияющих на стойкую ремиссию БК в отдаленном периоде, отмечены такие независимые предикторы, как БК средней активности с умеренной гипоальбуминемией ($p=0,0216$) и выбор сегментарной пластики у пациентов со сложными параректальными свищами ($p=0,0159$).

Таким образом, определены независимые предикторы различных исходов хирургических вмешательств и выявлена убедительная достоверная взаимосвязь с разнообразными вариантами поражения кишечника и перианальной области у детей с БК, с активностью заболевания, перенесенными операциями и с особенностями хирургического подхода.

В нашей работе проведен анализ возможной взаимосвязи различных видов консервативной специфической терапии, которую получали пациенты с БК до и после операции, с исходами вмешательств. Кроме того, изучены результаты внедрения программы ускоренного восстановления после операции (ПУВ).

Перед операцией специфическую терапию БК проводили большинству пациентов (91%): иммуносупрессивную терапию тиюпуринами или метотрексатом (58%), антицитокиновую терапию анти-ФНО-препаратами (38%) и гормональную терапию кортикостероидами (29%). Часть пациентов ($n=11$) находились на лечении в т.н. "добиологическую эру" (до официального разрешения применения анти-ФНО-терапии у детей в 2004г), им проводилась терапия лишь стероидными гормонами и иммуносупрессорами.

Проведение гормональной терапии в периоперационном периоде достоверно связано с повторными операциями на кишечнике ($p=0,0125$), с гнойно-септическими осложнениями после повторных операций на кишечнике ($p=0,0105$), а также с рецидивом БК после повторных операций ($p=0,0038$), включая рецидивы параректальных свищей ($p=0,0379$). Предоперационное лечение препаратами анти-ФНО связано с неосложненным периодом после

операций на кишечнике ($p=0,0430$), но имеет корреляцию с осложнениями после операций на промежности ($p=0,0314$). Лечение тиопуринами (Азатиоприном) не повышает риск хирургических осложнений ($p=0,0252$). Неэффективность гормональной терапии достоверно связана с повторными операциями на кишечнике ($p=0,0478$). Неэффективность биологической терапии до операции имеет связь с рецидивом БК в катамнезе ($p=0,0340$). У пациентов, лечившихся в "добиологическую эру" стероидными гормонами отмечена достоверная связь с летальным исходом ($p=0,0021$) и корреляция с отсутствием ремиссии БК ($p<0,05$).

После хирургического вмешательства специфическую терапию БК проводили практически во всех случаях (99%), пациентам назначали противорецидивную терапию иммуносупрессорами (69%) или препаратами анти-ФНО (56%), либо продолжали гормональную терапию (28%). Наиболее редким вариантом специфической терапии была трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), которую проводили пациентам с моногенной формой БК (2%).

У пациентов с осложненными формами БК оперированных в плановом порядке использовали стратегию ускоренного восстановления после операции (73%), в подавляющем большинстве это были дети со стриктурирующим фенотипом (88%) и с БК пенетрирующей со стриктурами (89%). Наиболее часто использовали такие элементы ПУВ, как полная информированность пациентов и их родителей о хирургической тактике лечения заболевания (92%), активизация детей в ранние сроки после операции (82%) и ранняя энтеральная нагрузка в первые сутки после вмешательства (72%), применение малоинвазивных методик (39%) и отказ от рутинной постановки дренажей (35%).

При проведении анализа использования ПУВ выявлена достоверная связь с неосложненным послеоперационным периодом при внедрении таких элементов Программы, как ранняя активизация пациента ($p=0,0000$), отказ от рутинного использования дренажей ($p=0,0069$), раннее начало энтеральной нагрузки ($p=0,0000$), информированность пациента и родителей в предоперационном

периоде ($p=0,0000$) и использование малоинвазивных хирургических методик ($p=0,0045$).

Следовательно, на основании анализа результатов исследования выявлена корреляция гормональной терапии с неблагоприятными исходами и доказана безопасность применения оптимизированной тактики в периоперационном периоде у детей и подростков с БК.

С учетом результатов клинического исследования проведены клинко-патогенетические параллели и сравнительный анализ факторов, достоверно влияющих на исходы хирургического лечения детей с БК, что позволило нам разделить предикторы на постоянные и переменные, в зависимости от возможности изменения их параметров.

Постоянные факторы являются неизменными и зависят от варианта БК - это возраст дебюта заболевания, фенотип и локализация БК, а также наличие кишечных или перианальных осложнений.

Переменные факторы нестабильны, к ним отнесены различные клинко-лабораторные признаки (их наличие или отсутствие на этапах лечения - во время индукции терапии БК или в предоперационном периоде), а также виды медикаментозного и оперативного лечения, которые можно менять при выборе планируемой лечебной тактики у пациентов с БК.

К предикторам неблагоприятных исходов лечения, управляемых консервативными мероприятиями, мы отнесли высокий индекс активности БК, задержку физического развития, выраженную лабораторную активность заболевания (тяжелую анемию и гипоальбуминемию) и неэффективность проводимой консервативной терапии. При выявлении у пациента этих факторов риска необходимо оптимизировать специфическую терапию, провести коррекцию нутритивного статуса и гомеостаза, т.к. проведение планового оперативного вмешательства в условиях низкой активности БК уменьшает риск возможных послеоперационных осложнений. Кроме того, важно создать максимально длинный интервал ожидания операции. Следует отметить, что при проведении анализа "сроков ожидания плановой операции" - от момента выявления

кишечного осложнения БК до момента радикального оперативного вмешательства - статистически достоверной зависимости длительного временного интервала ожидания операции с неблагоприятными исходами не выявлено ($p > 0,05$).

При наличии предикторов благоприятных исходов лечения (это терапия иммуносупрессорами и средняя активность БК с умеренной гипоальбуминемией, а также планируемый объем операции в виде илеоцекальной резекции или сегментарной пластики низведенным лоскутом) можно сделать заключение о возможности проведения хирургического лечения в ближайшее время с минимальным риском послеоперационных осложнений.

В случаях неотложных состояний и необходимости проведения безотлагательной операции, следует использовать дифференцированную хирургическую тактику, с учетом возможных неблагоприятных исходов и пониманием высокого риска послеоперационных осложнений.

К переменным факторам, которыми можно управлять изменяя тактику хирургического подхода, мы отнесли выбор этапных операций и манипуляций (дренирование параректальных свищей и внутрибрюшных абсцессов, наложение превентивной стомы), использование малоинвазивных технологий (включая лапароскопический доступ и применение сшивающих аппаратов), внедрение программы ускоренного восстановления после операций, отказ от некоторых традиционных методов лечения (иссечение параректальных свищей), а также осторожный подход и тщательное определение целесообразности оперативного лечения при планируемой операции в объеме колэктомии или резекции прямой кишки (делая выбор в пользу операции лишь при неэффективности всего спектра консервативной терапии и используя органосохраняющие методики).

На основании анализа результатов клинического исследования, изучения особенностей БК в детском возрасте, проведения клинко-патогенетических параллелей с постоянными и переменными предикторами, разработаны алгоритмы дифференцированной лечебной стратегии в периоперационный период при разных вариантах заболевания. Проведена стратификация предикторов

исходов хирургического лечения на две группы: группу низкого риска - когда у пациента выявлены факторы, связанные лишь с удовлетворительными результатами, и группу высокого риска - при обнаружении признаков взаимосвязанных с неблагоприятными исходами.

Алгоритм выбора лечебной тактики до операции у пациентов с осложненными формами БК ориентирован на низкий и высокий риск неблагоприятных исходов в раннем послеоперационном периоде. Важное значение уделяется предполагаемому объему вмешательства и определению оптимальных сроков проведения операции. При выявлении предикторов низкого риска послеоперационных осложнений проведение оперативного вмешательства (в т.ч. наложение первичного кишечного анастомоза) в ближайшие сроки является безопасным. Кроме того, возможно раннее назначение биологической терапии (до и после операции) и использование ПУВ в периоперационном периоде с минимальным риском развития осложнений. При наличии переменных предикторов риска неблагоприятных исходов БК важными элементами в алгоритме являются оптимизация консервативной терапии, обеспечение максимально длительного "интервала ожидания" оперативного вмешательства и выбор щадящих и этапных хирургических методик.

В алгоритме лечебной тактики после операции у детей с БК пристальное внимание уделяется выбору объема противорецидивной консервативной терапии, соблюдению декретированных сроков контрольного обследования для возможной оптимизации лечения - с учетом низкого или высокого риска неблагоприятных исходов. Наиболее важной задачей в лечении пациентов с БК после операции является контроль над возможной прогрессией заболевания, особенно при планировании этапных хирургических вмешательств. С этой целью в алгоритме представлены разработанные сроки и виды клинико-лабораторных исследований, где в качестве основного неинвазивного маркера активности БК использовано определение уровня фекального кальпротектина. Так например, после резекции кишки контрольное эндоскопическое обследование с досмотром зоны анастомоза (в случае ее досягаемости) проводят в сроки 9-12 месяцев - при отсутствии

лабораторной активности заболевания, либо через 3-6 месяцев - при появлении лабораторных признаков активности БК.

Алгоритмы дифференцированной тактики у пациентов с перианальной БК (с свищевой и бессвищевой формами) включают определение очередности визуализирующих методов исследования после клинического осмотра больного. Так, при отсутствии свищей и воспалительных инфильтратов в перианальной области первоначально проводят эндоскопическое исследование толстой кишки, которое можно сочетать с осмотром и ревизией промежности под наркозом. И напротив, при наличии параректальных абсцессов и полостей, первым этапом выполняют осмотр промежности под АМН с установкой временного дренажа (для экстренной санации очага инфекции), вторым этапом проводят инструментальные исследования для выявления анатомо-топографического расположения параректальных затеков (УЗИ, МРТ малого таза, эндоскопическое исследование) и, следующим этапом, выполняют лигатурное дренирование параректальных ходов.

Свищевая перианальная БК представляет собой сложный вариант заболевания, требующий назначения специфической терапии в максимальном объеме и проведения регулярных контрольных обследований на этапах лечения. В алгоритме представлены тактические хирургические шаги, с оценкой состояния слизистой оболочки дистальных отделов толстой кишки (по результатам РРС с биопсией слизистой) и визуализации анального канала и параректальных тканей (по результатам УЗИ и МРТ) с оценкой динамики воспалительного процесса в области свищевого хода, а также для позиционирования лигатурных дренажей

У пациентов с поражениями анального канала и дистальной трети прямой кишки в виде воспалительных стенозов или рубцовых стриктур в алгоритме учтен высокий риск неблагоприятных исходов - связанных как с основным заболеванием (прогрессия и рецидив БК, сохраняющиеся перианальные поражения), так и с возможной операционной травмой сфинктерного аппарата.

Кроме вышеизложенных алгоритмов дифференцированной лечебной тактики для повседневной работы врачей-гастроэнтерологов и детских хирургов

разработан специализированный упрощенный "чек-лист" (включающий независимые факторы, постоянные и переменные предикторы) с возможностью оценки достоверного экспресс-прогноза возможного исхода хирургического лечения пациента с БК на данном этапе лечения.

Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлены особенности течения осложненных форм болезни Крона в детском возрасте и характеристики разных фенотипических вариантов заболевания, установлены достоверные факторы риска, влияющие на неблагоприятные исходы хирургических вмешательств, доказано превосходство новых малоинвазивных и сфинктеросохраняющих методик, по сравнению с традиционными подходами. Созданы алгоритмы дифференцированной лечебной тактики в периоперационном периоде с учетом клинико-патогенетических особенностей заболевания, что позволяет улучшить результаты хирургического лечения детей и подростков с болезнью Крона.

ВЫВОДЫ

1. К факторам определяющим тяжесть и неблагоприятный прогноз при осложненном течении болезни Крона у детей относятся: пенетрирующий фенотип, протяженное поражение кишечника, поражение верхних отделов ЖКТ (12%), перианальные свищевые поражения (67%), высокий индекс активности болезни Крона (48%), рефрактерность к терапии, задержка физического развития (задержка роста - 57%, дефицит массы тела - 72%), а также выявление эпителиоидно-клеточной гранулемы (15%) и признаков фиброза подслизистого слоя (7%) при морфологическом исследовании биоптатов.

2. Показаниями к плановому хирургическому лечению детей и подростков с болезнью Крона являются кишечные осложнения (стриктуры кишечника с рецидивирующей частичной кишечной непроходимостью и внутрибрюшным инфильтратом, наличие кишечных свищей), сложные перианальные поражения (параректальные свищи и аноректальные стриктуры) и рефрактерность к медикаментозной терапии с задержкой физического развития. Экстренные оперативные вмешательства у пациентов с болезнью Крона выполняют при некупируемой кишечной непроходимости, продолжающемся кишечном кровотечении, внутрибрюшном абсцессе и перфорации кишечника в свободную брюшную полость.

3. Неблагоприятные исходы оперативных вмешательств чаще связаны с высокой активностью болезни Крона ($p=0,002$), рефрактерностью к консервативной терапии ($p=0,0170$) и проведением операции в объеме колэктомии ($p=0,0481$). У пациентов с перианальными поражениями неудовлетворительные результаты хирургического лечения отмечены при выполнении резекции прямой кишки со стриктурой ($p=0,0003$) и при иссечении параректальных свищей с использованием традиционных методик ($p=0,0000$).

4. Благоприятные результаты лечения перианальных свищевых поражений достоверно связаны с проведением этапных операций - выполнением при поступлении пациента лигатурного дренирования свищей ($p=0,0012$) и

радикальным вмешательством (сегментарной пластики с низведением полнослойного лоскута) в отсроченном периоде ($p=0,0000$). При локальных стриктурах выполнение илеоцекальной резекции связано с неосложненным послеоперационным периодом ($p=0,0000$) и со стойкой ремиссией болезни Крона в катамнезе ($p=0,0404$). Не выявлено достоверной связи разных вариантов оперативного доступа (открытый или лапароскопический) с исходами вмешательств ($p>0,05$). Отмечено, что использование аппаратного анастомоза не влияет на частоту осложнений ($p=0,0046$), как и количество наложенных кишечных анастомозов за одну операцию ($p=0,0000$).

5. Применение кортикостероидов в периоперационном периоде повышает риск как ранних послеоперационных гнойно-септических осложнений ($p=0,0105$), так и отдаленных неблагоприятных исходов в виде повторных вмешательств на кишечнике ($p=0,0125$) и рецидива заболевания ($p=0,0038$). Предоперационное лечение препаратами анти-ФНО снижает риск осложнений после операций на кишечнике ($p=0,0430$), но повышает его при операциях на промежности ($p=0,0314$). Лечение тиопуринами не повышает риск ранних хирургических осложнений ($p=0,0252$). Программа ускоренного восстановления после плановых операций у детей с болезнью Крона безопасна и эффективна ($p=0,0000$).

6. Выявлены основные предикторы неблагоприятных исходов хирургического лечения: ранняя манифестация болезни ($p=0,0459$), рефрактерность к терапии ($p=0,0429$), фенотип пенетрирующий со стриктурами ($p=0,0047$), распространенное поражение в форме илеоколита ($p=0,0070$) либо протяженной стриктуры толстой кишки ($p=0,0429$), сочетанное поражение верхних отделов ЖКТ ($p=0,0172$), наличие перианальных проявлений в дебюте заболевания ($p=0,0013$), внекишечные проявления заболевания в виде рецидивирующих инфекций ($p=0,0105$), морфологические признаки фиброза в подслизистом слое биоптата ($p<0,001$) или эпителиоидных гранулем в резектате ($p=0,0280$), а также высокая активность болезни Крона с выраженной гипоальбуминемией ($p=0,0228$) и задержкой физического развития ($p=0,0474$).

7. Независимыми предикторами удовлетворительных исходов хирургического лечения являются стриктурирующий фенотип болезни Крона ($p=0,0000$) с клинической симптоматикой в виде кишечной непроходимости ($p=0,0391$), локализованное поражение кишечника ($p=0,0009$), средняя тяжесть заболевания с умеренной гипоальбуминемией ($p=0,0216$), а также использование методики сегментарной пластики низведенным лоскутом прямой кишки при параректальных свищах ($p=0,0159$).

8. Дифференцированная лечебная тактика у детей с осложненными формами болезни Крона с учетом постоянных и переменных факторов, влияющих на исходы хирургического лечения, позволяет выбирать оптимальные сроки и объем хирургического вмешательства. Разработанные алгоритмы со стратификацией на высокий и низкий риск неудовлетворительных исходов хирургических вмешательств имеют стратегическое значение для выбора лечебной тактики и определения прогноза в пред- и послеоперационном периоде, что позволяет улучшить результаты лечения детей и подростков с болезнью Крона.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с очень ранним дебютом болезни Крона рекомендуется проведение генетического исследования с целью исключения первичных иммунодефицитов.

2. У детей и подростков с перианальной болезнью Крона рекомендуется использовать разработанную классификацию перианальных поражений, которая учитывает особенности детского возраста и является основой алгоритма лечебной стратегии.

3. У пациентов со свищевой формой перианальных поражений первым этапом рекомендуется проведение осмотра и ревизии промежности под наркозом, с лигатурным дренированием параректальных свищей.

4. При наличии сложных параректальных свищей в сочетании с язвенным поражением дистального отдела толстой кишки, а также у пациентов с рефрактерным колитом (включая детей с моногенными кроноподобными иммунодефицитами) рекомендовано формирование временной илеостомы.

5. Выполнение радикального хирургического вмешательства (в объеме сегментарной пластики с низведением полнослойного лоскута прямой кишки) у пациентов со сложными параректальными свищами рекомендуется проводить при достижении эндоскопической ремиссии болезни Крона в прямой кишке и вне обострения парапроктита (при отсутствии гнойного отделяемого из свищевого хода).

6. Рекомендуется оценивать предикторы риска неблагоприятных результатов операций у детей с осложненными формами болезни Крона, используя разработанные алгоритмы и чек-листы для экспресс-прогноза, определяя индивидуальную тактику с обоснованием объема лечения и сроков операции.

7. У пациентов с осложненными формами болезни Крона при наличии переменных факторов высокого риска неблагоприятных исходов хирургического лечения (высокий PCDAI, тяжелая анемия и гипоальбуминемия,

железодефицитное состояние), рекомендуется оптимизировать специфическую терапию основного заболевания, провести коррекцию нутритивного статуса и выявленных патологических изменений гомеостаза, а также создать максимально длительный интервал до операции.

8. При необходимости проведения экстренной или срочной операции у пациентов с осложненными формами болезни Крона рекомендуется выбирать малотравматичные и органосохраняющие методики, например, накладывать разгрузочную илеостому проксимальнее пораженного участка либо выполнять резекцию кишки с наложением превентивной кишечной стомы.

9. У пациентов с осложненными формами болезни Крона при наличии факторов благоприятных исходов лечения (стриктурирующий фенотип заболевания, локализованное поражение в виде терминального илеита, умеренная гипоальбуминемия) рекомендуется проведение планового оперативного вмешательства с наложением первичного кишечного анастомоза, а также использование элементов программы ускоренного восстановления после операции.

10. Всем пациентам с болезнью Крона после операции рекомендуется регулярно проходить контрольные обследования в декретированные сроки для оценки отдаленных исходов и выявления признаков прогрессирования заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 5-АСК - 5-аминосалициловая кислота
- 6-МП – 6-меркаптопурин
- 95%ДИ – доверительный интервал
- OR – odds ratio (отношение шансов)
- PCDAI - Pediatric Crohn's Disease Activity Index, Педиатрический Индекс активности болезни Крона
- АЗА – азатиоприн
- АМН - аппаратно-масочный наркоз
- БК - болезнь Крона
- ВЗК - воспалительные заболевания кишечника
- ВО ЖКТ - верхние отделы желудочно-кишечного тракта
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИКС - илеоколоноскопия
- ИМТ - индекс массы тела
- КСГ – кортикостероидные гормоны
- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МРЭ - магнитно-резонансная энтерография
- ПУВ - программа ускоренного восстановления после операции
- РРС - ректороманоскопия
- СОЭ - скорость оседания эритроцитов
- СРБ - С-реактивный белок
- ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФК - фекальный кальпротектин
- ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа
- ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер. Пер. с нем. А.А. Шептулина. - Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2001. - 527 с.
2. Алиева, Э.И. Болезнь Крона у детей / Э.И. Алиева, В.Г. Румянцев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2001. - Т. 80. - № 6. - С. 75-79.
3. Алиева, Э.И. Хирургические маски болезни Крона у детей / Э.И. Алиева // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2012. - Т. 2. - № 2. - С. 78-84.
4. Алиева, Э.И. Абдоминальный болевой синдром при болезни Крона у детей (клинические случаи) / Э.И. Алиева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2014. - № 1 (101). - С. 107-109.
5. Алиева, Э.И. Применение биологической терапии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (клинические случаи) / Э.И. Алиева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2014. - №1 (101). - С. 110-112.
6. Анушенко, А.О. Роль гепсидина в развитии анемии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А.О. Анушенко, О.Б. Гордеева, А.С. Потапов [и др.] // Российский педиатрический журнал. - 2015. - № 18 (3). - С. 14-20.
7. Ахриева, Х.М. Классификация и морфологическая диагностика язвенного колита и болезни Крона / Х.М. Ахриева, А.С. Тертычный, И.В. Маев [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. - 2017. - № 3. - С. 4-15.
8. Ахриева, Х.М. Особенности гранулематозного воспаления при болезни Крона / Х.М. Ахриева, О.В. Зайратьянц, А.С. Тертычный // Журнал анатомии и гистопатологии. - 2017. - Т. 6. - № 2. - С. 101-107.
9. Ачкасов, С.И. Результаты внедрения программы ускоренного восстановления в колопроктологии / С.И. Ачкасов, Е.С. Суровегин, О.И. Сушков [и др.] // Колопроктология. - 2018. - № 2 (64). - С. 32-38.

10. Ашкинази, В.И. Растворимые молекулы адгезии в патогенезе болезни Крона у детей / В.И. Ашкинази, И.В. Маянская, Н.И. Толкачева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2014. - Т. 93. - № 6. - С. 31-35.
11. Баранов, А.А. Современные технологии диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у детей / А.А. Баранов, А.С. Потапов, Е.Г. Цимбалова // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2011. - № 6. - С. 36-41.
12. Барышников, Е.Н. Гангренозная пиодермия при болезни Крона / Е.Н. Барышников, К.П. Нейман // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2008. - № 5. - С. 92-94.
13. Башнина, Е.Б. Болезнь Крона у ребенка с врожденной соматотропной недостаточностью / Е.Б. Башнина, О.С. Берсенева, О.С. Корытко [и др.] // Проблемы эндокринологии. - 2017. - № 3 (63). - С. 179-181.
14. Белоусова, Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона / Е.А. Белоусова // Фарматека. - 2009. - № 13. - С. 38-44.
15. Белоусова, Е.А. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. / Е.А. Белоусова, Д.И. Абдулганиева, О.П. Алексеева [и др.] // Альманах клинической медицины. - 2018. - № 46 (5). - С. 445–63.
16. Варданян, А.В. Лапароскопическая илеостомия при болезни Крона / А.В. Варданян, В.Н. Кашников, К.В. Болихов [и др.] // Колопроктология. - 2011. - №3 (37). - С. 20-23.
17. Варданян, А.В. Стриктуропластика в качестве органосохраняющей методики у пациентов с болезнью Крона тонкой кишки (клинический случай) / А.В. Варданян, М.Х. Тобоева, И.В. Зароднюк [и др.] // Колопроктология. - 2019. - Т. 18. - № 3 (69). - С. 77-83.
18. Венедиктова, М.М. Клинические примеры антицитокиновой терапии у детей с болезнью Крона / М.М. Венедиктова, Е.Г. Цимбалова, А.С. Потапов // Вопросы современной педиатрии. - 2011. - Т. 10. - № 5. - С. 74-80.

19. Водилова, О.В. Особенности течения болезни Крона в детском возрасте / О.В. Водилова, Л.Н. Мазанкова, И.Л. Халиф // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2003. - Т. 11. - № 6. - С. 69-73.
20. Водилова, О.В. Возрастные особенности клинических проявлений болезни Крона у детей / О.В. Водилова, И.С. Курохтина, С.В. Лебедева [и др.] // Детская гастроэнтерология и нутрициология. Русский Медицинский журнал. - 2005. - Т. 13. - № 3. - С. 173-179.
21. Волосников, Д.К. Воспалительные заболевания кишечника у детей Челябинской области / Д.К. Волосников, А.В. Сабирова, Ю.Е. Калатина [и др.] // Педиатрический вестник Южного Урала. - 2016. - № 2. - С. 24-26.
22. Воробьев, Г.И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. Под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа - Москва: Миклош, 2008. - 400с.
23. Воробьев, Г.И. Место лапароскопической илеостомии в лечении болезни Крона толстой кишки (обзор литературы) / Г.И. Воробьев, К.В. Болихов, А.В. Варданян // Колопроктология. - 2009. - № 3 (29). - С. 52-58.
24. Воробьев, Г.И. Антицитокиновая терапия воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы) / Г.И. Воробьев, И.Л. Халиф, П.А. Макаrchук [и др.] // Колопроктология. - 2010. - № 3 (31). - С. 42-48.
25. Воронежский, А.Н. Энтероскопия при болезни Крона у детей с последовательным применением растворимой и эндовидеокапсул / А.Н. Воронежский // Новости хирургии. - 2017. - Т. 25 (1). - С. 99-105.
26. Габруская, Т.В. Новые возможности в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей / Т.В. Габруская, Н.Б. Уланова // Педиатр. - 2012. - Т. 3. - № 4. - С. 92-95.
27. Габруская, Т.В. Клинический пример эффективности мультидисциплинарного подхода при ведении пациента с болезнью Крона с перианальным поражением / Т.В. Габруская, Н.Б. Уланова, Д.В. Филиппов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2016. - № 15 (4). - С. 396-400.

28. Ганич, Е.Г. Зачем нужен процесс перехода ребенка с воспалительным заболеванием кишечника во взрослую сеть // Е.Г. Ганич, О.Б. Щукина, Т.В. Габруская [и др.] // Доктор Ру. Гастроэнтерология. - 2017. - № 12 (141). - С. 36-40.
29. Головенко, А.О. Профилактика послеоперационных рецидивов болезни Крона (обзор литературы) / А.О. Головенко, И.Л. Халиф, О.В. Головенко // Колопроктология. - 2012. - № 4 (42). - С. 40-48.
30. Голышева, С.В. О Качестве жизни больных язвенным колитом и болезнью Крона после хирургического лечения / С.В. Голышева, П.С. Ветшев, Г.А. Григорьева // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2013. - Т. 8. - № 2. - С. 97-101.
31. Горелов, А.В. Особенности терапии болезни Крона осложненного течения у девочки 17 лет / А.В. Горелов, Е.А. Яблокова, Е.В. Борисова [и др.] // Доктор Ру. Педиатрия. - 2016. - № 6 (123). - С. 28-31.
32. Горохова, В.Г. Фекальный кальпротектин и микробиота кишечника / В.Г. Горохова, Э.Э. Кузнецова, Е.Ю. Чашкова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2016. - Т. 1. - № 4 (110). - С. 145-149.
33. Григорьев, Е.Г. Многоэтапное хирургическое лечение пациента с осложненной формой болезни Крона (клиническое наблюдение) / Е.Г. Григорьев, Е.Ю. Чашкова, В.И. Капорский [и др.] // Колопроктология. - 2014. - № 1 (47). - С. 37-41.
34. Григорьева, Г.А. Об опыте сохранения ремиссии при воспалительных заболеваниях кишечника / Г.А. Григорьева, Л.В. Полякова, И.В. Голышева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2011. - № 9. - С. 132-135.
35. Губонина, И.В. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: подходы к диагностике, лечению и профилактике / И.В. Губонина, О.Б. Щукина, Н.И. Стуклов [и др.] // Альманах клинической медицины. - 2019. - № 47 (8). - С. 721-32.
36. Данилов, М.А. Непроходимость кишечника - последствие капсульной эндоскопии у пациента с болезнью Крона (клинический случай) / М.А. Данилов,

А.О. Атрощенко, С.М. Чудных [и др.] // Гастроэнтерология. - 2016. - № 1 (118). - С. 54-58.

37. Данилов, М.А. VAAFT (Video-assisted anal fistula treatment) в лечении перианальных проявления болезни Крона (литературный обзор) / М.А. Данилов, С.В. Поздняков, А.О. Атрощенко [и др.] // Московский хирургический журнал. - 2019. – № 1 (65). - С. 40-45.

38. Дарвин, В.В. Внедрение программы ускоренного выздоровления (FAST-TRACK) при реконструктивно-восстановительных операциях у стомированных больных / В.В. Дарвин, А.Я. Ильканич, Ю.С. Воронин // Колопроктология. - 2020. - Т. 19. - № 1 (71). - С. 67-72.

39. Денисова, М.Ф. Клинические особенности и эффективность патогенетической терапии болезни Крона у детей / М.Ф. Денисова, Н.В. Чернега, Н.Н. Музыка [и др.] // Современная педиатрия. - 2013. - № 1 (49). - С. 90-95.

40. Дорошенко, К.В. Диагностика болезни Крона в детском возрасте / К.В. Дорошенко, И.С. Цупик, Н.И. Марухно // Тихоокеанский медицинский журнал - 2016. - № 4 (66). - С. 70-72.

41. Дублина, Е.С. Ферментные препараты в комплексной терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей / Е.С. Дублина, А.С. Потапов, С.И. Полякова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2004. - Т. 3 - № 2. - С. 60-64.

42. Дуброва, С.Э. Возможности лучевых методов в диагностике воспалительных заболеваний кишечника / С.Э. Дуброва, Г.А. Сташук // Альманах клинической медицины. - 2016. - № 44 (6). - С. 757-769.

43. Запруднов, А.М. Современные особенности подростковой гастроэнтерологии / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2011. - Т. 90. - № 2. - С. 6-13.

44. Затевахин, И.И. Клинические рекомендации по внедрению программы ускоренного выздоровления пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке / И.И. Затевахин, И.Н. Пасечник, С.И. Ачкасов

[и др.] // Доктор. Ру. Анестезиология и реаниматология. Мед. реабилитация. - 2016. - № 12 (129). - Часть I. - С. 8–21.

45. Златкина, А.Р. Эпидемиологические аспекты воспалительных заболеваний кишечника в Московской области / А.Р. Златкина, Е.А. Белоусова, И.В. Никулина // Альманах клинической медицины. - 1999. - № 2. - С. 41-50.

46. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект) / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шелыгин, Д.И. Абдулганиева [и др.] // Колопроктология. - 2020. - № 19 (2). - С. 8-38.

47. Ионов, А.Л. Показания к оперативному вмешательству у детей при воспалительных заболеваниях толстой кишки / А.Л. Ионов, О.В. Щербакова, В.А. Лука [и др.] // Колопроктология. - 2006. - № 4 (18). - С. 48-49.

48. Ипатова, М.Г. Дисрегуляция иммунного ответа на индигенную микрофлору у детей и подростков с воспалительными заболеваниями кишечника / М.Г. Ипатова, П.В. Шумилов, Ю.Г. Мухина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2010. - Т. 89. - № 2. - С. 45-49.

49. Кавтарашвили, С.М. Случай болезни Крона у ребенка с очаговым туберкулезом легких / С.М. Кавтарашвили, С.Н. Борзакова, Л.А. Харитонова [и др.] // Архивъ внутренней медицины. - 2016. - № 2 (28). - С. 70-77.

50. Киценко, Ю.Е. Хирургическое лечение свищевой формы болезни Крона с пластикой передней брюшной стенки (клиническое наблюдение) / Ю.Е. Киценко, О.С. Шифрин, П.В. Царьков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2017. - № 27 (3). - С. 93-100.

51. Князев, О.В. Эффективность и безопасность применения мезенхимальных стромальных клеток костного мозга у больных с рефрактерными формами болезни Крона / О.В. Князев, А.И. Парфенов, П.Л. Щербаков [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. - 2013. - Т. 8. - № 1. - С. 76-84.

52. Комракова, С.А. Болезнь Крона у детей: опыт проведения антицитокиновой терапии / С.А. Комракова, Е.П. Ситникова, Т.Г. Пухова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2017. - Т. 96. - № 4. - С. 224-228.

53. Кондратенко, И.В. Первичные иммунодефициты / И.В. Кондратенко // Медицинская иммунология. - 2005. - Т. 7. - № 5-6. - С. 467-476.
54. Корниенко, Е.А. Возможности системных и топических стероидов в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей / Е.А. Корниенко // Лечащий врач. - 2010. - № 4. - С. 20-25.
55. Корниенко, Е.А. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом / Е.А. Корниенко, А.Н. Крупина, Т.В. Габруская [и др.] // Альманах клинической медицины. - 2016. - № 44 (6). - С. 719-733.
56. Корниенко, Е.А. Состояние иммунного ответа при болезни Крона у детей раннего возраста / Е.А. Корниенко, А.Н. Крупина, Н.М. Калинина [и др.] // Гастроэнтерология. Санкт-Петербург. - 2017. - № 1. - С. 84-85.
57. Корниенко, Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей / Е.А. Корниенко - Москва: Прима Принт. - 2019. - 228 с.: ил.
58. Корниенко, Е.А. Проект рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей / Е.А. Корниенко, А.И. Хавкин, Е.Н. Федулова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2019. - № 11 (171). - С. 100-134.
59. Костарев, И.В. Лечение свищей прямой кишки перемещенным лоскутом: устаревший подход или современный метод? (систематический обзор литературы) / И.В. Костарев, Ю.А. Шельгин, А.Ю. Титов // Колопроктология. - 2016. - № 1 (55). - С. 6-15.
60. Кузьминов, А.М. Результаты хирургического лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки путем низведения полнослойного сегмента стенки прямой кишки в анальный канал / А.М. Кузьминов, А.С. Бородкин, М.В. Волков [и др.] // Колопроктология. - 2004. - № 4 (10) - С. 8-13.
61. Кузьминов, А.М. Возможности применения биоматериалов в лечении свищей прямой кишки (обзор литературы) / А.М. Кузьминов, С.А. Фролов, Д.В. Вышегородцев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2016. - № 3. - С. 81-86.

62. Левченко, С.В. Лучевая диагностика болезни Крона / С.В. Левченко, Н.Г. Самсонова, Н.В. Орлова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2014. - № 107 (7). - С. 38-44.
63. Лозовик, С.К. Особенности клиники язвенного колита и болезни Крона у детей, проживающих в Гомельской области / С.К. Лозовик, Л.А. Хмылко // Проблемы здоровья и экологии. - 2014. - № 2 (40). - С. 57-60.
64. Лохматов, М.М. Современные методы обследования тонкой кишки у детей и подростков / М.М. Лохматов, П.Л. Щербаков, А.А. Шавров [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2008. - Т. 87. - № 6. - С. 64-67.
65. Лохматов, М.М. Развитие энтероскопии на современном этапе / М.М. Лохматов // Педиатрическая фармакология. - 2014. - Т. 11. - № 4. - С. 88-92.
66. Лохматов, М.М. Первый опыт применения у детей инновационной эндоскопической видеокапсульной системы с панорамным обзором / М.М. Лохматов, Т.Н. Будкина, В.И. Олдаковский [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2016. - Т. 13. - № 6. - С. 587-591.
67. Лукьянова, Г.М. Болезнь Крона / Г.М. Лукьянова, Г.Ю. Цирдава, Е.А. Рожденкин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2009. - № 1. - С. 41.
68. Мазанкова, Л.Н. Осложнения болезни Крона у детей / Л.Н. Мазанкова, О.В. Водилова, И.Л. Халиф // Колопроктология. - 2004. - № 3 (9). - С. 30-35.
69. Меге, Д. Лапароскопическая хирургия в лечении воспалительных заболеваний кишечника / Д. Меге, И. Панис. Перевод с английского: К.Р. Сайфутдинова. // Колопроктология. - 2018. - № 2 (64). - С. 14-24.
70. Михайлова, Т.Л. Опыт применения энтерального питания в лечении пациентов с болезнью Крона толстой кишки и язвенным колитом / Т.Л. Михайлова, Р.И. Романов, Н.В. Костенко [и др.] // Колопроктология. - 2006. - № 1 (15). - С. 19-23.
71. Нанаева, Б.А. Эффективность терапии такролимусом у больных с перианальными поражениями при болезни Крона / Б.А. Нанаева, А.В. Варданян, И.Л. Халиф // Терапевтический архив. - 2015. - Т. 87. - № 6. - С. 83-87.

72. Нейман, К.П. Воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит / К.П. Нейман, Е.В. Голованова, В.Г. Румянцев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2008. - № 2. - С. 63-70.

73. Ольхова, Е.Б. Лучевая диагностика атипичного варианта болезни Крона у ребенка (клиническое наблюдение) / Е.Б. Ольхова, Н.Б. Серебровская, Н.К. Шумейко [и др.] // Радиология - практика. - 2008. - № 6. - С. 28-34.

74. Орлова, Л.П. Ультрасонография в предоперационной диагностике осложнений болезни Крона тонкой кишки / Л.П. Орлова, Т.В. Самсонова, Е.В. Маркова // Колопроктология. - 2013. - № 2 (44). - С. 23-30.

75. Паулино, С. Роль диетотерапии при болезни Крона у детей / С. Паулино, Х.А. Диас // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). - 2018. - № 2. - С. 10-16.

76. Першко, А.М. Современные стратегии терапевтического и хирургического лечения болезни Крона / А.М. Першко, В.Б. Гриневич, И.А. Соловьев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2020. - Т. 176. - № 4. - С. 89-95.

77. Поддубный, И.В. Лапароскопические резекции кишечника у детей с болезнью Крона / И.В. Поддубный, С.Г. Врублевский, Э.И. Алиева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2015. - Т. 94. - № 6. - С. 79-81.

78. Поддубный, И.В. Лечение осложненной болезни Крона у подростков: обзор литературы и собственных наблюдений / И.В. Поддубный, О.В. Щербакова, М.Ю. Козлов [и др.] // Доктор. Ру. - 2017. - № 12 (141). - С. 56-61.

79. Поддубный, И.В. Эндохирургическое лечение болезни Крона, осложненной формированием илео-сигмовидного свища у мальчика 10 лет / И.В. Поддубный, Э.И. Алиева, В.О. Трунов [и др.] // Детская хирургия. - 2017. - Т. 21. - № 4. - С. 217-220.

80. Полетова, А.В. Эффективность послеоперационной противорецидивной терапии адалимумабом и азатиоприном при болезни Крона / А.В. Полетова, М.В. Шапина, И.Л. Халиф [и др.] // Колопроктология. - 2018. - № 2 (64). - С. 73-77.

81. Потапов, А.С. Антицитокиновая терапия у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А.С. Потапов, Е.Г. Цимбалова, Н.Л. Пахомовская // Педиатрическая фармакология. - 2009. - № 1 (6). - С. 23-29.
82. Пыков, М.И. Ультразвуковая диагностика воспалительных изменений толстой кишки у детей / М.И. Пыков, Л.Н. Мазанкова, Н.Р. Овечкина // Колопроктология. - 2007. - № 1 (19). - С. 27-31.
83. Пыков, М.И. Поражение тонкой кишки при болезни Крона у детей (случай из практики) / М.И. Пыков, С.В. Бельмер, Д.С. Шаплов // Колопроктология. - 2008. - № 3 (25). - С. 41-44.
84. Пыков, М.И. Ультразвуковые критерии дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей / М.И. Пыков, Я.А. Галкина, А.М. Дёмина // Колопроктология. - 2017. - № 60 (S2). - С. 37-48.
85. Пыков, М.И. Возможности эхографии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей / М.И. Пыков, Я.А. Галкина, А.М. Демина [и др.] // Детская хирургия. - 2020. - Т. 24. - № 2. - С. 101-107.
86. Ривкин, В.Л. Спорные и нерешенные вопросы дифференцировки язвенного колита и болезни Крона / В.Л. Ривкин, Л.Л. Капуллер // Consilium medicum. Гастроэнтерология. - 2012. - № 1. - С. 5-7.
87. Румянцев, В.Г. Болезнь Крона в детском возрасте / В.Г. Румянцев, Н.Е. Щиголева // Consilium medicum. Гастроэнтерология. - 2002. - № 2. - С. 17-20.
88. Румянцев, В.Г. Стратегия медикаментозной терапии болезни Крона / В.Г. Румянцев // Лечащий врач. - 2005. - № 6. - С. 2-7.
89. Русова, Т.В. Диспансеризация детей с язвенным колитом и болезнью Крона / Т.В. Русова, Г.А. Ратманова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2019. - № 171 (11). - С. 51-58.
90. Рязанова, О.В. Опыт применения энтерального питания при лечении ребенка со стенозирующей формой болезни Крона / О.В. Рязанова, А.С. Потапов, Е.Г. Цимбалова [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2007. - № 4 (4). - С. 84-87.

91. Сагынбаева, В.Э. Антитела к *Saccharomyces Cerevisiae* как предиктор осложненного течения болезни Крона / В.Э. Сагынбаева, Л.Б. Лазебник // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2013. - № 3. - С. 48-52.
92. Садыгова, Г.Г. Анемии при воспалительных заболеваниях кишечника (обзор литературы) / Г.Г. Садыгова // Колопроктология. - 2016. - № 3 (57). - С. 84-90.
93. Садыгова, Г.Г. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: артропатии и артриты / Г.Г. Садыгова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2016. - Т. 26. - № 6. - С. 101-105.
94. Семенова, И.И. Роль КТ-энтерографии в диагностике болезни Крона тонкой кишки (обзор литературы) / И.И. Семенова, И.В. Зароднюк // Колопроктология. - 2016. - № 1 (55). - С. 65-74.
95. Скворцова, Ю.В. Актуальные вопросы наблюдения, диагностики и реабилитации пациентов на отдаленных сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Ю.В. Скворцова, А.А. Масчан, В.М. Делягин [и др.] // Российский Журнал Детской гематологии и онкологии. - 2014. - № 2. - С. 13-18.
96. Собко, В.Ю. МРТ-семиотика болезни Крона / В.Ю. Собко, А.К. Карпенко, О.Б. Щукина [и др.] // Медицинская визуализация. - 2013. - № 4. - С. 54-60.
97. Сурков, А.Н. Ребенок с сочетанием первичного склерозирующего холангита и болезни Крона / А.Н. Сурков, А.С. Потапов, Е.Г. Цимбалова [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2009. - Т. 1. - № 4. - С. 48-52.
98. Тагирова, А.Р. Взаимосвязь показателей качества жизни и клинических характеристик при воспалительных заболеваниях кишечника у детей / А.Р. Тагирова, И.В. Сичинава // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2019. - № 98 (6). - С. 31-36.

99. Татьяна, О.Ф. Маркеры кишечного воспаления при заболеваниях кишечника: Обзор литературы / О.Ф. Татьяна, А.С. Потапов, Л.С. Намазова [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2008. - № 5 (3). - С. 39-45.
100. Татьяна, О.Ф. Фекальный кальпротектин в неинвазивной диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей / О.Ф. Татьяна, А.С. Потапов, Л.С. Намазова [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2008. - № 5 (3). - С. 46-51.
101. Терещенко, С.Ю. Болезнь Крона у детей и подростков: диагностика и современные подходы к терапии / С.Ю. Терещенко // Педиатрическая фармакология. - 2009. - Т. 6. - № 2. - С. 58-66.
102. Тертычный, А.С. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника / А.С. Тертычный, Х.М. Ахриева, И.В. Маев [и др.] // Архив патологии. - 2017. - № 73 (79). - С. 3-9.
103. Тихонов, А.А. Мультиспиральная компьютерная томография как эффективный метод диагностики болезни Крона / А.А. Тихонов, А.В. Горинов, И.В. Зароднюк [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2015. - № 2. - С. 79-83.
104. Ткачев, А.В. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем / А.В. Ткачев, Л.С. Мкртчян, К.Е. Никитина [и др.] // Практическая медицина. - 2012. - № 3 (58). - С. 17-22.
105. Тутина, О.А. Использование лечебного питания в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей / О.А. Тутина, Э.Н. Федулова, Л.В. Бейер [и др.] // Лечащий врач. - 2010. - № 1. - С. 62-65.
106. Федулова, Э.Н. Сложность диагностического поиска в верификации болезни Крона у детей / Э.Н. Федулова, П.П. Потехин, Г.М. Лукьянова [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2010. - № 7 (2). - С. 115-122.
107. Федулова, Э.Н. Некоторые морфологические критерии прогнозирования степени тяжести течения болезни Крона у детей / Э.Н. Федулова, Е.А. Жукова, О.А. Тутина [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2013. - Т. 12. - № 5. - С. 108-111.

108. Федулова, Э.Н. Новый подход к дифференциальной диагностике болезни Крона и язвенного колита у детей / Э.Н. Федулова, Е.И. Шабунина, А.С. Гордцев [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2013. - Т. 5. - № 1. - С. 84-87.
109. Федулова, Э.Н. Разные аспекты терапии воспалительных заболеваний толстой кишки у детей на основе их этиопатогенетической модели / Э.Н. Федулова // Consilium Medicum. Педиатрия. - 2014. - № 1. - С. 68-72.
110. Федулова, Э.Н. Ранние морфологические критерии прогнозирования течения болезни Крона у детей / Э.Н. Федулова, Е.А. Жукова, О.В. Шумилова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2014. - Т. 93. - № 6. - С. 43-48.
111. Федулова, Э.Н. Прогностический алгоритм неблагоприятного течения болезни Крона в педиатрической практике / Э.Н. Федулова, О.В. Шумилова, О.А. Тутина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2017. - Т. 96. - № 6. - С. 19-24.
112. Фиокки, К. Этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника // К. Фиокки. Пер. с англ. А.О. Головенко // Колопроктология. - 2015. - № 1 (51). - С. 5-20.
113. Фролова, К.С. Риск развития туберкулеза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ИФНО-α / К.С. Фролова, С.Е. Борисов // Колопроктология. - 2018. - № 1 (63). - С. 49-56.
114. Халиф, И.Л. Болезнь Крона: диагностика и лечение / И.Л. Халиф // Consilium Medicum. - 2005. - № 6. - С. 424-429.
115. Халиф, И.Л. Болезнь Крона. Что нужно знать клиницисту / И.Л. Халиф // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. - 2008. - № 2. - С. 46-49.
116. Халиф, И.Л. Противорецидивная терапия болезни Крона в послеоперационном периоде (обзор литературы) / И.Л. Халиф, А.В. Вардanian, М.В. Шапина [и др.] // Колопроктология. - 2017. - № 3 (61). - С. 63-70.
117. Харитонов, А.Г. Гормональная резистентность при воспалительных заболеваниях кишечника / А.Г. Харитонов., О.Б. Щукина, Э.А. Кондрашина // Альманах клинической медицины. - 2016. - № 44 (6). - С. 734-743.

118. Цимбалова, Е.Г. Эффективность применения инфликсимаба в терапии болезни Крона у детей / Е.Г. Цимбалова, А.С. Потапов, М.М. Венедиктова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2012. - № 11 (1). - С. 135-142.

119. Чашкова, Е.Ю. Воспалительные заболевания толстой кишки - аспекты диагностики / Е.Ю. Чашкова, А.А. Владимирова, В.Г. Неустроев [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2011. - № 4 (8). - Часть 2. - С. 209-221.

120. Черножукова, М.О. Диагностика и лечение неполных внутренних свищей прямой кишки / М.О. Черножукова, А.М. Кузьминов, С.А. Фролов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2016. - № 26 (5). - С. 66-73.

121. Шавров, А.А. Возможности внутрипросветной эндоскопии при болезнях тонкой и толстой кишки у детей / А.А. Шавров, А.Ю. Харитонов, Э.И. Алиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2016. - № 11 (3). - С. 32-42.

122. Шапкина, О.А. Научно-практические аспекты эпидемиологических исследований воспалительных заболеваний кишечника у детей Приволжского Федерального округа / О.А. Шапкина, Э.Н. Федулова, А.Е. Лаврова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2016. - Т. 95. - № 6. - С. 50-55.

123. Шаплов, Д.С. Рентгенсемиотика воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) у детей. Литературный обзор / Д.С. Шаплов // Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии Минздрава России. - 2010. - Т. 1. - № 10. - С. 1-32.

124. Шелыгин, Ю.А. Эффективность илеостомии при болезни Крона толстой кишки с перианальными поражениями / Ю.А. Шелыгин, В.Н. Кашников, К.В. Болихов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2011. - Т. 21. - № 6. - С. 64-68.

125. Шелыгин, Ю.А. Илеостомия и ее эффективность при осложненных формах болезни Крона толстой кишки / Ю.А. Шелыгин, В.Н. Кашников, К.В. Болихов [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2012. - Т. 3. - № 3. - С. 19-23.

126. Шелыгин, Ю.А. Прединдикторы эффективности илеостомии при осложненных формах болезни Крона толстой кишки / Ю.А. Шелыгин, В.Н. Кашников, К.В. Болихов [и др.] // Анналы хирургии. - 2012. - № 3. - С. 37-42.

127. Шумилов, П.В. Особенности иммунного воспаления при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите у детей / П.В. Шумилов, О.О. Хандамирова, М.Г. Ипатова [и др.] // Вопросы детской диетологии. - 2010. - Т. 8. - № 2. - С. 13–18.

128. Шумилов, П.В. Полиморфизм генов NOD2/CARD15, OGTN1 и OGTN2 у детей с болезнью Крона и язвенным колитом. Лечение и профилактика / П.В. Шумилов, О.Г. Зоненко, А.А. Касперович [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2011. - № 1. - С. 16-21.

129. Шумилов, П.В. Иммунологическая оценка критериев активности болезни Крона у детей / П.В. Шумилов, О.О. Хандамирова, А.Е. Щиголева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. - 2015. - Т. 94. - № 6. - С. 57-67.

130. Щербаков, П.Л. Успехи эндоскопии в диагностике и лечении болезней тонкой кишки / П.Л. Щербаков // Терапевтический архив. - 2013. - Т. 85. - № 2. - С. 93-95.

131. Щербина, А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии / А.Ю. Щербина // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2016. - № 3 (1). - С. 52-58.

132. Щиголева, А.Е. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом / А.Е. Щиголева, П.В. Шумилов, А.П. Шумилов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2018. - № 97 (6). - С. 141-146.

133. Щиголева, А.Е. Первичный иммунодефицит под маской болезни Крона с инфантильным началом / А.Е. Щиголева, Я.П. Сулавко, П.В. Шумилов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2019. - № 98 (2). - С. 252-255.

134. Щиголева, Н.Е. Применение инфликсимаба при воспалительных заболеваниях кишечника у детей / Н.Е. Щиголева, И.А. Матина, А.П. Пономарева [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2010. - Т. 7. - № 1. - С. 55-61.

135. Щукина, О.Б. Перианальная болезнь Крона: диагностика и медикаментозная терапия / О.Б. Щукина, Е.А. Маркова // Фарматека. - 2008. - № 13. - С. 22-30.
136. Щукина, О.Б. Препараты 5-АСК в терапии воспалительных заболеваний кишечника / О.Б. Щукина // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. - 2010. - № 1. - С. 16-22.
137. Щукина, О.Б. Что изменилось в лечении болезни Крона за 6 лет? / О.Б. Щукина // Клиническая фармакология и терапия. - 2011. - № 20 (1). - С. 16-17.
138. Щукина, О.Б. Диагностическое и прогностическое значение некоторых морфологических признаков болезни Крона / О.Б. Щукина, А.Г. Харитонов, А.В. Ботина [и др.] // Доктор. Ру. - 2013. - № 9 (87). - С. 82-88.
139. Щукина, О.Б. Фекальный кальпротектин и гидро-MPT в оценке активности болезни Крона / О.Б. Щукина, В.Ю. Собко // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2013. - Т. 5. - № 1. - С. 78-83.
140. Щукина, О.Б. Факторы прогноза болезни Крона / О.Б. Щукина // Альманах клинической медицины. - 2014. - № 33. - С. 3-14.
141. Щукина, О.Б. Прогнозирование хирургического лечения болезни Крона / О.Б. Щукина, В.Ю. Собко, Д.Ш. Горбачева [и др.] // Колопроктология. - 2015. - № 4 (54). - С. 33-40.
142. Элин, А.Ф. Прямокишечные свищи как перианальные проявления болезни Крона: клиника, диагностика, лечение, хирургическая тактика / А.Ф. Элин // Гастроэнтерология. - 2013. - № 451. - С. 58-67.
143. Ярошевская, Т.В. Значение исследования фекального кальпротектина в диагностике хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей / Т.В. Ярошевская, Е.В. Скрыбина, Н.Б. Сапа // Zdorov'e Rebenka. - 2018. - № 13 (2). - С. 171-175.
144. Abbas, P.I. Evaluating the impact of infliximab use on surgical outcomes in pediatric Crohn's disease / P.I. Abbas, M.L. Peterson, S.C. Fallon [et al.] // J Pediatr Surg. - 2016. - № 51 (05). - P. 786-789.

145. Abdelaal, K. Colonic disease site and perioperative complications predict need for later intestinal interventions following intestinal resection in pediatric Crohn's disease / K. Abdelaal, B. Jaffray // *J Pediatr Surg.* - 2016. - № 51 (2). - P. 272-276.
146. Aberra, F.N. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients / F.N. Aberra, J.D. Lewis, D. Hass [et al.] // *Gastroenterology.* - 2003. - № 125 (2). - P. 320–327.
147. Abraham, B.P. Natural History of Pediatric-onset Inflammatory Bowel Disease / B.P. Abraham, S. Mehta, El-H.B. Serag // *J Clin Gastroenterol.* - 2012. - № 46 (7). - P. 581–589.
148. Abraham, B.P. Transition of Care in Inflammatory Bowel Disease // B.P. Abraham, S.A. Kahn // *Gastroenterol Hepatol (NY).* - 2014. - № 10 (10). - P. 633–640.
149. Abuquteish, D. Upper gastrointestinal tract involvement of pediatric inflammatory bowel disease: A pathological review / D. Abuquteish, J. Putra // *World J Gastroenterol.* - 2019. - № 25 (16). - P. 1928-1935.
150. Adegbola, S.O. Medical and surgical management of perianal Crohn's disease / S.O. Adegbola, A. Pisani, K. Sahnun [et al.] // *Annals of Gastroenterology.* - 2018. - № 31. - P. 129-139.
151. Adler, J. Identifying perianal fistula complications in pediatric patients with Crohn's disease using administrative claims / J. Adler, H.K. Jary, S.J. Eder [et al.] // *PLoS ONE.* - 2019. - № 14 (8). - e0219893.
152. Aguilera-Castro, L. Management of complex perianal Crohn's disease / L. Aguilera-Castro, C. Ferre-Aracil, A. Garcia-Garcia-de-Paredes [et al.] // *Ann Gastroenterol.* - 2017. - № 30 (1). - P. 33-44.
153. Akiba, R.T. Management of Complex Perineal Fistula Disease / R.T. Akiba, F.G. Rodrigues, G. da Silva // *Clin Colon Rectal Surg.* - 2016. - № 29. - P. 92–100.
154. Al-Breiki, S. A Crohn's disease rectovaginal fistula in a nine year old girl masquerading as a case of sexual abuse, and literature review / S. Al-Breiki, N. Al-Faraidy // *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery.* - 2013. - № 17. - P. 25–28.

155. Alkhouri, R.H. Outcome of medical management of intraabdominal abscesses in children with Crohn's disease / R.H. Alkhouri, G. Bahia, A.C. Smith [et al.] // J Pediatr Surg. - 2017. - № 52 (9). - P. 1433-1437.

156. Aloï, M. Disease course and efficacy of medical therapy in stricturing paediatric Crohn's disease / M. Aloï, F. Viola, G. D'Arcangelo [et al.] // Digestive and Liver Disease. - 2013. - № 45. - P. 464–468.

157. Aloï, M. Advances in the medical management of paediatric IBD / M. Aloï, F. Nuti, L. Stronati, S. Cucchiara // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. - 2014. - № 11. - P. 99–108.

158. Alvarez-Lobos, M. Crohn's Disease Patients Carrying Nod2/CARD15 Gene Variants Have an Increased and Early Need for First Surgery due to Stricturing Disease and Higher Rate of Surgical Recurrence / M. Alvarez-Lobos, J.I. Arostegui, M. Sans [et al.] // Ann Surg. - 2005. - № 242 (5). - P. 693–700.

159. Amil-Dias, J. Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN / J. Amil-Dias, S. Kolacek, D. Turner [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2017. - № 64 (5). - P. 818-835.

160. Ananthakrishnan, A.N. Changing Global Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: Sustaining Health Care Delivery Into the 21st Century / A.N. Ananthakrishnan, G.G. Kaplan, S.C. Ng // Clin Gastroenterol Hepatol. - 2020. - № 18 (6). - P. 1252-1260.

161. Anupindi, S.A. Imaging in the Evaluation of the Young Patient With Inflammatory Bowel Disease: What the Gastroenterologist Needs to Know / S.A. Anupindi, A.B. Grossman, K. Nimkin [et al.] // JPGN. - 2014. - № 59 (4). - P. 429-439.

162. Ashton, J.J. Exclusive enteral nutrition in Crohn's disease: Evidence and practicalities / J.J. Ashton, J. Gavin, R.M. Beattie // Clin Nutr. - 2019. - № 38 (1). - P. 80-89.

163. Assa, A. Perianal Pediatric Crohn Disease Is Associated With a Distinct Phenotype and Greater Inflammatory Burden / A. Assa, M. Amitai, M.-L. Greer [et al.] // JPGN. - 2017. - № 65. - P. 293–298.

164. Assa, A. The Long-Term Predictive Properties of the Paris Classification in Paediatric Inflammatory Bowel Disease Patients / A. Assa, F. Rinawi, R. Shamir // *J Crohns Colitis*. - 2018. - № 12 (1). - P. 39-47.
165. Ba'ath, M.E. Surgical management of inflammatory bowel disease / M.E. Ba'ath, M.W. Mahmalat, P. Kapur [et al.] // *Arch Dis Child*. - 2007. - № 92 (4). - P. 312–316.
166. Baik, S.H. A Comprehensive Review of Inflammatory Bowel Disease Focusing on Surgical Management / S.H. Baik, W.H. Kim // *J Korean Soc Coloproctol*. - 2012. - № 28 (3). - P. 121-131.
167. Baillie, C.T. Surgical strategies in paediatric inflammatory bowel disease / C.T. Baillie, J.A. Smith // *World J Gastroenterol*. - 2015. - № 21 (20). - P. 6101–6116.
168. Bamford, R. Resection Leads to Less Recurrence Than Strictureplasty in a Paediatric Population with Obstructive Crohn's Disease / R. Bamford, A. Hay, D. Kumar // *Surg Res Pract*. - 2014. - Vol. 2014, Article ID 709045. - 5 p.
169. Barkmeier, D.T. MR enterography-histology comparison in resected pediatric small bowel Crohn disease strictures: can imaging predict fibrosis? / D.T. Barkmeier, J.R. Dillman, M. Al-Hawary [et al.] // *Pediatr Radiol*. - 2016. - № 46 (4). - P. 498-507.
170. Bemelman, W.A. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease / W.A. Bemelman, J. Warusavitarne, G.M. Sampietro [et al.] // *JCC*. - 2018. - № 12 (1). - P. 1–16.
171. Bemelman, W.A. Evolving Role of IBD Surgery / W.A. Bemelman // *Journal of Crohn's and Colitis*. - 2018. - № 3. - P. 1005–1007.
172. Benchimol, E.I. Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of International Trends / E.I. Benchimol, K.J. Fortinsky, P. Gozdyra [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. - 2011. - № 2 (17). - P. 423-439.
173. Bennett, J.L. Optimizing perioperative Crohn's disease management: Role of coordinated medical and surgical care / J.L. Bennett, C.Y. Ha, J.E. Efron [et al.] // *World J Gastroenterol*. - 2015. - № 21 (4). - P. 1182-1188.

174. Bermejo, F. Efficacy of different therapeutic options for spontaneous abdominal abscesses in Crohn's disease: are antibiotics enough? / F. Bermejo, E. Garrido, M. Chaparro [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2012. - № 18 (8). - P. 1509-14.
175. Bernell, O. Risk Factors for Surgery and Postoperative Recurrence in Crohn's Disease / O. Bernell, A. Lapidus, G. Hellers // *Ann Surg.* - 2000. - № 231 (1). - P. 38-45.
176. Bernstein, C.N. Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010 / C.N. Bernstein, M. Fried, J.H. Krabshuis [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2010. - № 16. - P. 112–124.
177. Besnard, M. Postoperative outcome of Crohn's disease in 30 children / M. Besnard, O. Jaby, J.F. Mougenot [et al.] // *Gut.* - 1998. - № 43. - P. 634–638.
178. Bessissow, T. Endoscopic management of Crohn's strictures / T. Bessissow, J. Reinglas, A. Aruljothy [et al.] // *World J Gastroenterol.* - 2018. - № 24 (17). - P. 1859-1867.
179. Billioud, V. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis / V. Billioud, A.C. Ford, E.D. Tedesco // *J Crohns Colitis.* - 2013. - № 7. - P. 853–867.
180. Birindelli, A. Emergency laparoscopic ileo-colic resection and primary intracorporeal anastomosis for Crohn's acute ileitis with free perforation and faecal peritonitis: first ever reported laparoscopic treatment / A. Birindelli, G. Tugnoli, D. Beghelli [et al.] // *Springerplus.* - 2016. - № 6. - P. 5-16.
181. Bishop, J. Managing inflammatory bowel disease in adolescent patients / J. Bishop, D.A. Lemberg, A.S. Day // *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics.* - 2014. - № 5. - P. 1–13.
182. Bissell, A. Localized Chronic Ulcerative Ileitis / A. Bissell // *Ann Surg.* - 1934. - № 99 (6). - P. 957–966.
183. Blackburn, S.C. Surgery for children with Crohn's disease: indications, complications and outcome / S.C. Blackburn, A.E. Wiskin, C. Barnes [et al.] // *Arch Dis Child.* - 2014. - № 99. - P. 420–426.

184. Bobanga, I.D. Factors influencing disease recurrence after ileocolic resection in adult and pediatric onset Crohn's disease / I.D. Bobanga, S. Bai, M.A. Swanson [et al.] // *Am J Surg*. - 2014. - № 208 (4). - P. 591-6.
185. Bossuyt, P. Risk Stratification for Surgery in Stricturing Ileal Crohn's Disease: The BACARDI Risk Model / P. Bossuyt, C. Debeuckelaere, M. Ferrante [et al.] // *J Crohns Colitis*. - 2018. - № 12 (1). - P. 32-38.
186. Boualit, M. Long-term outcome after first intestinal resection in paediatric-onset Crohn's disease: A population-based study / M. Boualit, J. Salleron, D. Turck [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. - 2013. - № 19 (1). - P. 7-14.
187. Bouchard, D. Anoperineal lesions in Crohn's disease: French recommendations for clinical practice / D. Bouchard, L. Abramowitz, G. Bouguen [et al.] // *Tech Coloproctol*. - 2017. - № 21 (9). - P. 683-691.
188. Bouguen, G. Long-term outcome of non-fistulizing (ulcers, stricture) perianal Crohn's disease in patients treated with infliximab / G. Bouguen, D.I. Troulloud, L. Siproudhis [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. - 2009. - № 30. - P. 749–756.
189. Bouguen, G. Nonfistulizing perianal Crohn's disease: clinical features, epidemiology, and treatment / G. Bouguen, L. Siproudhis, J.F. Bretagne [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. - 2010. - № 16 (8). - P. 1431-1442.
190. Braithwaite, G.C. Prognostic factors affecting outcomes in fistulating perianal Crohn's disease: a systematic review / G.C. Braithwaite, M.J. Lee, D. Hind, S.R. Brown // *Tech Coloproctol*. - 2017. - № 21. - P. 501–519.
191. Brochard, C. Anorectal stricture in 102 patients with Crohn's disease: natural history in the era of biologics / C. Brochard, L. Siproudhis, T. Wallenhorst [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. - 2014. - № 40. - P. 796–803.
192. Buisson, A. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence / A. Buisson, J.B. Chevaux, P.B. Allen [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. - 2012. - № 35 (6). - P. 625-33.

193. Carvalho, R. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children / R. Carvalho, J.S. Hyams // *Seminars in Pediatric Surgery*. - 2007. - № 16. - P. 164-171.
194. Casciani, E. Imaging of the small bowel: Crohn's disease in paediatric patients / E. Casciani, C.D. Vincentiis, E. Poletti [et al.] // *World J Radiol*. - 2014. - № 28 (6). - P. 313-328.
195. Celentano, V. Video-laparoscopic assessment of the small bowel in Crohn's disease: a comparative study to evaluate surgeons' inter-observer variability / V. Celentano, E. Garofalo, A. Spinelli [et al.] // *Surg Endosc*. - 2020. - Apr 2. [Epub ahead of print].
196. Chandrakumar, A. Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies as a Prognostic Biomarker in Children with Crohn's disease / A. Chandrakumar, M. Georgy, P. Agarwal [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. - 2019. - № 69 (1). - P. 82-87.
197. Chang, M.I. A Review of the Impact of Biologics on Surgical Complications in Crohn's Disease / M.I. Chang, B.L. Cohen, A.J. Greenstein // *Inflamm Bowel Dis*. - 2015. - № 21. - P. 1472-1477.
198. Chauhan, N. Clinical Variables as Predictors of First Relapse in Pediatric Crohn's Disease / N. Chauhan, H.H. Khan, S. Kumar, H. Lyons // *Cureus*. - 2019. - № 11 (6). - e4980.
199. Chen, Z.X. Risk factors for recurrence after bowel resection for Crohn's disease / Z.X. Chen, Y.L. Chen, X.M. Huang [et al.] // *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. - 2019. - № 10 (4). - P. 67-74.
200. Chiorean, L. Ultrasonographic imaging of inflammatory bowel disease in pediatric patients / L. Chiorean, D. Schreiber-Dietrich, B. Braden [et al.] // *World J Gastroenterol*. - 2015. - № 21 (17). - P. 5231-5241.
201. Clancy, C. A meta-analysis of percutaneous drainage versus surgery as the initial treatment of Crohn's disease-related intra-abdominal abscess / C. Clancy, T. Boland, J. Deasy [et al.] // *J Crohns Colitis*. - 2016. - № 10 (2). - P. 202-208.

202. Cohen-Mekelburg, S. Risk Stratification for Prevention of Recurrence of Postoperative Crohn's Disease / S. Cohen-Mekelburg, Y. Schneider, S. Gold [et al.] // *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. - 2017. - № 13 (11). - P. 651–658.

203. Colombel, J.F. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy / J.F. Colombel, E.V. Loftus, W.J. Tremaine [et al.] // *Am J Gastroenterol*. - 2004. - № 99 (5). - P. 878-883.

204. Colombel, J.F. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease / J.F. Colombel, W.J. Sandborn, W. Reinisch [et al.] // *N Engl J Med*. - 2010. - № 362 (15). - P. 1383-1395.

205. Cosgrove, M. The epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease / M. Cosgrove, R.F. Al-Atia, H.R. Jenkins // *Arch Dis Child*. - 1996. - № 74. - P. 460-461.

206. Cosnes, J. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases / J. Cosnes, C. Gower-Rousseau, P. Seksik, A. Cortot // *Gastroenterology*. - 2011. - № 140 (6). - P. 1785-94.

207. Costa, F. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease / F. Costa, M.G. Mumolo, L. Ceccarelli [et al.] // *Gut*. - 2005. - № 54. - P. 364–368.

208. Crohn, B.B. Regional ileitis a pathologic and clinical entity / B.B. Crohn, L. Ginzburg, D. Gordon, G.D. Oppenheimer // *JAMA*. - 1932. - № 99 (16). - P. 1323-1329.

209. Crowell, K.T. Risk factors and implications of anastomotic complications after surgery for Crohn's disease / K.T. Crowell, E. Messaris // *World J Gastrointest Surg*. - 2015. - № 7 (10). - P. 237-242.

210. Daperno, M. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's Disease: the SES-CD / M. Daperno, G. Haens, G. Van Assche [et al.] // *Gastrointest. Endosc*. - 2004. - № 60 (4). - P. 505-512.

211. de Bie, C.I. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry / C.I. de Bie, A. Paerregaard, S. Kolacek [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2013. - № 19. - P. 378–85.

212. de Bruyn, J.C. Nationwide temporal trends in incidence of hospitalization and surgical intestinal resection in pediatric inflammatory bowel diseases in the United States from 1997 to 2009 / J.C. de Bruyn, I.S. Soon, J. Hubbard [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2013. - № 19 (11). - P. 2423–2432.

213. de Buck van Overstraeten, A.B. Surgery for Crohn's disease in the era of biologicals: A reduced need or delayed verdict? / A.B. de Buck van Overstraeten, A. Wolthuis, A. D'Hoore // *World J Gastroenterol.* - 2012. - № 18 (29). - P. 3828-3832.

214. de Cruz, P. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis / P. De Cruz, M.A. Kamm, A.L. Hamilton [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2015. - № 42 (7). - P. 867-879.

215. de Groof, E.J. Abdominal abscess in Crohn's disease: multidisciplinary management / E.J. de Groof, F. Carbonnel, C.J. Buskens, W.A. Bemelman // *Dig Dis.* - 2014. - № 32 (1). - P. 103-109.

216. de Zoeten, E.F. Diagnosis and Treatment of Perianal Crohn Disease: NASPGHAN Clinical Report and Consensus Statement / E.F. de Zoeten, B.A. Pasternak, P. Mattei [et al.] // *JPGN.* - 2013. - № 57. - P. 401–412.

217. Degraeuwe, P.L.J. Faecal Calprotectin in Suspected Paediatric Inflammatory Bowel Disease / P.L.J. Degraeuwe, M.P.A. Beld, M. Ashorn [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* - 2015. - № 60 (3). - P. 339–346.

218. D'Haens, G.R. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial / G.R. D'Haens, S. Vermeire, G. Van Assche [et al.] // *Gastroenterology.* - 2008. - № 135 (4). - P. 1123-1129.

219. D'Haens, G. Development and Validation of a Test to Monitor Endoscopic Activity in Patients With Crohn's Disease Based on Serum Levels of Proteins / G.

D'Haens, O. Kelly, R. Battat [et al.] // *Gastroenterology*. - 2020. - № 158 (3). - P. 515-526.

220. Dhaliwal, J. Phenotypic variation in paediatric IBD by age: a multi-centre prospective inception cohort study of the Canadian Children IBD Network / J. Dhaliwal, T.D. Walters, D.R. Mack [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. - 2020. - № 14 (4). - P. 445-454.

221. Dharmaraj, R. Outcomes after fecal diversion for colonic and perianal Crohn disease in children / R. Dharmaraj, M. Nugent, P. Simpson [et al.] // *J Pediatr Surg*. - 2017. - № 24. - pii: S0022-3468(17)30475-X.

222. Di Nardo, G. Intralesional steroid injection after endoscopic balloon dilation in pediatric Crohn's disease with stricture: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial / G. Di Nardo, S. Oliva, M. Passariello [et al.] // *Gastrointest Endosc*. - 2010. - № 72 (6). - P. 1201-1208.

223. Diamond, I.R. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for adolescent Crohn disease / I.R. Diamond, J.C. Langer // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. - 2001. - № 33 (5). - P.543-547.

224. Diamond, I.R. Outcomes after laparoscopic surgery in children with inflammatory bowel disease / I.R. Diamond, J.T. Gerstle, P.C. Kim [et al.] // *Surg Endosc*. - 2010. - № 24 (11). - P. 2796-802.

225. Diederer, K. Complications and Disease Recurrence After Primary Ileocecal Resection in Pediatric Crohn's Disease: A Multicenter Cohort Analysis / K. Diederer, L. de Ridder, P. van Rheezen [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. - 2017. - № 23 (2). - P. 272-282.

226. Diederer, K. Quality of life and colorectal function in Crohn's disease patients that underwent ileocecal resection during childhood / K. Diederer, L. de Ridder, P. van Rheezen [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. - 2019. - № 178. - P. 1413-1421.

227. Diefenbach, K.A. Pediatric inflammatory bowel disease / K.A. Diefenbach, C.K. Breuer // *World J Gastroenterol*. - 2006. - № 12 (20). - P. 3204-3212.

228. Dietz, D.W. Safety and longterm efficacy of strictureplasty in 314 patients with obstructing small bowel Crohn's disease / D.W. Dietz, S. Laureti, S.A. Strong [et al.] // J. Am. Coll. Surg. - 2001. - № 192. - P. 330-337.
229. Dignass, A. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management / A. Dignass, G. Van Assche, J.O. Lindsay [et al.] // J Crohns Colitis. - 2010. - № 4. - P. 28–62.
230. Dillman, J.R. Pediatric Small Bowel Crohn Disease: Correlation of US and MR Enterography / J.R. Dillman, E.A. Smith, R.J. Sanchez [et al.] // RadioGraphics. - 2015. - № 35. - P. 835–848.
231. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // Ann Surg. - 2004. - № 240 (2). - P. 205-13.
232. Dong, J. Body Mass Index Is Associated with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Dong, Y. Chen, Y. Tang [et al.] // PLoS ONE. - 2015. - № 10 (12). - e0144872.
233. Dotson, J.L. Management of Intra-abdominal Abscesses in Children With Crohn's Disease: A 12-year, Retrospective Single-center Review / J.L. Dotson, H. Bashaw, B. Nwomeh, W.V. Crandall // Inflamm Bowel Dis. - 2015. - № 21 (5). - P. 1109–1114.
234. Dotson, J.L. Racial Disparities in Readmission, Complications and Procedures in Children with Crohn's Disease / J.L. Dotson, M.D. Kappelman, D.J. Chisolm [et al.] // Inflamm Bowel Dis. - 2015. - № 21 (4). - P. 801–808.
235. Dupont-Lucas, C. Predictors of response to infliximab in paediatric perianal Crohn's disease / C. Dupont-Lucas, A. Dabadie, C. Alberti [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. - 2014. - № 40 (8). - P. 917-29.
236. Dziechciarz, P. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children / P. Dziechciarz, A. Horvath, R. Shamir [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. - 2007. - № 26. - P. 795–806.

237. El-Asmar, K. Surgical aspects of inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent age groups / K. El-Asmar, E. El-Shafei, M. Abdel-Latif [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* - 2016. - № 31. - P. 301-305.

238. El-Gazzaz, G. Analysis of function and predictors of failure in women undergoing repair of Crohn's related rectovaginal fistula / G. El-Gazzaz, T. Hull, E. Mignanelli [et al.] // *J Gastrointest Surg.* - 2010. - № 14. - P. 824–829.

239. El-Hussuna, A. Risk factors for unfavourable postoperative outcome in patients with Crohn's disease undergoing right hemicolectomy or ileocaecal resection. An international audit by ESCP and S-ECCO 2015 European Society of Coloproctology collaborating group / A. El-Hussuna [et al.] *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.* // *Colorectal Dis.* - 2017. - № 20. - P. 219–227.

240. El-Hussuna, A. The effect of pre-operative optimization on post-operative outcome in Crohn's disease resections / A. El-Hussuna, I. Iesalnieks, N. Horesh [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* - 2017. - № 32 (1). - P. 49-56.

241. Fehmel, E. The burden of surgery and postoperative complications in children with inflammatory bowel disease / E. Fehmel, W.J. Teague, D. Simpson [et al.] // *J Pediatr Surg.* - 2018. - № 53 (12). - P. 2440-2443.

242. Fell, J.M. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease / J.M. Fell, M. Paintin, F. Arnaud-Battandier [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2000. - № 14 (3). - P. 281–289.

243. Feng, J. Stapled side-to-side anastomosis might be benefit in intestinal resection for Crohn's disease: A systematic review and network meta-analysis / J. Feng, J. Li, Z. Yang [et al.] // *Medicine.* - 2018. - № 97. - P. 15 (e0315).

244. Fernandes M.A. Enteric Virome and Bacterial Microbiota in Children with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease / M.A. Fernandes, S.G. Verstraete, T.G. Phan [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2019. - № 68 (1). - P. 30–36.

245. Ferrari, L. Inflammatory bowel disease surgery in the biologic era / L. Ferrari, M.K. Krane, A. Fichera // *World J Gastrointest Surg.* - 2016. - № 8 (05). - P. 363–370.

246. Forbes, A. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease / A. Forbes, J. Escher, X. Hebuterne [et al.] // *Clinical Nutrition*. - 2017. - № 36. - P. 321-347.
247. Forsdick, V.K. Medical and surgical management of pediatric perianal crohn's disease: A systematic review / V.K. Forsdick, S.P. Tan Tanny, S.K. King // *J Pediatr Surg*. - 2019. - № 54 (12). - P. 2554-2558.
248. Foster, A.J. Consecutive fecal calprotectin measurements for predicting relapse in pediatric Crohn's disease patients / A.J. Foster, M. Smyth, A. Lakhani [et al.] // *World J Gastroenterol*. - 2019. - № 25 (10). - P. 1266-1277.
249. Freeman, J.J. Anti-TNF- α Treatment for Post-Anastomotic Ulcers and Inflammatory Bowel Disease with Crohn's-Like Pathologic Changes Following Intestinal Surgery in Pediatric Patients / J.J. Freeman, R. Rabah, R.B. Hirschl [et al.] // *Pediatr Surg Int*. - 2015. - № 31 (1). - P. 77-82.
250. Frolkis, A.D. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies / A.D. Frolkis, J. Dykeman, M.E. Negrón [et al.] // *Gastroenterology*. - 2013. - № 145 (5). - P. 996-1006.
251. Frolkis, A.D. Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies / A.D. Frolkis, D.S. Lipton, K.M. Fiest [et al.] // *Am J Gastroenterol*. - 2014. - № 109 (11). - P. 1739-1748.
252. Galandiuk, S. Perianal Crohn Disease. Predictors of Need for Permanent Diversion / S. Galandiuk, J. Kimberling, T.G. Al-Mishlab [et al.] // *Ann Surg*. - 2005. - № 241 (5). - P. 796-802.
253. Gallego, J.C. Role of magnetic resonance imaging in the management of perianal Crohn's disease / J.C. Gallego, A. Echarri // *Insights Imaging*. - 2018. - № 9. - P. 47-58.
254. García-Olmo, D. Prevalence of Anal Fistulas in Europe: Systematic Literature Reviews and Population-Based Database Analysis / D. García-Olmo, G. Van Assche, I. Tagarro [et al.] // *Adv Ther*. - 2019. - № 36. - P. 3503-3518.

255. Gardenbroek, T.J. Surgery for Crohn's Disease: New Developments / T.J. Gardenbroek, P.J. Tanis, C.J. Buskens [et al.] // *Dig Surg.* - 2012. - № 29. - P. 275–280.

256. Gasche, C. A simple classification of Crohn's disease: Report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998 / C. Gasche, J. Scholmerich, J. Brynskov [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2000. - № 6. - P. 8-15.

257. Gasparetto, M. Colonic perforation in a child with Crohn's disease: successful medical treatment rescues from colectomy / M. Gasparetto, B. Giorgi, W. Kleon [et al.] // *Case Rep Gastrointest Med.* - 2012. - 2012:152414. - Epub 2012 Sep 29.

258. Gasparetto, M. Highlights in Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology and Its Natural History in the Paediatric Age / M. Gasparetto, G. Guariso // *Gastroenterol Res Pract.* - 2013. - Article ID 829040 - 12 p.

259. Gasparetto, M. Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents / M. Gasparetto, G. Guariso // *World J Gastroenterol.* - 2014. - № 20 (37). - P. 13219–13233.

260. Gasparetto, M. Clinical course and outcomes of diagnosing Inflammatory Bowel Disease in children 10 years and under: retrospective cohort study from two tertiary centres in the United Kingdom and in Italy / M. Gasparetto, G. Guariso, L. Visona [et al.] // *BMC Gastroenterology.* - 2016. - № 16. - P. 35-46.

261. Gecse, K. Fistulizing Crohn's disease: Diagnosis and management / K. Gecse, R. Khanna, J. Stoker [et al.] // *United European Gastroenterology Journal.* - 2013. - № 1 (3). - P. 206–213.

262. Gecse, K.B. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease / K.B. Gecse, W. Bemelman, M.A. Kamm [et al.] // *Gut.* - 2014. - № 63. - P. 1381–1392.

263. Gecse, K.B. Results of the Fifth Scientific Workshop of the ECCO [II]: clinical aspects of perianal fistulising Crohn's disease—the unmet needs / K.B. Gecse, S. Sebastian, G. Hertogh [et al.] // *J Crohns Colitis.* - 2016. - № 10. - P. 758–765.

264. Gionchetti, P. 3rd European Evidence-Based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations / P. Gionchetti, A. Dignass, S. Danese [et al.] // J Crohns Colitis. - 2017. - № 11 (2). - P. 135-149.
265. Gklavas, A. Risk factors for postoperative recurrence of Crohn's disease with emphasis on surgical predictors / A. Gklavas, D. Dellaportas, I. Papaconstantinou // Annals of Gastroenterology. - 2017. - № 30. - P. 598-612.
266. Gold, S.L. Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease, Part 1: Current Medical Management / S.L. Gold, S. Cohen-Mekelburg, Y. Schneider [et al.] // Gastroenterol Hepatol (NY). - 2018. - № 14 (8). - P. 470-481.
267. Gold, S.L. Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease, Part 2: Surgical, Endoscopic, and Future Therapies / S.L. Gold, S. Cohen-Mekelburg, Y. Schneider [et al.] // Gastroenterol Hepatol (NY). - 2018. - № 14 (9). - P. 521–528.
268. Gomollon, F. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management / F. Gomollon, A. Dignass, V. Annese [et al.] // J Crohns Colitis. - 2017. - № 11 (1). - P. 3–25.
269. Goodhand, J. Inflammatory bowel disease in young people: the case for transitional clinics / J. Goodhand, R. Dawson, M. Hefferon [et al.] // Inflamm Bowel Dis. - 2010. - № 16 (6). - P. 947-52.
270. Goodhand, J. Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: The importance of structured transition care / J. Goodhand, C.R. Hedin, N.M. Croft [et al.] // J Crohns Colitis. - 2011. - № 5. - P. 509-519.
271. Grass, F. Preoperative Nutritional Conditioning of Crohn's Patients—Systematic Review of Current Evidence and Practice / F. Grass, B. Pache, D. Martin. [et al.] // Nutrients. - 2017. - № 9. - P. 562-576.
272. Greco, M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. Greco, G. Capretti, L. Beretta [et al.] // World journal of surgery. - 2014. - № 38 (6). - P. 1531-41.

273. Griffiths, A.M. Factors influencing postoperative recurrence of Crohn's disease in childhood / A.M. Griffiths, D.E. Wesson, B. Shandling [et al.] // *Gut*. - 1991. - № 32. - P. 491-495.

274. Grover, Z. Predicting and preventing complications in children with inflammatory bowel disease / Z. Grover // *Transl Pediatr*. - 2019. - № 8 (1). - P. 70-76.

275. Guizzetti, L. Development of Clinical Prediction Models for Surgery and Complications in Crohn's Disease / L. Guizzetti, G. Zou, R. Khanna [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. - 2018. - № 12 (2). - P. 167-177.

276. Gupta, K. A novel enteral nutrition protocol for the treatment of pediatric Crohn's disease / K. Gupta, A. Noble, K.E. Kachelries [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. - 2013. - № 19 (07). - P. 1374-1378.

277. Gupta, N. Risk factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease / N. Gupta, S.A. Cohen, A.G. Bostrom [et al.] // *Gastroenterology*. - 2006. - № 130. - P. 1069-1077.

278. Gupta, N. Incidence of Stricturing and Penetrating Complications of Crohn's Disease Diagnosed in Pediatric Patients / N. Gupta, A.G. Bostrom, B.S. Kirschner [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. - 2010. - № 16 (4). - P. 638-644.

279. Hain, E. Diverting Stoma for Refractory Ano-perineal Crohn's Disease: Is It Really Useful in the Anti-TNF Era? A Multivariate Analysis in 74 Consecutive Patients / E. Hain, L. Maggiori, M. Orville [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. - 2019. - № 13 (5). - P. 572-577.

280. Hansen, L.F. Surgery and postoperative recurrence in children with Crohn disease / L.F. Hansen, C. Jakobsen, A. Paerregaard [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. - 2015. - № 60. - P. 347-51.

281. Hart, L. Endoscopic scoring systems for the evaluation and monitoring of disease activity in Crohn's disease / L. Hart, T. Bessissow // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. - 2019. - № 38-39. - 101616.

282. Hartman, C. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases / C. Hartman, R. Eliakim, R. Shamir // *World J Gastroenterol*. - 2009. - № 15 (21). - P. 2570-2578.

283. Herfarth, H.H. Ciprofloxacin for the prevention of postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study / H.H. Herfarth, J.A. Katz, S.B. Hanauer [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2013. - № 19 (5). - P. 1073-1079.

284. Herman, Y. The Characteristics and Long-term Outcomes of Pediatric Crohn's Disease Patients with Perianal Disease / Y. Herman, F. Rinawi, B. Rothschild [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2017. - № 23 (9). - P. 1659-1665.

285. Herzog, D. Prevalence of intestinal complications in inflammatory bowel disease: a comparison between paediatric-onset and adult-onset patients / D. Herzog, N. Fournier, P. Buehr [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* - 2017. - № 29 (8). - P. 926-931.

286. Hijaz, N.M. Comparison of the use of wireless capsule endoscopy with magnetic resonance enterography in children with inflammatory bowel disease / N.M. Hijaz, T.M. Attard, J.M. Colombo [et al.] // *World J Gastroenterol.* - 2019. - № 25 (28). - P. 3808-3822.

287. Hojsak, I. Long-term outcomes after elective ileocecal resection in children with active localized Crohn's disease-a multicenter European study / I. Hojsak, S. Kolacek, L.F. Hansen [et al.] // *J Pediatr Surg.* - 2015. - № 50 (10). - P. 1630-1635.

288. Huang, J.G. Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Asia: Epidemiology and natural history / J.G. Huang, M.M. Aw // *Pediatr Neonatol.* - 2019. - pii: S1875-9572(19)30558-3. [Online ahead of print].

289. Hughes, L.E. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease / L.E. Hughes // *J. Royal Society of Medicine.* - 1978. - Vol. 71. - P. 644-651.

290. Hukkinen, M. Treatment of complex perianal fistulas with seton and infliximab in adolescents with Crohn's disease / M. Hukkinen, M.P. Pakarinen, M. Piekkala [et al.] // *J Crohns Colitis.* - 2014. - № 8. - P. 756-762.

291. Hukkinen, M. Fecal calprotectin in the prediction of postoperative recurrence of Crohn's disease in children and adolescents / M. Hukkinen, M.P. Pakarinen, L. Merras-Salmio [et al.] // *J Pediatr Surg.* - 2016. - № 51 (9). - P. 1467-1472.

292. Hwang, J-Y. Transperineal ultrasonography for evaluation of the perianal fistula and abscess in pediatric Crohn disease: preliminary study / J-Y. Hwang, H-K. Yoon, W.K. Kim [et al.] // Ultrasonography. - 2014. - № 33. - P. 184-190.
293. Hyams, J.S. Development and validation of a pediatric Crohn disease activity index / J.S. Hyams, G.D. Ferry, F.S. Mandel [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 1991. - № 12. - P. 439-47.
294. Ishige, T. Growth failure in pediatric onset inflammatory bowel disease: mechanisms, epidemiology, and management / T. Ishige // Transl Pediatr. - 2019. - № 8 (1). - P. 16-22.
295. Jacobson, S. Early postoperative complications in patients with Crohn's disease given and not given preoperative total parenteral nutrition / S. Jacobson // Scand J Gastroenterol. - 2012. - № 47 (2). - P. 170-177.
296. Jakobsen, C. Pediatric inflammatory bowel disease: increasing incidence, decreasing surgery rate, and compromised nutritional status: A prospective population-based cohort study 2007-2009 / C. Jakobsen, A. Paerregaard, P. Munkholm [et al.] // Inflamm Bowel Dis. - 2011. - № 17 (12). - P. 2541-2550.
297. Jakobsen, C. Steroid dependency and pediatric inflammatory bowel disease in the era of immunomodulators - a population-based study / C. Jakobsen, P. Munkholm, A. Paerregaard [et al.] // Inflamm Bowel Dis. - 2011. - № 17 (8). - P. 1731-1740.
298. Jang, H. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults / H. Jang, B. Kang, B.-H. Choe // Transl Pediatr. - 2019. - № 8 (1). - P. 4-15.
299. Jin, W.S. Significance of Perianal Lesion in Pediatric Crohn Disease / W.S. Jin, J.H. Park, K.I. Lim [et al.] // Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. - 2018. - № 21 (3). - P. 184-188.
300. Joshi, A. Bowel Perforation Associated With Infliximab Use in a Pediatrics Patient / A. Joshi, R. Bajwa, N. Bhattacharjee [et al.] // WMJ. - 2016. - № 115 (2). - P. 90-92.

301. Kambouri, K. Local peritonitis as the first manifestation of Crohn's disease in a child / K. Kambouri, S. Gardikis, M. Agelidou [et al.] // J Indian Assoc Pediatr Surg. - 2014. - № 19 (2). - P. 100–102.
302. Kammermeier, J. Management of Crohn's disease J. Kammermeier, M.A. Morris, V. Garrick [et al.] // Arch Dis Child. - 2016. - № 101. - P. 475–480.
303. Kang, B. Early Biologic Treatment in Pediatric Crohn's Disease: Catching the Therapeutic Window of Opportunity in Early Disease by Treat-to-Target / B. Kang, Y.H. Choe // Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. - 2018. - № 21 (1). - P. 1-11.
304. Kang, B. Korean Children and Adolescents with Crohn's Disease Are More Likely to Present with Perianal Fistulizing Disease at Diagnosis Compared to Their European Counterparts / B. Kang, J.E. Kim, J.H. Jung [et al.] // Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. - 2020. - № 23 (1). - P. 49-62.
305. Kantor, N. What is the optimal surgical strategy for complex perianal fistulous disease in pediatric Crohn's disease? A systematic review / N. Kantor, C. Wayne, A. Nasr // Pediatr Surg Int. - 2017. - № 33 (5). - P. 551-557.
306. Keljo, D.J. Course and Treatment of Perianal Disease in Children Newly Diagnosed with Crohn's Disease / D.J. Keljo, J. Markowitz, C. Langton [et al.] // Inflamm Bowel Dis. - 2009. - № 15 (3). - P. 383-387.
307. Kelley, K.A. Perianal Crohn's disease: challenges and solutions / K.A. Kelley, T. Kaur, V.L. Tsikitis // Clin Exp Gastroenterol. - 2017. - № 10. - P. 39-46.
308. Kelsen, J. Inflammatory Bowel Disease: The Difference Between Children and Adults / J. Kelsen, R.N. Baldassano // Inflamm Bowel Dis. - 2008. - № 14. - Suppl 2:S. - P. 9-11.
309. Kessler, H. Recent results of laparoscopic surgery in inflammatory bowel disease / H. Kessler, J. Mudter, W. Hohenberger // World J Gastroenterol. - 2011. - № 17 (9). - P. 1116-1125.
310. Kim, H.J. Clinical characteristics and long-term outcomes of paediatric Crohn's disease: a single-centre experience / H.J. Kim, S.H. Oh, D.Y. Kim. [et al.] // J Crohns Colitis. - 2017. - № 11. - P. 157-64.

311. Kim, S. Surgery in Pediatric Crohn's Disease: Indications, Timing and Post-Operative Management / S. Kim // *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* - 2017. - № 20 (1). - P. 14-21.
312. Kolara, M. Free intestinal perforation in children with Crohn's disease / M. Kolara, M. Pilkingtona, A. Winthrop [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery Case Reports.* - 2018. - № 32. - P. 5–10.
313. Kopylov, U. Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis / U. Kopylov, S. Ben-Horin, O. Zmora [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases.* - 2012. - № 18 (12). - P. 2404–2413.
314. Korzenik, J.R. Massive lower gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease / J.R. Korzenik // *Curr. Treat Options Gastroenterol.* - 2000. - № 3. - P. 211-216.
315. Kostka, R. Massive, life-threatening bleeding in Crohn's disease / R. Kostka, M. Lukas // *Acta Chir Belg.* - 2005. - № 105 (2). - P. 168-74.
316. Kotze, P.G. Adalimumab and postoperative complications of elective intestinal resections in Crohn's disease: a propensity score case-matched study / P.G. Kotze, D.O. Magro, C.A.R. Martinez [et al.] // *Colorectal Dis.* - 2017. - Oct 20. [Online ahead of print].
317. Kotze, P.G. Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors Did Not Influence Postoperative Morbidity After Elective Surgical Resections in Crohn's Disease / P.G. Kotze, M.P. Saab, B. Saab [et al.] // *Dig Dis Sci.* - 2017. - № 62 (2). - P. 456-464.
318. Kotze, P.G. Modern management of perianal fistulas in Crohn's disease: future directions / P.G. Kotze, B. Shen, A. Lightner [et al.] // *Gut.* - 2018. - № 67 (6). - P. 1181-1194.
319. Kovács, M. New serological markers in pediatric patients with inflammatory bowel disease / M. Kovács, K.E. Müller, M. Papp [et al.] // *World J Gastroenterol.* - 2014. - № 20 (17). - P. 4873–4882.
320. Kristo, I. Minimal-invasive approach for penetrating Crohn's disease is not associated with increased complications / I. Kristo, A. Stift, S. Argeny [et al.] // *Surg Endosc.* - 2016. - № 30. - P. 5239–5244.

321. Kumar, A. Inflammatory bowel disease: perioperative pharmacological considerations / A. Kumar, M. Auran, A. Aneja [et al.] // Mayo Clin Proc. - 2011. - № 86 (8). - P. 748-757.
322. Larsen, M.D. Use of anti-TNF alpha agents and time to first-time surgery in paediatric patients with ulcerative colitis and Crohn's disease / M.D. Larsen, N. Qvist, J. Nielsen [et al.] // J Crohns Colitis. - 2016. - № 10. - P. 650-656.
323. Lauritano, D. Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review / D. Lauritano, E. Boccalari, D.D. Stasio [et al.] // Diagnostics. - 2019. - № 9. - P. 77-96.
324. Lawal, T.A. The transanal approach with laparoscopy or laparotomy for the treatment of rectal strictures in Crohn's disease / T.A. Lawal, J.S. Frischer, R.A. Falcone [et al.] // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. - 2010. - № 20 (9). - P. 791-795.
325. Lee, M.J. Systematic review of surgical interventions for Crohn's anal fistula / M.J. Lee, N. Heywood, S. Adegbola [et al.] // BJS Open. - 2017. - № 1. - P. 55-66.
326. Lee, Y.A. Clinical Features and Extraintestinal Manifestations of Crohn Disease in Children / Y.A. Lee, P. Chun, E.H. Hwang [et al.] // Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. - 2016. - № 19 (4). - P. 236-242.
327. Lemmens, B. Submucosal Plexitis as a Predictive Factor for Postoperative Endoscopic Recurrence in Patients with Crohn's Disease Undergoing a Resection with Ileocolonic Anastomosis: Results from a Prospective Single-centre Study / B. Lemmens, A. de Buck van Overstraeten, I. Arijis [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. - 2017. - № 11 (2). - P. 212-220.
328. Lennard-Jones, J.E. Classification of inflammatory bowel disease / J.E. Lennard-Jones // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. - 1989. - № 170. - P. 2-6.
329. Levine, A. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification / A. Levine, A. Griffiths, J. Markowitz [et al.] // Inflamm Bowel Dis. - 2011. - № 17 (6). - P. 1314-1321.
330. Levine, A. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents / A. Levine, S. Koletzko, D. Turner [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2014. - № 58 (6). - P. 795-806.

331. Levine, A. A model for prediction of early surgery and complications in paediatric Crohn's disease: results of the prospective GROWTH CD study / A. Levine, S. Hussey, K.L. Kolho [et al.] // ECCO - 2017 DOP037.

332. Levine, A. Complicated Disease and Response to Initial Therapy Predicts Early Surgery in Paediatric Crohn's Disease: Results From the Porto Group GROWTH Study / A. Levine, N. Chanchlani, S. Hussey [et al.] // J Crohns Colitis. - 2020. - № 14 (1). - P. 71-78.

333. Lewis, R.T. Surgical Treatment of Anorectal Crohn Disease / R.T. Lewis, J.I.S. Bleier // Clin Colon Rectal Surg. - 2013. - № 26. - P. 90–99.

334. Li, Y. Human RIPK1 deficiency causes combined immunodeficiency and inflammatory bowel diseases. / Y. Li, M. Führer, E. Bahrami [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. - 2019. - №3 (116). - P. 970-975.

335. Lightner, A.L. Perioperative use of immunosuppressive medications in patients with Crohn's disease in the new "biological era" / A.L. Lightner, B. Shen // Gastroenterology Report. - 2017. - № 5 (3). - P. 165–177.

336. Lim, C.S. A Rare Case of Free Bowel Perforation Associated with Infliximab Treatment for Stricturing Crohn's Disease / C.S. Lim, W. Moon, S.J. Park [et al.] // Korean J Gastroenterol. - 2013. - № 62 (3). - P. 169-173.

337. Liu, X. Preoperative hypoalbuminemia is associated with an increased risk for intra-abdominal septic complications after primary anastomosis for Crohn's disease / X. Liu, X. Wu, C. Zhou [et al.] // Gastroenterology Report. - 2017. - № 5 (4). - P. 298–304.

338. Lopez, N. Recent advances in the management of perianal fistulizing Crohn's disease: lessons for the clinic / N. Lopez, S. Ramamoorthy, W.J. Sandborn // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. - 2019. - № 13 (6). - P. 563-577.

339. Lourenc, R. Surgery in Pediatric Crohn Disease: Case Series from a Single Tertiary Referral Center / R. Lourenc, S. Azevedo, A.I. Lopes // GE Port J Gastroenterol. - 2016. - № 23 (4). - P. 191-196.

340. Lovasz, B.D. Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population-based cohort / B.D. Lovasz, L. Lakatos, A. Horvath [et al.] // World J Gastroenterol. - 2013. - № 19 (14). - P. 2217–2226.
341. Luglio, G. Novel Approaches to Ileocolic and Perianal Fistulising Crohn's Disease / G. Luglio, G. Cassese, A. Amendola [et al.] // Gastroenterol Res Pract. - 2018. - № 21. - 3159543. - eCollection 2018.
342. Maaser, C. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications / C. Maaser, A. Sturm, SR. Vavricka [et al.] // J Crohns Colitis. - 2019. - № 13 (2). - P. 144-164.
343. Mack, D.R. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Pediatric Luminal Crohn's Disease / D.R. Mack, E.I. Benchimol, J. Critch [et al.] // Journal of the Canadian Association of Gastroenterology. - 2019. - № 2 (3). - P. 35–63.
344. Magro, F. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease / F. Magro, C. Langner, A. Driessen [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. - 2013. - № 7 (10). - P. 827– 851.
345. Maguire, L.H. Surgical Considerations in the Treatment of Small Bowel Crohn's Disease / L.H. Maguire, K. Alavi, R. Sudan [et al.] // J Gastrointest Surg. - 2017. - № 21 (2). - P. 398-411.
346. Mahida, J.B. Laparoscopic bowel resection for pediatric inflammatory bowel disease / J.B. Mahida, L. Asti, K.J. Deans [et al.] // J Surg Res. - 2015. - № 199 (1). - P. 130-6.
347. Maltz, R. Imaging modalities in pediatric inflammatory bowel disease / R. Maltz, D.J. Podberesky, S.A. Saeed // Curr Opin Pediatr. - 2014. - № 26. - P. 590–596.
348. Marzo, M. Management of perianal fistulas in Crohn's disease: an up-to-date review / M. Marzo, C. Felice, D. Pugliese [et al.] // World J Gastroenterol. - 2015. - № 21 (5). - P.13941403.
349. Maxwell, E.C. Diverting Ileostomy for the Treatment of Severe, Refractory, Pediatric Inflammatory Bowel Disease / E.C. Maxwell, N. Dawany, R.N. Baldassano [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2017. - № 65 (3). - P. 299-305.

350. Mege, D. Unmet Therapeutic Needs: Focus on Intestinal Fibrosis Surgical Approach: Resection, Strictureplasty and Others / D. Mege, Y. Panis // *Dig Dis.* - 2017. - № 35 (1-2). - P. 38-44.

351. Mennigen, R. Temporary Fecal Diversion in the Management of Colorectal and Perianal Crohn's Disease / R. Mennigen, B. Heptner, N. Senninger, E. Rijcken // *Gastroenterology Research and Practice.* - 2015. - 2015:286315.

352. Miele, E. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / E. Miele, R. Shamir, M. Aloï [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2018. - № 66 (4). - P. 687-708.

353. Molendijk, I. Improving the outcome of fistulising Crohn's disease / I. Molendijk, K.C.M.J. Peeters, C.I.M. Baeten [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* - 2014. - № 28. - P. 505–518.

354. Morar, P.S. Determining Predictors for Intra-abdominal Septic Complications Following Ileocolonic Resection for Crohn's Disease—Considerations in Pre-operative and Peri-operative Optimisation Techniques to Improve Outcome / P.S. Morar, J.D. Hodgkinson, S. Thalayasingam [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis.* - 2015. - № 9 (6). - P. 483–491.

355. Müller, K.E. Incidence and Paris Classification of Pediatric Inflammatory Bowel Disease / K.E. Müller, P.L. Lakatos, M. Papp, G. Veres // *Gastroenterol Res Pract.* - 2014. - ID 904307:10.

356. Neary, P.M. High-Risk Ileocolic Anastomoses for Crohn's Disease: When Is Diversion Indicated? / P.M. Neary, A.C. Aiello, L. Stocchi [et al.] // *J Crohn's Colitis.* - 2019. - № 3 (7). - P. 856-863.

357. Nguyen, G.C. Hypoalbuminaemia and Postoperative Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: the NSQIP Surgical Cohort / G.C. Nguyen, L. Du, R.Y. Chong [et al.] // *J Crohn's Colitis.* - 2019. - № 13 (11). - P. 1433-1438.

358. Nordenvall, C. Surgical Treatment in Childhood-onset Inflammatory Bowel Disease—A Nationwide Register-based Study of 4695 Incident Patients in Sweden 2002–

2014 / C. Nordenvall, O. Rosvall, M. Bottai [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. - 2018. - № 12 (2). - P. 157–166.

359. Notaro, S. Combined use of high doses of vasopressin and corticosteroids in a patient with Crohn's disease with refractory septic shock after intestinal perforation: a case report / S. Notaro, M. Sorrentino, A. Ruocco [et al.] // Journal of Medical Case Reports. - 2017. - № 11. - P. 320-324.

360. Okuhira, T. Correlation of the endoscopic findings for small and large bowels in pediatric patients with established Crohn's disease / T. Okuhira, A. Yoden, T. Aomatsu [et al.] // J. Clin. Biochem. Nutr. - 2019. - № 64 (3). - P. 257–264.

361. Pacilli, M. Surgery in children with Crohn disease refractory to medical therapy / M. Pacilli, S. Eaton, J.M. Fell [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2011. - № 52. - P. 286–90.

362. Page, A.E. The Role of Laparoscopic Surgery in the Management of Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease / A.E. Page, S.G. Sashittal, N.A. Chatzizacharias, R.J. Davies // Medicine. - 2015. - № 94 (21). - P. 874-877.

363. Palder, S.B. Perianal complications of pediatric Crohn's disease / S.B. Palder, B. Shandling, R. Bilik [et al.] // J Pediatr Surg. - 1991. - № 26 (5). - P. 513-5.

364. Pall, H. Developing the Pediatric Gastrointestinal Endoscopy Unit: A Clinical Report by the Endoscopy and Procedures Committee / H. Pall, D. Lerner, J. Khlevner [et al.] // JPGN. - 2016. - № 63. - P. 295–306.

365. Panés, J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy / J. Panés, J. Rimola // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. - 2017. - № 14 (11). - P. 652-664.

366. Park, S.H. Update on the Natural Course of Fistulizing Perianal Crohn's Disease in a Population-Based Cohort / S.H. Park, S. Aniwan, W. Scott Harmsen [et al.] // Inflamm Bowel Dis. - 2019. - № 25 (6). - P. 1054-1060.

367. Penner, A. Perianal fistulae as a complication of regional ileitis / A. Penner, B.B. Crohn // Ann Surg. - 1938. - № 108 (5). - P. 867-873.

368. Penninck, E. Postoperative complications in pediatric inflammatory bowel disease: a population-based study / E. Penninck, M. Fumery, L. Armengol-Debeir [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2016. - № 22 (1). - P. 127-133.
369. Pfefferkorn, M.D. NASPGHAN Clinical Report on the Evaluation and Treatment of Pediatric Patients With Internal Penetrating Crohn Disease: Intraabdominal Abscess With and Without Fistula / M.D. Pfefferkorn, F.E. Marshalleck, S.A. Saeed [et al.] // *JPGN.* - 2013. - № 57. - P. 394–400.
370. Philpott, JR. Transitional Care in Inflammatory Bowel Disease / J.R. Philpott // *Gastroenterology & Hepatology.* - 2011. - № 7 (1). - P. 26-32.
371. Piekkala, M. Long-term outcomes after surgery on pediatric patients with Crohn disease / M. Piekkala, M. Pakarinen, M. Ashorn [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2013. - № 56 (3). - P. 271-276.
372. Pigneur, B. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease / B. Pigneur, P. Seksik, S.Viola [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2010. - № 16 (6). - P. 953-961.
373. Pini-Prato, A. Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review / A. Pini-Prato, M.G. Faticato, A. Barabino [et al.] // *World J Gastroenterol.* - 2015. - № 21 (40). - P. 11312–11320.
374. Podgórska, J. MR enterography imaging of Crohn's disease in pediatric patients / J. Podgórska, R. Pacheco, P. Albrecht. // *Pol J Radiol* - 2014. - № 79. - P. 79-87.
375. Podugu, A. Crohn's disease presenting as acute gastrointestinal hemorrhage / A. Podugu, K. Tandon, F.J. Castro // *World J Gastroenterol.* - 2016. - № 22 (16). - P. 4073–4078.
376. Puntis, J. Long term prognosis of Crohn's disease with onset in childhood and adolescence / J. Puntis, A.S. Mcneish, R.N. Allan // *Gut.* - 1984. - № 25. - P. 329-336.
377. Puylaert, C.A.J. Grading of Crohn's disease activity using CT, MRI, US and scintigraphy: a meta-analysis / C.A.J. Puylaert, J.A.W. Tielbeek, S. Bipat, J. Stoker // *Eur Radiol.* - 2015. - № 25. - P. 3295–3313.

378. Rice, H.E. Current management of pediatric inflammatory bowel disease / H.E. Rice, E. Chuang // *Semin Pediatr Surg.* - 1999. - № 8 (4). - P. 221-8.

379. Rice, S.A. Topical tacrolimus 0.1% ointment for treatment of cutaneous Crohn's Disease / S.A. Rice, P.N. Woo, E. El-Omar. [et al.] // *BMC Research Notes.* - 2013. - № 6. - P. 19-26.

380. Rieder, F. Intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease—Current knowledge and future perspectives / F. Rieder, C. Fiocchi // *J Crohns Colitis.* - 2008. - № 2. - P. 279–290.

381. Rieder, F. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review / F. Rieder, E.M. Zimmermann, F.H. Remzi, W.J. Sandborn // *Gut.* - 2013. - № 62. - P. 1072–1084.

382. Rieder, F. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Prediction, Diagnosis and Management of Fibrostenosing Crohn's Disease / F. Rieder, G. Latella, F. Magro [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis.* - 2016. - № 10 (8). - P. 873–885.

383. Rieder, F. Mechanisms, Management, and Treatment of Fibrosis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases / F. Rieder, C. Fiocchi, G. Rogler // *Gastroenterology.* - 2017. - № 152 (2). - P. 340–350.

384. Rinawi, F. Incidence of bowel surgery and associated risk factors in pediatric-onset Crohn's disease / F. Rinawi, A. Assa, C. Hartman [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2016. - № 22. - P. 2917-2923.

385. Romeo, E. Strictureplasty and intestinal resection: different options in complicated pediatric-onset Crohn disease / E. Romeo, V. Jasonni, T. Caldaro [et al.] // *J Pediatr Surg.* - 2012. - № 47 (5). - P. 944-948.

386. Rosen, M.J. Endoscopic Ultrasound to Guide the Combined Medical and Surgical Management of Pediatric Perianal Crohn's Disease / M.J. Rosen, D.E. Moulton, T. Koyama [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2010. - № 16 (3). - P. 461–468.

387. Rosen, M.J. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents / M.J. Rosen, A. Dhawan, S.A. Saeed // *JAMA Pediatr.* - 2015. - № 169 (11). - P. 1053–1060.

388. Rottoli, M. Predictors of early recurrence after stricturoplasty for Crohn's disease of the small bowel during the years of biologics / M. Rottoli, C. Vallicelli, F. Ghignone [et al.] // *Dig Liver Dis.* - 2019. - № 51 (5). - P. 663-668.
389. Ruemmele, F.M. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease / F.M. Ruemmele, G. Veres, K.L. Kolho [et al.] // *J Crohns Colitis.* - 2014. - № 8. - P. 1179–1207.
390. Rutgeerts, P. Crohn's disease recurrence can be prevented after ileal resection / P. Rutgeerts // *Gut.* - 2002. - № 51 (2). - P. 152–153.
391. Rypens, F. Percutaneous drainage of abdominal abscesses in pediatric Crohn's disease / F. Rypens, J. Dubois, L. Garel [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* - 2007. - № 188 (2). - P. 579-585.
392. Sandborn, W.J. AGA technical review on perianal Crohn's disease / W.J. Sandborn, V.W. Fazio, B.G. Feagan, S.B. Hanauer // *Gastroenterology.* - 2003. - № 125. - P. 1508–1530.
393. Scharl, M. Fistulizing Crohn's Disease. Citation: Clinical and Translational / M. Scharl, G. Rogler, L. Biedermann. // *Gastroenterology.* - 2017. - № 8. - P. 106-113.
394. Schwartz, D.A. Prevalence of Fistulizing Crohn's Disease in the United States: Estimate From a Systematic Literature Review Attempt and Population-Based Database Analysis / D.A. Schwartz, I. Tagarro, M. Carmen Díez, W.J. Sandborn // *Inflamm Bowel Dis.* - 2019. - № 25 (11). - P. 1773-1779.
395. Seemann, N.M. The role of surgery for children with perianal Crohn's disease / N.M. Seemann, A. Elkadri, T.D. Walters [et al.] // *J Pediatr Surg.* - 2015. - № 50 (1). - P. 140-3.
396. Serradori, T. The effect of immune therapy on surgical site infection following Crohn's Disease resection / T. Serradori, A. Germain, M.L. Scherre [et al.] // *Br J Surg.* - 2013. - № 100 (8). - P. 1089-1093.
397. Sharp, N.E. Single-incision laparoscopic ileocecectomy in children with Crohn's disease / N.E. Sharp, P. Thomas, S.D. St Peter // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* - 2014. - № 24 (8). - P. 589-92.

398. Shim, J.O. Interleukin-10 receptor mutations in children with neonatal-onset Crohn's disease and intractable ulcerating enterocolitis / J.O. Shim, S. Hwang, H.R. Yang [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. - 2013. - № 25 (10). - P. 1235-1240.
399. Short, S.S. Distinct phenotypes of children with perianal perforating Crohn's disease / S.S. Short, M.C. Dubinsky, S. Rabizadeh [et al.] // *J Pediatr Surg*. - 2013. - № 48 (6). - P. 1301–1305.
400. Siegmund, B. Results of the Fifth Scientific Workshop of the ECCO (II): Pathophysiology of Perianal Fistulizing Disease / B. Siegmund, R. M. Feakins, G. Barmias [et al.] // *J Crohns Colitis*. - 2016. - № 10 (4). - P. 377-86.
401. Silverberg, M.S. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology / M.S. Silverberg, J. Satsangi, T. Ahmad [et al.] // *Can J Gastroenterol*. - 2005. - № 19 Suppl A. - P. 5-36.
402. Simillis, C. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease / C. Simillis, S. Purkayastha, T. Yamamoto [et al.] // *Dis. Colon Rectum*. - 2007. - № 50 (10). - P. 1674-1687.
403. Singer, A.A.M. Fistulizing Crohn's Disease Presenting After Surgery on a Perianal Lesion / A.A.M. Singer, S.K. Gadepalli, S.J. Eder [et al.] // *PEDIATRICS*. - 2016. - № 137 (3). - P. 2-9.
404. Singh Ranger, G. Surgery results in significant improvement in growth in children with Crohn's disease refractory to medical therapy / G. Singh Ranger, M.J. Lamparelli, A. Aldridge [et al.] // *Pediatr Surg Int*. - 2006. - № 22. - P. 347–352.
405. Singh, S. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease / S. Singh, N.S. Ding, K.L. Mathis [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. - 2015. - № 42 (7). - P. 783-792.
406. Snapper, S.B. Very-early-onset inflammatory bowel disease / S.B. Snapper // *Gastroenterol Hepatol (NY)*. - 2015. - № 11 (08). - P. 554–556.

407. Soltani, A. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano / A. Soltani, A.M. Kaiser // *Dis Colon Rectum*. - 2010. - № 53 (4). - P. 486-95.

408. Spinelli, A. Risk of postoperative recurrence and postoperative management of Crohn's disease / A. Spinelli, M. Sacchi, G. Fiorino [et al.] // *World J Gastroenterol*. - 2011. - № 17 (27). - P. 3213-3219.

409. Spinelli, A. Short-term outcomes of laparoscopy combined with enhanced recovery pathway after ileocecal resection for Crohn's disease: a case-matched analysis / A. Spinelli, P. Bazzi, M. Sacchi [et al.] // *J Gastrointest Surg*. - 2013. - № 17 (1). - P. 126-132.

410. Splawski, J.B. NASPGHAN Clinical Report on Postoperative Recurrence in Pediatric Crohn Disease / J.B. Splawski, M.D. Pffefferkorn, M.E. Schaefer [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. - 2017. - № 65 (4). - P. 475-486.

411. Stewart, D. Surgical care of the pediatric Crohn's disease patient / D. Stewart // *Semin Pediatr Surg*. - 2017. - № 26 (6). - P. 373-378.

412. Stoner, P.L. Perioperative Care of Patients with Inflammatory Bowel Disease: Focus on Nutritional Support / P.L. Stoner, A. Kamel, F. Ayoub [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice*. - 2018. - Article ID 7890161, 13p. - eCollection 2018.

413. Subramanian, V. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators / V. Subramanian, R.C. Pollok, J.Y. Kang [et al.] // *Br. J. Surg*. - 2006. - № 93. - P. 793-9.

414. Sykora, J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease / J. Sykora, R. Pomahacova, M. Kreslova [et al.] // *World J Gastroenterol*. - 2018. - № 24 (25). - P. 2741-2763.

415. Tay, G.S. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty / G.S. Tay, D.G. Binion, D. Eastwood [et al.] // *Surgery*. - 2003. - № 134 (4). - P. 565-72.

416. Tham, Y.S. Fecal calprotectin for detection of postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis / Y.S. Tham, D.E. Yung, S. Fay [et al.] // *Therap Adv Gastroenterol.* - 2018. - № 11.- P. 1-12.

417. Thomson, M. Paediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines / M. Thomson, A. Tringali, J.-M. Dumonceau [et al.] // *JPGN.* - 2017. - № 64. - P. 133–153.

418. Toh, J.W.T. Indications and surgical options for small bowel, large bowel and perianal Crohn's disease / J.W.T. Toh, P. Stewart, M.J.F.X. Rickard [et al.] // *World J Gastroenterol.* - 2016. - № 22 (40). - P. 8892-8904.

419. Tonelli, F. Results of surgical treatment for jejunal Crohn's disease: choice between resection, strictureplasty, and combined treatment / F. Tonelli, G. Alemanno, C. Di Martino [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* - 2017. - № 402 (7). - P. 1071-1078.

420. Tozer, P.J. Review article: medical, surgical and radiological management of perianal Crohn's fistulas / P.J. Tozer, D. Burling, A. Gupta [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2011. - № 33. - P. 5–22.

421. Tozer, P. Managing perianal Crohn's fistula in the anti-TNF era / P. Tozer, D.W. Borowski, A. Gupta [et al.] // *Tech Coloproctol.* - 2015. - № 19. - P. 673–678.

422. Traa, M.X. Toxic colitis in a 10 year old girl with Crohn's disease / M.X. Traa, B.A. Orkin, A. Flores [et al.] // *J Ped Surg Case Reports.* - 2013. - № 1. - P. 284-287.

423. Turner, D. Appraisal of the pediatric Crohn's disease activity index on four prospectively collected datasets: recommended cutoff values and clinimetric properties / D. Turner, A.M. Griffiths, T.D. Walters [et al.] // *Am J Gastroenterol.* - 2010. - № 105 (9). - P. 2085-2092.

424. Turner, D. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions / D. Turner, A.M. Griffiths, T.D. Walters [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2012. - № 18 (1). - P. 55-62.

425. Uhlig, H.H. The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease / H.H. Uhlig, T. Schwerd, S. Koletzko [et al.] // *Gastroenterology*. - 2014. - № 147. - P. 990–1007.
426. Van Assche, G.V. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations / G.V. Van Assche, A. Dignass, W. Reinisch [et al.] // *J Crohns Colitis*. - 2010. - № 4. - P. 63–101.
427. Vermeire, S. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease / S. Vermeire, G. Van Assche, P. Rutgeerts // *Inflamm Bowel Dis*. - 2004. - № 10 (5). - P. 661-665.
428. Vermeire, S. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? / S. Vermeire, G. Van Assche, P. Rutgeerts // *Gut*. - 2006. - № 55 (3). - P. 426-31.
429. Vernier-Massouille, G. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study / G. Vernier-Massouille, M. Balde, J. Salleron [et al.] // *Gastroenterology*. - 2008. - № 135 (4). - P. 1106-13.
430. Verstockt, B. Genetic influences on the Development of Fibrosis in Crohn's Disease / B. Verstockt, I. Cleynen // *Front. Med*. - 2016. - № 3. - P. 24-31.
431. Vollebregt, P.F. Impacts of perianal disease and faecal incontinence on quality of life and employment in 1092 patients with inflammatory bowel disease / P.F. Vollebregt, A.A. van Bodegraven, T.M.L. Markus-de Kwaadsteniet [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. - 2018. - № 47. - P. 1253–1260.
432. von Allmen, D. Laparoscopic-assisted bowel resection offers advantages over open surgery for treatment of segmental Crohn's disease in children / D. Allmen, J.E. Markowitz, A. York [et al.] // *J Pediatr Surg*. - 2003. - № 38 (6). - P. 963-965.
433. von Allmen, D. Surgical management of Crohn's disease in children / D. Von Allmen // *Curr Treat Options Gastroenterol*. - 2005. - № 8 (5). - P. 405-410.
434. von Allmen, D. Pediatric Crohn's Disease / D. von Allmen // *Clin Colon Rectal Surg*. - 2018. - № 31 (2). - P. 80-88.
435. Wagner, I.J. Nutritional support of surgical patients with inflammatory bowel disease / I.J. Wagner, J.L. Rombeau // *Surg Clin North Am*. - 2011. - № 91 (4). - P. 787–803.

436. Werbin, N. Free perforation in Crohn's disease / N. Werbin, R. Haddad, R. Greenberg [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* - 2003. - № 5. - P. 175-177.
437. White, J.R. Evolution of treatment targets in Crohn's Disease / J.R. White, G.W. Moran, V. Jairath // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* - 2019. - №38-39:101599.
438. Wise, P.E. The Evaluation and Treatment of Crohn Perianal Fistulae: EUA, EUS, MRI, and Other Imaging Modalities / P.E. Wise, D.A. Schwartz // *Gastroenterol Clin N Am.* - 2012. - № 41. - P. 379–391.
439. Xu, M. Analysis of Risk Factors for Anorectal Stenosis of Perianal Fistulizing Crohn's Disease / M. Xu, B. Yang, H. Chen [et al.] // *Med Sci Monit.* - 2020. - 26: e920243.
440. Yaari, S. Factors associated with surgery in patients with intra-abdominal fistulizing Crohn's disease / S. Yaari, A. Benson, E. Aviran [et al.] // *World J Gastroenterol.* - 2016. - № 22 (47). - P. 10380-10387.
441. Yamamoto, T. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis / T. Yamamoto, V.W. Fazio, P.P. Tekkis // *Dis Colon Rectum.* - 2007. - № 50 (11). - P. 1968-1986.
442. Yamamoto, T. Surgery for luminal Crohn's disease / T. Yamamoto, T. Watanabe // *World J Gastroenterol.* - 2014. - № 20 (1). - P. 78-90.
443. Yamamoto, T. Risk factors for complications after ileocolonic resection for Crohn's disease with a major focus on the impact of preoperative immunosuppressive and biologic therapy: A retrospective international multicentre study / T. Yamamoto, A. Spinelli, Y. Suzuki [et al.] // *United European Gastroenterology Journal.* - 2016. - № 4 (6). - P. 784–793.
444. Yang, Z.P. Preoperative infliximab use and postoperative complications in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis / Z.P. Yang, L. Hong, Q. Wu [et al.] // *Int J Surg.* - 2014. - № 12 (3). - P. 224-30.
445. Yu, Y. Exclusive enteral nutrition versus corticosteroids for treatment of pediatric Crohn's disease: a meta-analysis / Y. Yu, K.C. Chen, J. Chen // *World J Pediatr.* - 2019. - № 15 (1). - P. 26-36.

446. Yu, Y.R. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes / Y.R. Yu, J.R. Rodriguez // *Seminars in Pediatric Surgery*. - 2017. - № 26. - P. 349–355.

447. Zhua, L. IL-10 and IL-10 Receptor Mutations in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease / L. Zhua, T. Shia, C. Zhonga [et al.] // *Gastroenterol Res*. - 2017. - № 10 (2). - P. 65-69.