

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**  
**УКРАЇНИ імені П. Л. ШУПИКА**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**МИЛЯНОВСЬКА АННА ОЛЕГІВНА**

УДК: 616.344-002-031.84-085.276-076-072.1-089.87-035-036.8

**ДИСЕРТАЦІЯ**

Оптимізація діагностики та комплексного хірургічного лікування  
хвороби Крона

Спеціальність: 222 Медицина (спеціалізація 14.01.03. – «Хірургія»)

Галузь знань : 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Милянєвська А.О.

Науковий керівник Фелештинський Ярослав Петрович,  
доктор медичних наук, професор

Київ – 2022

## АНОТАЦІЯ

Милянська А.О. Оптимізація діагностики та комплексного хірургічного лікування хвороби Крона – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2022.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування хвороби Крона шляхом обґрунтування, розробки та впровадження діагностично-лікувального алгоритму.

Поширеність хвороби Крона складає 90 випадків на 100 000 населення. За останнє десятиліття відмічається збільшення захворюваності на хворобу Крона, зокрема у людей молодого, працездатного віку.

Незважаючи на значний прогрес у лікуванні хвороби Крона актуальність проблеми не зменшується у зв'язку з хронічно-рецидивуючим перебігом. Ремісія після специфічного лікування з використанням месалазинів у більшості пацієнтів є короткотривалою (6-7 місяців), а частота рецидивів досягає 50-60%.

У пацієнтів з анамнезом захворювання понад 10 років необхідність у хірургічному лікуванні, у зв'язку з розвитком стриктури кишківника, перфорації, перитоніту, виникає у 90% пацієнтів. Основними видами хірургічного лікування при ускладненнях при хворобі Крона є резекція ураженої ділянки кишківника з формуванням анастомозу або стоми. На жаль, резекція ураженої ділянки при хворобі Крона не запобігає розвитку рецидиву хвороби, навіть на ділянці міжкишкового анастомозу або інших ділянках кишківника, тому виникає необхідність у повторних резекціях. При повторних резекціях кишківника у пацієнтів з хірургічними ускладненнями хвороби Крона розвивається таке ускладнення як синдром короткого кишківника, що значно погіршує загальний стан пацієнтів та якість життя.

Відсутність єдиного методу діагностики для встановлення остаточного діагнозу хвороби Крона та незадовільні результати лікування обумовлюють доцільність розробки комплексного діагностично-лікувального алгоритму з метою підвищення ефективності діагностики та лікування. Для досягнення поставленої мети були визначені наступні завдання дослідження: вивчити результати діагностики та лікування хвороби Крона; обґрунтувати ранню діагностику хвороби Крона та розробити спосіб ранньої діагностики хвороби Крона за допомогою використання капсульної ендоскопії та ілеоколоноскопії; розробити алгоритм комплексного лікування хвороби Крона; удосконалити спосіб лікування ускладнень хвороби Крона; оцінити ефективність використання розробленого алгоритму та порівняти з традиційними методами.

Для реалізації поставлених завдань проведено аналіз лікування 168 пацієнтів з хворобою Крона та її ускладненнями за період з 2010 по 2020 роки. Вік пацієнтів від 17 до 65 років Середній вік становив  $(41 \pm 1,1)$  рік. Чоловіків було 96 (57,1%), жінок - 72 (42,8%). Всі вони знаходилися на обстеженні та лікуванні у клініці кафедри хірургії і проктології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика на базі Київської обласної клінічної лікарні.

В залежності від алгоритму лікування пацієнти були розділені на дві групи: основну та групу порівняння. Основну групу склали 85 (50,5%) пацієнтів, яким лікування проводилося за розробленим алгоритмом, групу порівняння - 83 (49,4%) пацієнти, яким лікування проводилося традиційними методами.

Пацієнти основної групи в залежності від клінічного перебігу хвороби Крона та лікувальної тактики були розділені на III групи.

Першу групу склали 25 (29,4%) пацієнтів з хворобою Крона, які мали запальний перебіг захворювання, яким лікування проводилося за розробленим алгоритмом, який включав курс призначення пероральних та ректальних форм месалазинів впродовж 1 місяця та повторного курсу через кожні 6 місяців після призначеного курсу лікування. Групу порівняння Ia склали 23 (27,7%) пацієнта з хворобою Крона, яким проводилась лише базисна терапія без

призначення повторного профілактичного курсу лікування. Всі пацієнти першої групи були попередньо обстежені. Діагноз хвороби Крона був підтверджений клініко-лабораторними дослідженнями, виконанням відеокапсульної ендоскопії, колоноскопії з біопсією та гістологічним дослідженням. У 9 пацієнтів I групи шляхом колоноскопії та відеокапсульної ендоскопії було визначено, що запалення локалізувалось у голодній кишці, у 11 - у термінальному відділу клубової кишки та у 5 у товстій кишці. Серед пацієнтів Ia групи у 18 запалення локалізувалося у термінальному відділі клубової кишки, а у 5 у товстому кишківнику. Пацієнти отримували повторні курси лікування протягом 24 місяців, поки перебували у дослідженні.

У другу групу увійшло 32 (37,6%) пацієнти зі стриктуруючою формою перебігу хвороби Крона, яким була проведена ендоскопічна балонна дилатація стриктури кишківника з введенням преднізолону у ділянку стриктури після балонування за розробленим способом (патент на корисну модель №144621 від 12.10.2020 року). Групу порівняння IIa склали 32 (38,5%) пацієнти, яким була проведена класична ендоскопічна балонна дилатація стриктури кишківника. Діагностика у пацієнтів даної групи включала ілеоколоноскопію з біопсією з ділянки стриктури та КТ органів черевної порожнини. У всіх пацієнтів хвороба Крона була підтверджена гістологічно.

У III групу увійшло 28 (32,9%) пацієнтів з хірургічними ускладненнями хвороби Крона, у яких хірургічне лікування поєднувалося з інтраопераційним введенням преднізолону 40 мг у брижу запаленої ділянки кишківника. Групу порівняння IIIa склали 28 (33,7%) пацієнтів у яких хірургічне лікування проводилося без введення преднізолону 40 мг у брижу кишківника. Серед пацієнтів III групи у 13 клінічно було встановлено діагноз локального перитоніту, а у 15 були наявні явища дифузного перитоніту. При виконанні хірургічних втручань у 13 з локальним перитонітом було виявлено запалення клубової кишки. Цим пацієнтам в ділянку брижі запаленої клубової кишки було введено 40 мг преднізолону розведеного на 20 мл фіз.розчину. Серед пацієнтів з дифузним перитонітом після проведеної лапаротомії у 11 було

виявлено запалення клубової кишки з перфорацією, а у 4 запалення сигмоподібної кишки з перфорацією. У 11 пацієнтів виконана резекція клубової кишки в межах здорових тканин з накладанням анастомозу кінець у кінець, а у 4 пацієнтів проведена резекція сигмоподібної кишки в межах здорових тканин з виведенням стоми по Мікулічу. Всім пацієнтам з дифузним перитонітом після резекції кишки виконано введення преднізолону 40 мг у брижу кишки в ділянці резекції, санація розчином антисептиків та дренивання черевної порожнини. Всі пацієнти III групи отримували базисну терапію препаратами з групи месалазинів, яку обов'язково повторювали через кожні 6 місяців.

Серед пацієнтів IIIa групи у 15 пацієнтів клінічно було встановлено локальний перитоніт, а у 13 пацієнтів дифузний перитоніт. При виконанні хірургічних втручань у 15 з локальним перитонітом було виявлено запалення клубової кишки. Цим пацієнтам було виконано санацію та дренивання черевної порожнини. Серед пацієнтів з дифузним перитонітом після проведеної лапаротомії у 10 було виявлено запалення клубової кишки з перфорацією, а у 3 запалення сигмоподібної кишки з перфорацією. У 10 пацієнтів виконана резекція клубової кишки в межах здорових тканин з накладанням анастомозу кінець у кінець, а у 3 пацієнтів проведена резекція сигмоподібної кишки в межах здорових тканин з виведенням стоми по Мікулічу. Всі пацієнти IIIa групи отримували базисну терапію препаратами з групи месалазинів без повторного призначення через 6 місяців.

Оцінку результатів проводили з врахуванням тривалості ремісії, частоти рецидивів, ускладнень після ендоскопічної балонної дилатації та післяопераційних ускладнень.

Результати лікування пацієнтів I групи показали більш високу ефективність у порівнянні з Ia групою. Використання базисної терапії та профілактичного курсу месалазинами кожні 6 місяців збільшує тривалість ремісії Ia групи та зменшує частоту рецидивів.

Через місяць після лікування у пацієнтів I та Ia групах не було жодного рецидиву. Через 6 місяців спостереження у I групі рецидив – 2 (8%), а у Ia – 6 (26,1%). Через 12 місяців рецидив був у 3 (12%) пацієнтів I групи та у 9 (39,1%) з Ia групи. Отже результати показали, що найбільша частота рецидивів спостерігалася через 12 місяців у пацієнтів Ia групи – 9 (39,1%), яким не проводилося повторного курсу лікування препаратами месалазинів через 6 місяців. В цілому безрецидивний перебіг в групі I встановлено у 22 (88,0%) пацієнтів, а в групі Ia – 14 (60,9%),  $p=0,024$ . Порівняльний аналіз тривалості збереження клінічного результату показав, що відносний ризик рецидивів хвороби Крона в Ia групі протягом першого року спостереження в 3,94 рази вищий -  $HR_{(Ia/I)} = 3,94 (1,26 - 12,34)$ ,  $p=0,024$  у порівнянні з I групою пацієнтів. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи I складає  $HR_{(I/Ia)} = 0,25 (0,08 - 0,79)$ , що визначає зниження ризику рецидивів в I групі на 75%, ( $p=0,024$ ).

У пацієнтів II групи та IIa групи під час проведення ендоскопічної балонної дилатації ускладнення були подібними, зокрема у 1 (3,1%) пацієнта виникла перфорація у II групі та у 1 (3,1%) пацієнта у IIa групі, а кровотеча виникла у 2 (6,25%) пацієнтів у II групі та 3 (9,3%) у IIa. У пацієнтів з перфорацією у II та IIa групі була проведена резекція кишки з формуванням анастомозу, у 1 пацієнта з кровотечею була проведена успішна ендоскопічна зупинка кровотечі за допомогою аргоноплазмової коагуляції, а у інших пацієнтів була проведена успішна консервативна гемостатична терапія.

Частота рецидивів була оцінена через 6-12 місяців у пацієнтів II та IIa групі. Серед пацієнтів IIa групи повторна ендоскопічна балонна дилатація була виконана у 8 (25%) впродовж перших 6 місяців та у 3 (9,3%) через 8 місяців. Через 12 місяців рецидив стриктури кишки виник у 5 (15,6%) пацієнтів IIa групи та у 3 (9,3%) II групі. Тобто кратність процедур дилатації у пацієнтів IIa групи становила  $1,44 \pm 0,66$  процедури на рік, а у пацієнтів II групи  $1,1 \pm 0,3$  рази на рік.

Зважаючи на різну частоту рецидивів стриктури та різний час їх виникнення проведено порівняльний аналіз тривалості часових періодів збереження досягнутого клінічного результату лікування за методикою Каплана-Майєра. Збереження клінічного результату в II групі складало 90,7% та в III групі – 65,7%.

Серед пацієнтів III групи післяопераційні результати були кращими у порівнянні з IIIa групою.

Хірургічне лікування було більш ефективне у пацієнтів III групи. Частота рецидивів була вищою у пацієнтів IIIa групи. Через місяць після лікування у пацієнтів III групи рецидив був у 1 (3,5%) пацієнта, а у IIIa групі рецидив був у 3 (10,7%) пацієнтів. Через 6 місяців спостереження у III групі рецидив залишився 1 (3,5%), а у IIIa – 5 (17,9%). Через 12 місяців рецидив був у 2 (7,1%) пацієнтів III групи та у 8 (28,6%) з IIIa групи. Кращі результати серед пацієнтів III групи досягнуті за рахунок інтраопераційного введення преднізолону 40 мг в брижу кишківника після виконання резекції та проведення профілактичних курсів месалазинів. Безрецидивний перебіг в групі III притаманний для 26 (92,9%) пацієнтів, а в групі IIIa – 20 (71,4%).

Найбільша частота рецидивів спостерігалася через 12 місяців у пацієнтів IIIa групи – 8 (28,6%), яким не проводилося інтраопераційне введення преднізолону у брижу після резекції та не проводилося обов'язкове призначення месалазинів через 6 місяців. Порівняльний аналіз тривалості збереження досягнутого клінічного результату показав, що відносний ризик рецидивів хвороби Крона в IIIa групі протягом першого року спостереження в 4,43 рази вищий -  $HR_{(IIIa/III)} = 4,43 (1,28-15,3)$ ,  $p=0,036$  у порівнянні з III групою пацієнтів. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи III складає  $HR_{(III/IIIa)} = 0,23 (0,07 - 0,78)$ ,  $P=0,036$ , що визначає зниження ризику рецидивів у III групі на 77%.

Як видно з отриманих результатів, запропонований диференційований алгоритм лікування хвороби Крона та її ускладнень показав більш високу ефективність у порівнянні з традиційними методами.

Отримані результати у пацієнтів І групи свідчать про те, що призначення профілактичного курсу лікування через 6 місяців, навіть за відсутності клінічних проявів захворювання, значно збільшує тривалість клінічної ремісії та знижує частоту рецидивів до 12% у пацієнтів основної групи проти 39,1% у пацієнтів Іа групи порівняння.

Ендоскопічна балонна дилатація стриктур кишківника з введенням преднізолону 40 мг в ділянку кишківника після дилатації у пацієнтів ІІ групи була більш ефективною у порівнянні з класичною балонною дилатацією. Частота рецидивів знижена з 34,4 до 9,3%. Ризик рецидивів стриктури кишківника в ІІа групі протягом першого року спостереження в 4,5 рази вищий -  $HR=4,5$  (1,6-12,9);  $p=0,010$  у порівнянні з ІІ групою пацієнтів. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи ІІ складає  $HR=0,22$  (0,08-0,63), що відповідає зниженню ризику рецидивів в ІІ групі на 78%. Ефективність удосконаленої ендоскопічної балонної дилатації при стриктурах кишківника також була підтверджена на колоноскопії з морфологічним дослідженням слизової оболонки ділянки кишківника після балонування через 6 місяців у пацієнтів обох групах.

Щодо пацієнтів ІІІ групи то інтраопераційне введення преднізолону у брижу запаленої ділянки кишки та призначення базисної терапії у післяопераційному періоді з обов'язковим призначенням повторного курсу лікування месалазинами через кожні 6 місяців також значно збільшує тривалість клінічної ремісії та знижує частоту рецидивів до 7,1% у пацієнтів основної групи проти 28,6% у пацієнтів ІІІа групи порівняння.

Таким чином, використання розробленого диференційованого алгоритму лікування хвороби Крона та її ускладнень, який включає у пацієнтів із запальною формою захворювання проведення базисного курсу лікування та повторного призначення месалазинів кожні 6 місяців збільшує тривалість ремісії. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи І складає  $HR_{(I/IIa)} = 0,25$  (0,08 – 0,79), що визначає зниження ризику рецидивів в І групі на 75%, ( $p=0,024$ ). Серед пацієнтів з ускладненою формою, зокрема



стриктурую кишківника, застосування балонної дилатації ділянки стриктури з місцевим введенням преднізолону знижує частоту рецидиву стриктури. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи II складає  $HR=0,22$  (0,08-0,63), що відповідає зниженню ризику рецидивів в II групі на 78%. У пацієнтів з хірургічними ускладненнями хвороби Крона із застосуванням інтраопераційного введення преднізолону у брижу кишки знижує частоту рецидивів та збільшує тривалість клінічної ремісії. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи III складає  $HR_{(III/IIIa)} = 0,23$  (0,07 - 0,78),  $P=0,036$ , що визначає зниження ризику рецидивів у III групі на 77%. Такий ефект лікування хвороби Крона та її ускладнень досягається за рахунок використання диференційованого алгоритму [1].

Крім того, було розроблено спосіб діагностики хвороби Крона з використанням відеокапсульної ендоскопії, іліоколоноскопії, енетроскопії та біопсії з уражених ділянок кишківника. Для вивчення ефективності способу діагностики було проаналізовано 288 пацієнтів з синдромом подразненого кишківника, які були розділені на 2 групи в залежності від способу діагностики. У першу групу увійшли 143 пацієнти з синдромом подразненого кишківника, яким виконувалася діагностика традиційними методами. У другу групу увійшли 145 пацієнтів з синдромом подразненого кишківника, яким діагностика проводилася з використанням розробленого алгоритму. Сутність алгоритму полягала в тому, що крім традиційних методів діагностики, зокрема ультразвукового дослідження черевної порожнини, гастроскопії, колоноскопії, виконувалася відеокапсульна ендоскопія, іліоколоноскопія та енетроскопія з біопсією з уражених ділянок кишки.

**Ключові слова:** хвороба Крона, ілеїт, перфорація кишківника, стриктура кишківника, ендоскопічна балонна дилатація, резекція кишківника, терапія месалазинами, терапія кортикостероїдами, відеокапсульна ендоскопія, біопсія.

## ANNOTATION

Mylianovska A.O, Optimization of diagnosis and complex surgical treatment of Crohn's disease - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 14.01.03 - surgery. - PL Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, 2022.

The dissertation is devoted to increasing the efficiency of diagnosis and treatment of Crohn 's disease by substantiating, developing and implementing a diagnostic and treatment algorithm.

The prevalence of Crohn's disease is 90 cases per 100,000 population. Over the last decade, there has been an increase in the incidence of Crohn's disease, particularly among young people of working age.

Despite significant advances in the treatment of Crohn's disease, the urgency of the problem has not diminished due to its chronic recurrence. Remission after specific treatment with mesalazine in most patients is short-lived (6-7 months), and the recurrence rate reaches 50-60%.

In patients with a history of the disease for more than 10 years, the need for surgical treatment, due to the development of intestinal stricture, perforation, peritonitis, occurs in 90% of patients. The main types of surgical treatment for complications of Crohn's disease are resection of the affected area of the intestine with the formation of an anastomosis or stoma. Unfortunately, resection of the affected area in Crohn's disease does not prevent the recurrence of the disease, even in the area of the intestinal anastomosis or other parts of the intestine, so there is a need for repeated resections. Repeated resections of the intestine in patients with surgical complications of Crohn's disease develop a complication such as short bowel syndrome, which significantly impairs the general condition of patients and quality of life.

The lack of a single method of diagnosis to establish a definitive diagnosis of Crohn's disease and unsatisfactory treatment results determine the feasibility of developing a comprehensive diagnostic and treatment algorithm to improve the

effectiveness of diagnosis and treatment. To achieve this goal, the following research objectives were identified: to study the results of diagnosis and treatment of Crohn's disease; substantiate the early diagnosis of Crohn's disease and develop a method for early diagnosis of Crohn's disease using capsular endoscopy and ileocolonoscopy; to develop an algorithm for complex treatment of Crohn's disease; improve the treatment of complications of Crohn's disease; to study the results of early diagnosis and treatment of Crohn's disease using the developed algorithm and method.

To implement the objectives, an analysis of the treatment of 168 patients with Crohn's disease and its complications for the period from 2010 to 2020. Age of patients from 17 to 65 years The mean age was  $41 \pm 1.1$  years. There were 96 men (57.1%) and 72 women (42.8%). All of them were examined and treated in the clinic of the Department of Surgery and Proctology of the National University of Health. P.L. Shupyk on the basis of the Kyiv Regional Clinical Hospital.

Depending on the treatment algorithm, patients were divided into two groups: the main and the comparison group. The main group consisted of 85 (50.5%) patients who were treated according to the developed algorithm, the comparison group - 83 (49.4%) patients who were treated by traditional methods.

Patients in the main group were divided into groups III depending on the clinical course of Crohn's disease and treatment tactics.

The first group consisted of 25 (29.4%) patients with Crohn's disease who had an inflammatory course of the disease, who were treated according to the developed algorithm, which included a course of oral and rectal forms of mesalazine for 1 month and repeat every 6 months after the prescribed course treatment. The comparison group Ia consisted of 23 (27.7%) patients with Crohn's disease who received only basic therapy without re-prophylactic treatment. All patients in the first group were pre-examined. The diagnosis of Crohn's disease was confirmed by clinical and laboratory studies, videocapsule endoscopy, colonoscopy with biopsy and histological examination. In 9 patients of group I by colonoscopy and videocapsular endoscopy it was determined that the inflammation was localized in the hungry intestine, in 11 - in the terminal ileum and in 5 in the colon. Among

patients of group Ia, in 18 the inflammation was localized in the terminal part of the ileum, and in 5 in the large intestine. Patients received repeated courses of treatment for 24 months while they were in the study.

The second group included 32 (37.6%) patients with a strict form of Crohn's disease, who underwent endoscopic balloon dilatation of intestinal stricture with the introduction of prednisolone in the area of stricture after ballooning according to the developed method (utility model patent №144621 from 12.10.2020). Comparison group IIa consisted of 32 (38.5%) patients who underwent classical endoscopic balloon dilatation of intestinal stricture. Diagnosis in patients of this group included ileocolonoscopy with biopsy from the area of stricture and CT of the abdominal cavity. Crohn's disease was confirmed histologically in all patients.

Group III included 28 (32.9%) patients with surgical complications of Crohn's disease, in whom surgical treatment was combined with intraoperative administration of prednisolone 40 mg into the mesentery of the inflamed area of the intestine. Comparison group IIIa consisted of 28 (33.7%) patients who underwent surgical treatment without prednisolone 40 mg in the mesentery. Among patients of group III, 13 were clinically diagnosed with local peritonitis, and 15 had diffuse peritonitis. Inflammation of the ileum was detected in 13 patients with local peritonitis. In these patients, 40 mg of prednisolone diluted in 20 ml of saline was administered to the mesentery of the inflamed ileum. Among patients with diffuse peritonitis after laparotomy, 11 showed inflammation of the ileum with perforation, and 4 had inflammation of the sigmoid colon with perforation. 11 patients underwent ileal resection within healthy tissues with end-to-end anastomosis, and 4 patients underwent sigmoid resection within healthy tissues with Mikulich stoma removal. All patients with diffuse peritonitis after intestinal resection were administered prednisolone 40 mg in the mesentery in the resection area, remediation with antiseptic solution and drainage of the abdominal cavity. All patients in group III received basic therapy with mesalazine, which must be repeated every 6 months.

Evaluation of the results was performed taking into account the duration of remission, recurrence rate, complications after endoscopic balloon dilatation and postoperative complications.

The results of treatment of patients of group I showed higher efficiency in comparison with group Ia. The use of basic therapy and prophylactic course with mesalazine every 6 months increases the duration of remission of group Ia and reduces the frequency of relapses.

One month after treatment, patients in groups I and Ia had no recurrence. After 6 months of follow-up, recurrence was 2 (8%) in group I and 6 (26.1%) in group Ia. After 12 months, relapse occurred in 3 (12%) patients of group I and 9 (39.1%) of group Ia. Therefore, the results showed that the highest recurrence rate was observed after 12 months in patients of group Ia - 9 (39.1%), who did not receive a second course of treatment with mesalazine after 6 months. In general, recurrence-free course in group I was found in 22 (88.0%) patients, and in group Ia - 14 (60.9%),  $p = 0.024$ . A comparative analysis of the duration of clinical outcome showed that the relative risk of recurrence of Crohn's disease in group Ia during the first year of follow-up was 3.94 times higher - HR (Ia / I) = 3.94 (1.26 - 12.34),  $p = 0.024$  compared with group I patients. Accordingly, the probability of recurrence for group I is HR (I / Ia) = 0.25 (0.08 - 0.79), which determines the reduction of the risk of recurrence in group I by 75% ( $p = 0.024$ ).

Complications were similar in group II and group IIa patients during endoscopic balloon dilatation, in particular in 1 (3.1%) patient there was perforation in group II and in 1 (3.1%) patient in group IIa, and bleeding occurred in 2 (6, 25%) patients in group II and 3 (9.3%) in group IIa. In patients with perforation in groups II and IIa, intestinal resection was performed with the formation of an anastomosis, and in patients with bleeding in both groups, successful conservative hemostatic therapy was performed.

The recurrence rate was assessed after 6-12 months in patients in groups II and IIa. Among patients of group IIa, repeated endoscopic balloon dilatation was performed in 8 (25%) during the first 6 months and in 3 (9.3%) after 8 months. After

12 months, recurrence of intestinal stricture occurred in 5 (15.6%) patients of group IIa and in 3 (9.3%) group II. That is, the frequency of dilatation procedures in patients of group IIa was  $1.44 \pm 0.66$  procedures per year, and in patients of group II  $1.1 \pm 0.3$  times per year.

Due to the different frequency of stricture recurrences and the different time of their occurrence, a comparative analysis of the duration of time periods of preservation of the achieved clinical outcome of treatment according to the Kaplan-Mayer method. Preservation of clinical outcome in group II was 90.7% and in group IIa - 65.7%.

Among patients in group III, postoperative results were better than in group IIIa.

Surgical treatment was more effective in patients of group III. The recurrence rate was higher in patients of group IIIa. One month after treatment, group III patients had a relapse in 1 (3.5%) patient, and group IIIa relapsed in 3 (10.7%) patients. After 6 months of follow-up, recurrence remained 1 (3.5%) in group III and 5 (17.9%) in group IIIa. After 12 months, relapse occurred in 2 (7.1%) patients of group III and 8 (28.6%) of group IIIa. The best results among patients of group III were achieved due to intraoperative administration of prednisolone 40 mg in the mesentery after resection and prophylactic courses of mesalazine. Recurrence-free course in group III is typical for 26 (92.9%) patients, and in group IIIa - 20 (71.4%).

The highest recurrence rate was observed after 12 months in patients of group IIIa - 8 (28.6%), who did not undergo intraoperative administration of prednisolone in the mesentery after resection and did not require the appointment of mesalazine after 6 months. A comparative analysis of the duration of preservation of the achieved clinical result showed that the relative risk of recurrence of Crohn's disease in group IIIa during the first year of follow-up was 4.43 times higher - HR (IIIa / III) = 4.43 (1.28-15.3),  $p = 0.036$  compared with group III patients. Accordingly, the probability of recurrence for group III is HR (III / IIIa) = 0.23 (0.07 - 0.78),  $P = 0.036$ , which determines the reduction of the risk of recurrence in group III by 77%.

As can be seen from the results obtained, the proposed differentiated algorithm for the treatment of Crohn's disease and its complications has shown higher efficiency compared to traditional methods.

The results obtained in patients of group I indicate that the appointment of preventive treatment after 6 months, even in the absence of clinical manifestations of the disease, significantly increases the duration of clinical remission and reduces recurrence to 12% in patients of the main group against 39.1% in patients Ia comparison groups.

Endoscopic balloon dilatation of intestinal strictures with the introduction of prednisolone 40 mg in the intestine after dilatation in patients of group II was more effective than classical balloon dilatation. The recurrence rate decreased from 34.4% to 9.3%. The risk of recurrence of intestinal stricture in group IIa during the first year of observation is 4.5 times higher - HR = 4.5 (1.6-12.9);  $p = 0.010$  compared with group II patients. Accordingly, the probability of recurrence for group II is HR = 0.22 (0.08-0.63), which corresponds to a 78% reduction in the risk of recurrence in group II. The effectiveness of advanced endoscopic balloon dilatation in intestinal strictures was also confirmed by colonoscopy with morphological examination of the intestinal mucosa after ballooning after 6 months in patients of both groups.

For group III patients, intraoperative administration of prednisolone to the mesentery of the inflamed area of the intestine and the appointment of basic therapy in the postoperative period with mandatory re-appointment of mesalazine every 6 months also significantly increases the duration of clinical remission and reduces recurrence to 7.1% in patients. main group against 28.6% in patients of comparison group IIIa.

Thus, the use of a differentiated algorithm for the treatment of Crohn's disease and its complications, which includes in patients with inflammatory disease, a basic course of treatment and re-appointment of mesalazine every 6 months increases the duration of remission. Accordingly, the probability of recurrence for group I is HR (I / Ia) = 0.25 (0.08 - 0.79), which determines the reduction of the risk of recurrence in group I by 75% ( $p = 0.024$ ). Among patients with complicated form, in particular

intestinal stricture, the use of balloon dilatation of the stricture with local administration of prednisolone reduces the recurrence of stricture. Accordingly, the probability of recurrence for group II is  $HR = 0.22$  (0.08-0.63), which corresponds to a 78% reduction in the risk of recurrence in group II. In patients with surgical complications of Crohn's disease, intraoperative administration of prednisolone to the mesentery reduces the recurrence rate and increases the duration of clinical remission. Accordingly, the probability of recurrence for group III is  $HR$  (III / IIIa) = 0.23 (0.07 - 0.78),  $P = 0.036$ , which determines the reduction of the risk of recurrence in group III by 77%. This effect of treating Crohn's disease and its complications is achieved through the use of a differentiated algorithm [1].

The study analyzed 288 patients with irritable bowel syndrome. Depending on the diagnostic tactics, patients were divided into 2 groups. Groups of patients were comparable in age and sex.

The first group of comparisons included patients with irritable bowel syndrome for the period from 2010 to 2013, who were diagnosed by traditional methods without the use of video capsule endoscopy. This group consisted of 143 patients (49.6%). In the second group, patients were diagnosed according to the algorithm developed by us, using video capsule endoscopy, ilio-colonoscopy and, if necessary, enteroscopy with biopsy from the affected areas. This group consisted of 145 patients (50.3%).

**Key words:** Crohn's disease, ileitis, intestinal perforation, intestinal stricture, endoscopic balloon dilatation, intestinal resection, mesalazine therapy, corticosteroids therapy, capsule endoscopy, biopsy.



## Список публікацій здобувача

1. Фелештинський Я. П., Милянська А.О., Пироговський В. Ю., Дядик О.О. Відеокапсульна ендоскопія в діагностиці хвороби Крона. Шпитальна хірургія, м.Тернопіль.-2020.-№3.-С. 5-10; (Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).

2. Фелештинський Я. П., Милянська А.О., Пироговський В. Ю., Дядик О.О. Evaluation of the endoscopic treatment with topical prednisolone administration for intestinal strictures in Crohn's disease. Polish Journal of surgery. Польша.-2.09.2021.-93.-1-6; (Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).

3. Фелештинський Я. П., Милянська А. О., Пироговський В. Ю. Диференційований алгоритм лікування хвороби Крона та її ускладнень. Клінічна та експериментальна патологія, м.Чернівці.-2021. Т.20, №4(78).- С.105-111. (Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).

4. Пироговський В. Ю., Фелештинський Я. П., Племянник С. В., Милянська А. О., Снісаревський П. П., Гречана У. І. Комплексний підхід до ранньої діагностики хвороби Крона. - Матеріали X Симпозіума «Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія», 13—14 вересня 2018 року, м. Коблево.

5. Пироговський В. Ю., Фелештинський Я. П., Племянник С. В., Милянська А. О., Снісаревський П. П., Гречана У. І. Використання капсульної ендоскопії для ранньої діагностики хвороби Крона. - Матеріали науково-практичної конференції за міжнародною участю “Актуальні проблеми сучасної хірургії та колопроктології”, присвяченої 110 – річчю з дня заснування Наукового Товариства хірургів м. Києва і Київської області, 22-23 листопада 2018 року, м.Київ.

6. Пироговський В. Ю., Сорокін Б. В., Милянська А. О. Відеокапсульна ендоскопія у діагностиці захворювань тонкої кишки. –

Матеріали XIV з'їзд онкологів та радіологів України, м Київ, 30 вересня – 2 жовтня 2021 року.

7. Фелештинський В. Ю., Пироговський В. Ю., Милянська А. О. The use of videocapsule endoscopy in the diagnosis of diseases of the gastrointestinal tract – Матеріали 17<sup>th</sup> Scientific Conference, м.Дублін, Ірландія, 21-23 вересня 2022.

8. Фелештинський В. Ю., Пироговський В. Ю., Милянська А. О. Evaluation of the endoscopic treatment with topical prednisolone administration for intestinal strictures in Crohn's disease– Матеріали 17<sup>th</sup> Scientific Conference, м.Дублін, Ірландія, 21-23 вересня 2022.

9. Пироговський В. Ю., Фелештинський Я. П., Племянник С. В., Милянська А. О. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Патент на корисну модель №140449 від 25.02.2020 «Спосіб комплексної ранньої діагностики хвороби Крона тонкої кишки». (Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка патенту до публікації).

10. Пироговський В. Ю., Фелештинський Я. П., Милянська А. О. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Патент на корисну модель № 144621 від 13.10.2020 «Спосіб ендоскопічного лікування стриктур термінального відділу тонкої кишки при хворобі Крона». (Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка патенту до публікації).

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ХВ	– хвороба Крона
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ВКЕ	– відеокапсульна ендоскопія
ВКС	– відеоколоноскопія
ЕГДС	– езофагогастродуоденоскопія
УЗД	– ультразвукове дослідження
КТ	– комп'ютерна томографія
КТЕ	– комп'ютерна ентерографія
МРЕ	– магнітно-резонансна ентерографія
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати
DAE	– дивайс-асистована ентероскопія
СDAI	– індекс активності хвороби Крона
СРБ	– С-реактивний білок
ЗЗК	– запальні захворювання кишківника
АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
ASCA	– <i>Saccharomyces cerevisiac</i>

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ КРОНА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	27
1.1. Етіологія, патогенез, клініка та класифікація хвороби Крона.....	27
1.2. Інструментальні та лабораторні методи дослідження.....	31
1.3. Методи лікування хвороби Крона.....	53
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	59
2.1. Загальна характеристика пацієнтів.....	59
2.2. Методи досліджень.....	63
2.3. Способи лікування.....	75
2.4. Статистичні методи обробки отриманих даних.....	78
РОЗДІЛ 3. ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ХВОРОБИ КРОНА.....	79
РОЗДІЛ 4. АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ КРОНА ТА ЇЇ УСКЛАДНЕНЬ.....	99
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	117
ВИСНОВКИ.....	129
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	132
ДОДАТКИ.....	149

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Актуальність проблеми хвороби Крона на початку XXI століття визначається збільшенням частоти цього захворювання, труднощами діагностики та незадовільними результатами лікування. Діагностика хвороби Крона у більшості пацієнтів (60%) встановлюється на пізніх стадіях при розвитку ускладнень, що зумовлено варіабельністю як клінічних проявів, так і морфологічних змін у кишечнику, які труднодоступні діагностиці загальноприйнятими методами. Складність та несвоєчасність діагностики хвороби Крона часто призводять до розвитку ускладнень та інвалідизації. Поширеність хвороби Крона складає 90 випадків на 100 000 населення. За останнє десятиліття відмічається збільшення захворюваності на хворобу Крона, зокрема у людей молодого, працездатного віку[8, 64, 87].

Найчастіше хвороба Крона уражає клубову кишку. За даними літератури ураження клубової кишки зустрічається у 40% пацієнтів з діагнозом хвороба Крона. Крім того патологічні зміни в тонкій кишці при цьому захворюванні переважно супроводжуються незначно вираженою клінічною картиною та часто є причиною розвитку різних ускладнень (перитоніт, кишкові нориці, абсцеси, стриктури кишки). Для діагностики хвороби Крона застосовують традиційні методи: гастроскопію, колоноскопію, комп'ютерну томографію, ультразвукову діагностику. В той же час, ці методи не дозволяють вчасно встановити остаточний діагноз та відповідно визначити лікувальну тактику [35, 72].

Незважаючи на значний прогрес у лікуванні хвороби Крона актуальність проблеми не зменшується у зв'язку з хронічно-рецидивуючим перебігом. Ремісія після специфічного лікування з використанням месалазинів у більшості пацієнтів є короткотривалою (6-7 місяців), а частота рецидивів досягає 50-60% [8, 14, 95].

У пацієнтів з анамнезом захворювання понад 10 років необхідність у хірургічному лікуванні, у зв'язку з розвитком стриктури кишківника, перфорації, перитоніту, виникає у 90% пацієнтів [33]. Основними видами

хірургічного лікування при ускладненнях при хворобі Крона є резекція ураженої ділянки кишківника з формуванням анастомозу або стоми. На жаль резекція ураженої ділянки при хворобі Крона не запобігає розвитку рецидиву хвороби навіть на ділянці міжкишкового анастомозу або інших ділянках кишківника, тому виникає необхідність у повторних резекціях. При повторних резекціях кишківника у пацієнтів з хірургічними ускладненнями хвороби Крона розвивається таке ускладнення як синдром короткого кишківника, що значно погіршує загальний стан пацієнтів та якість життя [21, 26, 33].

Незадовільні результати діагностики та лікування хвороби Крона, а також висока частота ускладнень, обґрунтовує необхідність розробки диференційованого лікувально-діагностичного алгоритму.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика і являє собою фрагмент теми НДР кафедри хірургії і проктології «Розробка нових відкритих та лапароскопічних методів хірургічного лікування захворювань передньої черевної стінки та органів черевної порожнини» (номер державної реєстрації – 0115U002170), термін виконання лютий 2015 – грудень 2022 року.

**Мета:** підвищити ефективність діагностики та комплексного хірургічного лікування хвороби Крона та її ускладнень.

### **Завдання:**

1. Вивчити результати діагностики та лікування хвороби Крона.
2. Обґрунтувати ранню діагностику хвороби Крона та розробити спосіб ранньої діагностики хвороби Крона за допомогою використання капсульної ендоскопії та ілеоколоноскопії.
3. Розробити алгоритм комплексного лікування хвороби Крона.
4. Удосконалити спосіб лікування ускладнень хвороби Крона.
5. Оцінити ефективність використання розробленого алгоритму та порівняти з традиційними методами.

**Об'єкт дослідження.** Хвороба Крона, термінальний ілеїт, стриктура кишківника перфорація кишківника, перитоніт.

**Предмет дослідження.** Методи діагностика хвороби Крона, капсульна ендоскопія кишківника, ілеоколоноскопія, біопсія кишківника, консервативні методи лікування, ендоскопічні методи лікування, хірургічні методи лікування.

**Методи дослідження.** Загальноклінічні, лабораторні, ультразвукові, ендоскопічні, рентгенологічні, комп'ютерна томографія (КТ), статистичні, морфологічні.

**Наукова новизна.** Вперше вивчено використання відеокапсульної ендоскопії (ВКЕ) тонкого кишківника при хворобі Крона (ХК) та виявлено ураження тонкої кишки, які не доступні для діагностики традиційними методами такими як відеоколоноскопія (ВКС) та езофагогастроуденоскопія (ЕГДС).

Вперше обгрунтовано повторне призначення базисної терапії кожні 6 місяців навіть при відсутності клінічних проявів хвороби Крона.

Вперше доведено застосування ендоскопічної балонної дилатації з підслизовим введенням преднізолону у ділянку стриктури кишківника при хворобі Крона.

Вперше проведено введення преднізолону у брижейку кишківника після резекції.

Вперше обгрунтовано використання розробленого діагностично-лікувального алгоритму при хворобі Крона з урахуванням клінічного перебігу, анамнезу, об'єктивних змін, результатів морфологічного дослідження ураженої ділянки слизової оболонки кишківника з виявленим гранульоматозним запаленням, що є характерним для хвороби Крона та обумовлює призначення спеціальної терапії, проведення малоінвазивного ендоскопічного лікування чи хірургічного втручання.

Вперше доведено, що використання розробленого діагностично-лікувального алгоритму при хворобі Крона підвищує ефективність

діагностики та лікування, збільшує тривалість ремісії та зменшує частоту рецидивів.

**Практичне значення очікуваних результатів.** Використання способу діагностики хвороби Крона за допомогою одночасного використання капсульної ендоскопії та ілеоколоноскопії з біопсією з уражених ділянок кишківника. (Патент на корисну модель №140449 від 25.02.2020 «Спосіб комплексної ранньої діагностики хвороби Крона тонкої кишки». Я.П. Фелештинський, В.Ю. Пироговський, А.О. Милянська, С.В. Плем'яник, О.С.Карбовнича). Використання розробленого алгоритму діагностики при синдромі подразненої кишки дозволяє на ранніх стадіях виявити хворобу Крона у 33,1% пацієнтів, тоді як традиційні методи дозволяють виявити хворобу Крона лише у 13,9%.

Впроваджений у лікувальну практику діагностично-лікувальний алгоритм при хворобі Крона дозволяє збільшити тривалість ремісії та зменшити частоту рецидивів до 12% при запальному перебігу захворювання, до 9,3% при стриктуруючому перебігу та до 7,1% при розвитку ускладнень таких як перфорація, перитоніт.

Використання способу ендоскопічного лікування стриктур кишківника при хворобі Крона (Патент на корисну модель № 144621 від 13.10.2020 «Спосіб ендоскопічного лікування стриктур термінального відділу тонкої кишки при хворобі Крона». Я.П. Фелештинський, В.Ю. Пироговський, А.О. Милянська, С.В. Плем'яник), що дозволяє зменшити частоту рецидивів стриктур з 34,3% до 9,3%.

Все, вище перераховане, дозволяє діагностувати хворобу Крона на ранній стадії, знижує частоту виникнення ускладнень та інвалідизації, зменшує необхідність у повторному обстеженні, покращує ефективність лікування та якість життя пацієнтів.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику хірургічного та проктологічного відділень Київської обласної клінічної лікарні, хірургічного відділення Київської міської клінічної лікарні



№ 5 та в навчальний процес кафедри хірургії і проктології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

**Особистий внесок здобувача.** Автором спільно з науковим керівником визначені мета, завдання та дизайн дослідження. Самостійно виконано аналіз літературних джерел, патентно-інформаційний пошук за темою дисертації. Дисертантом особисто виконано набір клінічного матеріалу, обстеження пацієнтів, самостійно виконувалась відеокапсульна ендоскопія та ілеоколоноскопія з біопсією слизової оболонки тонкої та товстої кишки. Автор приймала участь у виконанні лабораторних, морфологічних досліджень та проведенні ендоскопічних балонних дилатацій. Дисертантом особисто опрацьовані та систематизовані отримані результати. Самостійно викладено зміст дисертаційного дослідження, здійснено статистичну обробку результатів. Спільно з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації. У спільних наукових працях авторові належить обґрунтування статей, їх написання, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка їх до друку.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях, симпозіумах та вебінарах: X Симпозіум «Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія», 13–14 вересня 2018 року, м. Коблево; Науково-практична конференція за міжнародною участю “Актуальні проблеми сучасної хірургії та колопроктології”, присвячена 110 – річчю з дня заснування Наукового Товариства хірургів м. Києва і Київської області, 22-23 листопада 2018 року, м.Київ; Науково-практична конференція XI Український гастроентерологічний тиждень, м. Одеса, 3-4 жовтня 2019 року; Національна науково-практична конференція з міжнародною участю запальні та функціональні захворювання кишечника, м. Київ, 21-22 листопада 2019 року; Вебінар для сімейних лікарів «Просто про складне. У фокусі – пацієнти з запальними захворюваннями кишечника та нецукровим діабетом», 29 вересня 2020 року; Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Актуальні питання ендоскопії», м.Київ 15 жовтня 2020 року; Вебінар для сімейних лікарів та гастроентерологів, 28 жовтня 2020 року; XII Міжнародний медичний форум «Іновації у медицині – здоров'я нації», с.Березівка, 25-27 травня 2021 року; XIV з'їзд онкологів та радіологів України, м.Київ, 30 вересня – 2 жовтня 2021 року; 17<sup>th</sup> Scientific Conference, м.Дублін, Ірландія, 21-23 вересня 2022. Стендова доповідь; 17<sup>th</sup> Scientific Conference, м.Дублін, Ірландія, 21-23 вересня 2022. Стендова доповідь.

**Публікації.** Результати дисертаційного дослідження опубліковано у 10 друкованих працях, зокрема: у 3 статтях – в наукових фахових виданнях, з них 2 – у наукових фахових виданнях України, 1 – у періодичному науковому виданні країни Європейського Союзу (Республіка Польща), що індексується базою Scopus – Q3 та 5 тезах у матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 2 деклараційних патенти України на корисну модель.

**Структура дисертації.** Дисертацію викладено на 152 сторінках друкованого тексту, з яких 130 займає основний зміст, складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узгодження результатів, висновків, списку використаних джерел, з яких 140 латиницею, додатки. Текст ілюстровано 14 таблицями та 36 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ КРОНА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1. Поширеність, причини виникнення та класифікація хвороби Крона

За останні десятиліття відзначається збільшення частоти захворювання на хворобу Крона. Особливо часто хворіють люди молодого, працездатного віку. Ця тенденція зберігається вже протягом останніх 40 років. Жінки хворіють дещо частіше за чоловіків (співвідношення 1: 1,12) [46, 103]. У Великобританії, Швеції, США та Німеччині, були проведені дослідження, які продемонстрували, що поширеність хвороби Крона коливається в межах від 34 до 146 хворих на 100 000 населення [49, 55]. Зокрема в Північній Америці спостерігається збільшення частоти захворювання на хворобу Крона з 7.9 випадку на 100000 населення до 14,8 на 100 000 населення на рік [35, 106]. Нині діагностика та лікування хвороби Крона є складною клінічною проблемою. Через складності діагностики даного захворювання лікування хвороби значно затягується та є менш ефективним. Крім того, неправильна та невчасна діагностика захворювання часто призводить до оперативного втручання з приводу підозри на іншу хірургічну патологію [91, 113, 135]. Таким чином, актуальність теми визначена ростом захворюваності на хворобу Крона та відсутністю комплексного підходу до діагностики та лікування. Тому це обґрунтовує необхідність у розробленні лікувально-діагностичного алгоритму.

Хвороба Крона – це хронічне захворювання шлунково-кишкового тракту, яке може уражати будь-який відділ травної системи, частіше за все кінцевий відділ тонкої та/або товстої кишки [4, 67]. Хвороба Крона характеризується трансмуральним ураженням кишкової стінки та формуванням стриктур, нориць, перфорацій [7, 133]. Крім того при хворобі Крона при тривалому перебігу можлива малігнізація уражених ділянок. У Данії було проведено дослідження з 1978-2010 роки, всі досліджувані були

старше 16 років. Досліджувалася частота виникнення аденокарциноми тонкої кишки при хворобі Крона у популяції (n=6985185). Результати продемонстрували, що частота виникнення аденокарцином тонкої кишки при хворобі Крона вища у 7 разів [18].

Захворювання назване на честь американського лікаря-гастроентеролога Баррила Крона (1884-1983), що вперше висвітлив повну клінічну характеристику хвороби у 1932 році. Лікар Баррил Крон запропонував такі варіанти назви захворювання: рубцевий ентероколіт, регіональний ентерит, регіональний ілеїт. Проте в медичну класифікацію патологія була внесена за іменем першовідкривача. А опис випадків хвороби Крона італійським лікарем, засновником патологічної анатомії, Джованні Баттістом Морганьї, призвів до значного прориву в розумінні етіології, діагностиці та лікуванні цього захворювання. Лише через 20 років досліджень, що були виконані одночасно декількома авторами, було продемонстровано, що ураження при хворобі Крона не обмежується термінальним відділом клубової кишки.

### **1.1.1. Етіологія та патогенез**

Етіологія та патогенез захворювання дотепер невідомі, також залишаються невідомими причини загострення та ремісії захворювання. Як етіологічний фактор розглядають ряд бактерій (псевдотуберкульозні бактерії роду *Yersinia enterocolica*), віруси, харчову алергію, паління, дію токсичних сполук, але жоден з них не отримав переконливого наукового обґрунтування та не був підтверджений. Більшість дослідників виділяють такі основні патогенетичні чинники: імунологічні, нервово-психічні, дисбіотичні та спадкові [59, 61, 75, 76, 136]. Хвороба Крона є спадковим захворюванням. Нині виділяють, як мінімум, 3 локуси, в яких каріотиповані гени, поліморфні варіанти яких збільшують ризик захворювання. У 2001 році був ідентифікований ген NOD2, розташований на довгому плечі хромосоми 16, згодом його назву змінено на CARD15 (ген CARD15 кодує білок, що містить домен активації каспаз - caspase recruitment domain-containing protein 15). CARD15 є членом суперсімейства Ced-4, що регулює апоптоз. Нині зв'язок між

запальними захворюваннями кишечника та мутаціями CARD15 підтверджений. Взаємодія мурам-дипептида стінки бактерій з протеїном CARD15 призводить до активації ядерного чинника, який відіграє ключову роль в імунній відповіді, стимулюючи та контролюючи синтез прозапальних цитокінів. Виділяють три поліморфні варіанти гена NOD2 / CARD15 - Arg702Trp, Gly908Arg, с.3020С, які пов'язані з підвищеним ризиком захворювання [19, 54, 107].

### **1.1.2. Класифікація**

Згідно класифікації хвороби Крона, що запропонована А. Р. Златкіною та О. В. Фролькіс виділяють такі її форми:

Поширеність хвороби Крона:

1. ХК дванадцятипалої кишки;
2. ХК клубової кишки (термінальний ілеїт);
3. ХК товстої кишки (ободової, прямої).

Клінічний перебіг:

1. Гострий
2. Хронічний

Фази перебігу:

1. Загострення
2. Ремісія.

Тяжкість перебігу:

1. Легка
2. Середня
3. Тяжка.

Ускладнення:

норицева форма;  
перитоніт;  
стеноз кишки.

При тривалому перебігу хвороби у 40% хворих має місце множинна локалізація процесу [18].

У 2005 році у Монреалі була запропонована класифікація хвороби Крона, яка враховувала вік у якому з'явилися перші прояви, локалізацію ураження та клінічний перебіг захворювання. Класифікація ХК (Монреаль, 2005 ) за віком: вік встановлення діагнозу: А1 – до 16 років; А2 – 17 – 40 років; А3 - старше 40 років. За локалізацією запального процесу: L1 – термінальний ілеїт; L2 – ізольовано товста кишка; L3 – тонка + товста кишка; L4 – верхній відділ ШКТ; Можливе поєднання L1+L4, L2+L4, L3+L4. Особливості перебігу: В1 – нестенозуючий, непенетруючий; В2 – стенозуючий; В3 – пенетруючий; р – наявність перианальних змін. В діагнозі хвороби Крона вказують наявність позакишкових уражень і перианальних змін.

### **Клінічні прояви**

Клінічні прояви хвороби Крона надзвичайно варіабельні. При цьому пацієнти можуть відчувати симптоми протягом багатьох років до встановлення діагнозу [89, 109]. Найчастішими симптомами загострення хвороби Крона є загальна слабкість, хронічна діарея (більше 6 тижнів), біль у животі, зниження маси тіла, стілець з кров'ю та підвищення температури тіла [108]. При об'єктивному обстеженні у пацієнтів з хворобою Крона визначається зниження маси тіла та блідість шкірних покривів. Можуть виявлятися періанальні нориці та абсцеси [63, 118, 122]. Ступінь активності загострення, «атаки», хвороби Крона визначається за індексом активності хвороби Крона (ІАХК), що відомий як індекс Беста [48]. Даний індекс базується на аналізі суб'єктивних симптомів пацієнта та залежить від характеристики скарг самим пацієнтом та їх коректної інтерпретації лікарем. Щоб розрахувати індекс по Бесту (СDAI), пацієнт протягом 7 днів повинен відслідковувати та записувати характер та частоту появи певних симптомів, після чого повідомляти про них лікаря. Для визначення ступеня активності хвороби Крона оцінюється:

Частота проносу протягом останніх 7 днів.

Застосування ліків для лікування проносу.

Вираженість болю в животі за останні 7 днів.

Загальний стан пацієнта за останні 7 днів.

Кількість нападів лихоманки (підвищення температури тіла понад 37,5° С) за останні 7 днів.

Наявність кишкових нориць та запальних ускладнень з боку суглобів, структуру очей, шкірних покривів, слизової оболонки порожнини рота.

Напруженість м'язів живота, що визначається лікарем під час обстеження хворого.

Гематокрит.

Маса тіла пацієнта.

Отримані дані заносяться в спеціальну таблицю, де кожному симптому відповідає певна кількість балів (в залежності від його наявності та вираженості). За сумою набраних балів визначається активність хвороби Крона, що дозволяє спланувати лікування та визначити прогноз. Залежно від кількості набраних балів визначають ступінь активності хвороби:

- неактивна стадія хвороби Крона (ремісію) - менше 150 балів.
- низьку (легку) ступінь активності - 150 - 300 балів.
- помірну (середню) ступінь активності - 301 - 450 балів.
- високу (тяжку) ступінь активності - 451 і більше балів.

## **1.2. Інструментальні та лабораторні методи дослідження**

Нажаль відсутні специфічні маркери та ознаки хвороби Крона, тому дане захворювання не діагностується за допомогою огляду або лабораторних аналізів біологічних рідин організму. Дослідження крові дає можливість лише припустити про наявність запального захворювання кишківника. У зв'язку з колосальним технологічним прогресом діагностичної техніки за останнє десятиліття спостерігається значна зміна принципів та підходів до діагностики різних захворювань внутрішніх органів. Тонкий кишківник тривалий час був недоступний для ендоскопічного обстеження. Складність діагностики захворювань тонкої кишки обумовлені труднодоступністю даних відділів травного тракту для методів інструментальної діагностики [129]. Крім того, патологічні зміни в тонкій кишці мають незначні клінічні прояви та

призводять до розвитку різних важких синдромів (біль у животі, рідкий стілець, часткова кишкова непрохідність, приховані кишкові кровотечі, залізодефіцитна анемія). Одним з найбільш частих захворювань тонкої кишки є хвороба Крона. При цьому захворюванні тонкий кишечник уражається у 66% пацієнтів [63].

Для діагностики використовуються такі методи інструментальних досліджень:

- колоноскопія, що виявляє наявність виразкових дефектів. При зондовій колоноскопії можливо комплексне дослідження: візуальне обстеження та біопсія;

- капсульна ендоскопія без будь-якої анестезіологічної допомоги, дозволяє оглянути всю тонку кишку із високою якістю зображення. Інвазивність методу була зменшена до мінімуму та не перевищує проблему ковтання «великої пігулки» [88].

- різні види ентероскопії дають можливість не лише оглянути тонкий кишечник, а й провести діагностичні та лікувальні маніпуляції;

- гастродуоденоскопія дозволяє візуально оцінити стан слизової дванадцятипалої кишки, шлунку та стравоходу;

- рентгенографічне контрастне дослідження кишечника виявляє ерозії та тріщини слизової кишечника, звуження просвіту кишки;

- метод комп'ютерної томографії використовується при підозрі на розвиток ускладнень (абсцеси, інфільтрати);

- ультразвукове дослідження кишечника застосовується для виявлення вільної рідини в черевній порожнині (перитоніту), ускладнення хвороби Крона;

- магнітно-резонансна томографія з контрастуванням допомагає оцінити обсяг ураження кишечника, діагностувати такі ускладнення, як формування норицевих ходів, збільшення лімфовузлів і т. п.

Незважаючи на велику кількість діагностичних технологій, жодна з них не має 100% точності у постановці діагнозу хвороби Крона. Тому є необхідність комбінації різних методів.



### 1.2.1. Ендоскопічні методи діагностики

#### Ілеоколоноскопія

Золотим стандартом для діагностики хвороби Крона прийнято вважати ілеоколоноскопію. Проте результати досліджень свідчать про те, що пацієнти з активною формою хвороби Крона тонкої кишки або верхніх відділів шлунково-кишкового тракту можуть мати негативні результати ілеоколоноскопії. Значення ілеоколоноскопії з біопсією для встановлення хвороби Крона залишаються предметом дискусій в клінічній практиці [25]. Вона має неоціненне значення для пацієнтів з хворобою Крона при локалізації захворювання в товстій кишці та термінальному відділі клубової кишки [44].

Ендоскопічна картина при хворобі Крона досить різноманітна, але має певні закономірності. Згідно Carbonnel et al такими ознаками є:

- сегментарне ураження шлунково-кишкового тракту;
- щілиноподібні виразки;
- афтозні виразки та ерозії;
- зливні та глибокі виразки;
- поздовжнє розташування виразок;
- ураження переважно локалізуються у термінальному відділі клубової кишки;
- рельєф слизової оболонки нагадує «бруківку», так як наявні ділянки незміненої слизової на фоні ураження [25].

Але, як показує досвід, відсутність патологічних змін при ілеоколоноскопії з біопсією товстої кишки та в термінальному відділі клубової кишки не виключає повністю діагноз хвороби Крона та не дозволяє повністю оцінити активність захворювання. Крім того, ілеоскопія при колоноскопії не завжди технічно можлива у зв'язку як з індивідуальними особливостями пацієнта (злуковий процес в черевній порожнині, виражений больовий синдром, вроджені аномалії товстого кишківника), так і з різною якістю застосовуваного обладнання та кваліфікацією лікаря – ендоскопіста. Крім того, максимально можлива довжина доступної огляду ділянки – 15-20 см –

не дозволяє робити висновок про стан сегментів тонкого кишківника, розташованих вище. Тому, при хворобі Крона доцільно доповнювати ілеоколоноскопію сучасними методами візуалізації: комп'ютерною томографією (КТ), капсульною ендоскопією, магнітно-резонансною ентерографією (МРЕ) [22, 56].

### **Відеокапсульна ендоскопія**

Розвиток ендоскопічної діагностики тонкого кишечника відбувався паралельно з технічним прогресом. Новим методом діагностики захворювань тонкої кишки стала капсульна ендоскопія. Це технічне нововведення було продуктом активної технічної та наукової взаємодії J. Gavriel, G. Iddan і P. Swain, які почали розробку бездротової ендовідеосистеми та принципів передачі відеозображення у 1988 р. У жовтні 1999 р P. Swain вперше провів випробування ендоскопічної відеокапсули *in vivo* на собі. Капсульна ендоскопія починає широко використовуватися у світі після отримання FDA-дозволу у 2001 році. А в 2003 капсула була схвалена як перша ланка в діагностиці захворювань тонкого кишечника [10]. Капсула має розміри 11×25,9 мм, оснащена мініатюрною камерою, яка робить 60000 знімків за 8 годин обстеження [29, 30].

Капсульна ендоскопія є не інвазивною технікою, комфортною для пацієнта та має високу чутливість (96-100%) для визначення змін з боку слизової тонкого кишечника, а також при потребі дозволяє визначити напрям ентероскопії (антеградно чи ретроградно); але капсульна ендоскопія має також недоліки та протипоказання, як будь-який метод діагностики [78].

Недоліки капсульної ендоскопії:

- можлива затримка капсули в ділянці звуження;
- неможливо точно вказати локалізацію капсули;
- немає можливості проведення біопсії та ендоскопічних методів лікування;
- висока вартість відеокапсули.

Протипоказання до капсульної ендоскопії:

- Перфорація порожнистого органу черевної порожнини, перитоніт;

- Гостра кишкова непрохідність;
- Імплантований кардіостимулятор;
- Порушення акту ковтання;
- Пацієнти в гострій фазі неспецифічного запального захворювання товстого кишківника, радіаційні коліти, активна дизентерія;
- Гіперчутливість до полімерних матеріалів, з яких виготовлена відеокапсула;
- Вік до 16 років та старше 70 років;
- Вагітність;
- Заплановане МРТ дослідження.

Проведений мета аналіз 32 досліджень продемонстрував значно вищу діагностичну цінність відеокапсульної ендоскопії у порівнянні з традиційними методами обстеження, 71 проти 41% відповідно [32].

При проведенні порівняльного аналізу діагностичної цінності капсульної ендоскопії та рентгенологічних методів дослідження тонкої кишки у пацієнтів з підозрою на хворобу Крона багатьма авторами відзначено значну перевагу відеокапсульної ендоскопії. Так, за даними Esaki та співавторів [46] діагностична цінність капсульної ендоскопії була 71%, тоді як цінність рентгенологічних методів склала менше 30%. Крім цього, капсульна ендоскопія сприяла діагностиці хвороби Крона у 6-9% пацієнтів з прихованими гастроінтестинальними кровотечами та дозволила виявити хворобу Крона у 50% пацієнтів з колітом неясної етіології [69]. Однак, інтерпретувати макроскопічні запальні зміни, виявлені при капсульній ендоскопії, як ознаки хвороби Крона слід досить обережно. Деякі ураження, характерні для ранніх стадій хвороби Крона, мають типові ендоскопічні ознаки, але в більшості спостережень, найімовірніше, їх не вдається диференціювати з ураженнями, викликаними застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Крім цього, капсульна ендоскопія може мати таке серйозне ускладнення як затримка капсули в ділянці стриктури тонкої кишки, що викликана хворобою Крона [45, 46].

Проведений мета аналіз Dane et al. продемонстрував порівняння між капсульною ендоскопією та іншими методами діагностики, такими як рентгенографія тонкого кишечника з барієм, КТЕ та МРЕ у пацієнтів з підозрою чи встановленою хворобою Крона [38]. Це дослідження показало значно кращий результат для капсульної ендоскопії у порівнянні з рентгенографією тонкого кишечника з барієм та КТЕ у випадках підозри на хворобу Крона.

Проведене дослідження у 93 пацієнтів з підозрою чи підтвердженою хворобою Крона, у якому порівнювалася капсульна ендоскопія, КТЕ та МРЕ (використовуючи ілеоконоскопію як золотий стандарт), продемонструвало що капсульна ендоскопія більш чутлива, ніж МРЕ, для діагностики уражень слизової оболонки проксимальних відділів тонкого кишечника. Щодо КТЕ та МРЕ, то вони мали схожу чутливість, але МРЕ є більш безпечною для пацієнта щодо радіаційного опромінення, хоча має високу вартість та тому є менш доступним [39, 60].

У рандомізованому чотиристоронньому дослідженні було проведено порівняння капсульної ендоскопії, КТЕ, рентгенологічного дослідження тонкого кишечника з барієм та ілеоколоноскопії. Дане дослідження було проведено у пацієнтів з підозрою та підтвердженим діагнозом хвороби Крона (використовуючи узгоджені критерії як еталонний стандарт), воно продемонструвало схожу чутливість (83% для капсульної ендоскопії, 67% для КТЕ та ілеоколоноскопії та 50% для рентгену з барієм), але нижчу специфічність капсули у порівнянні з іншими дослідженнями (100%,  $P < 0.05$ ) [126].

Мета аналіз, що був проведений у пацієнтів з хворобою Крона, показав, що діагностична цінність капсульної ендоскопії у порівнянні з push-ендоскопією становила 42%, а при дослідженні двох окремих груп (з підозрою та встановленою хворобою Крона) діагностична цінність капсули становила – відповідно 18 та 57%. Цей мета аналіз також продемонстрував, що капсульна ендоскопія має діагностичну цінність 39% у порівнянні з ілеоколоноскопією.

А при дослідженні 2 окремих груп (з підозрою та встановленою хворобою Крона) діагностична цінність капсули становила 22% та 13% відповідно [31].

В чотиристоронньому дослідженні, де, як золотий стандарт, використовувалися клінічно узгоджені критерії, було показано схожу чутливість ілеоколоноскопії та капсульної ендоскопії, але вищу специфічність для ілеоколоноскопії [126]. Ще в двох додаткових дослідженнях було показано, що капсульна ендоскопія визначає більш проксимально локалізовані ураження слизової оболонки тонкого кишечника, ніж ілеоколоноскопія [104].

Мета-аналіз, що був проведений в клініці Мейо, продемонстрував схожу діагностичну цінність для капсульної ендоскопії та двобалонної ентероскопії [29]. Інший мета-аналіз продемонстрував значно вищу діагностичну цінність капсульної ендоскопії ніж двобалонної ендоскопії, що виконана антеградно або ретроградно, але, якщо ентероскопія виконана в обох напрямках одночасно, лише тоді її діагностична цінність порівняна з капсульною ендоскопією.

60% пацієнтів з хворобою Крона мають термінальний ілеїт, тому ілеоколоноскопія в цих випадках дає можливість встановити діагноз. В тих випадках, коли ілеоколоноскопія не досягає ураженої ділянки та немає клінічних даних за стеноз кишки, можливе проведення капсульної ендоскопії, КТЕ та МРЕ. Проведення ілеоколоноскопії виправдане навіть при вже встановленому діагнозі хвороби Крона для оцінки стадії захворювання. КТЕ та МРЕ дає можливість ідентифікувати наявність стриктур та трансмуральних уражень. Використання капсульної ендоскопії є виправданим у тих випадках, коли дані МРТ та КТЕ є не переконливими. Однак клініцисти мають пам'ятати, що при наявності стриктури є великий ризик затримки капсули. Дане ускладнення можна ліквідувати при використанні тестова капсула (patency capsule), яка має здатність розчинятися [32].

Зображення поперечних зрізів, отриманих при КТЕ, може бути використане для визначення активності хвороби Крона, однак, три

ретроспективні дослідження продемонстрували, що капсульна ендоскопія має більш високу чутливість [32].

Ще одне ретроспективне дослідження пацієнтів з підтвердженою хворобою Крона (n=108) було проведено Flamant et al. [53]. Дане дослідження фокусувалося на клінічному значенні виявлення капсульною ендоскопією уражень голодної кишки при хворобі Крона. Це дослідження показало, що у 56% пацієнтів було ураження голодної кишки (17% з них мали солітарне ураження голодної кишки) та встановлено, що залучення в процес голодної кишки збільшує ризик рецидиву та характерно для більш агресивної форми хвороби Крона.

Sanchez-Mete L et al. [121] у дослідженні продемонстрував, що використання відеокапсульної ендоскопії покращує раннє виявлено пухлин тонкої кишки.

В іншому ретроспективному дослідженні, що було проведено у Франції (n=71; з контролем протягом трьох місяців) визначалася тяжкість ураження голодної кишки, це призвело до корегування лікування у 54% пацієнтів. Крім цього, капсульна ендоскопія мала велику роль у оцінці ефективності лікування [34], хоча це дослідження не може бути рекомендовано для рутинної клінічної практики.

Багато авторів наводять ряд спостережень, в яких діагноз хвороба Крона, поставлений при проведенні капсульної інтестіноскопії, був підтверджений гістологічно. В середньому від перших симптомів до постановки діагнозу проходить більше ніж 36 місяців. Капсульна ендоскопія дає можливість діагностувати хворобу Крона на ранній стадії та своєчасно розпочати лікування тому сприяє підвищенню працездатності та покращенню якості життя [104].

У дослідженні Chong et al було проведено порівняння капсульної ендоскопії з ентероклізисом та push-ентероскопією для встановлення діагнозу у 43 пацієнтів з підозрою на хворобу Крона. У результаті у 21 пацієнта була підозра на хворобу Крона, а у 22 встановлений діагноз. В результаті

дослідження було підтверджено чи виключено хворобу Крона з ураженням тонкого кишечника за допомогою капсульної ендоскопії, а також було змінено тактику лікування у 30 (70%) пацієнтів [32].

Z. Fireman та співавтори [52] також вважають капсульну ендоскопію ефективним методом в діагностиці хвороби Крона та інших запальних захворювань тонкої кишки. Однак тільки у 80% спостережень ідентифікуються ураження у пацієнтів з встановленим діагнозом. При проведенні порівняння діагностичної цінності капсульної ендоскопії та серологічних маркерів було встановлено, що ендоскопія виявилася більш чутливою.

Більш об'єктивним для визначення активності хвороби є Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDAI) (Niv score) чи Lewis оцінка, що дає можливість стандартизувати звітність активності хвороби Крона, що була визначена за допомогою капсульної ендоскопії в клінічних дослідженнях та клінічній практиці [99].

### **Двобалонна ентероскопія**

Золотим стандартом ендоскопічного дослідження тонкої кишки є ентероскопія завдяки високій специфічності, можливості одержання біоптату для підтвердження діагнозу та виконання малоінвазивних втручань. Значний розвиток дивайс-асистованої ентероскопії (DAE) дозволяє мінімізувати інвазивність, гнучкий ендоскоп дає можливість більш глибоко оглянути тонкий кишечник. Термін DAE використовується для загального опису гнучких ентероскопів, які використовують додаткові прилади для мінімального розтягнення стінки тонкого кишечника. DAE включає в себе балонну ентероскопію та спіральну ентероскопію, яка має гнучкий стабілізатор обертів та ендоскоп [97].

Балонна ентероскопія це основний вид DAE, де використовуються спеціальні балони для просування по тонкому кишечнику. При двобалонній ентероскопії зазвичай використовується два балони, а при однобалонній ентероскопії використовується один балон. Спіральна ентероскопія не

використовує балони взагалі, а використовує м'яку пластикову спіраль для просування по тонкому кишечнику. Двобалонна ентероскопія була першим типом DAE, що був використаний в клінічній практиці, хоча використання інших DAE зростає. Зазвичай DAE розглядається як доповнення до капсульної ендоскопії та часто використовується з метою проведення лікувальних маніпуляцій. Крім того, наявність стриктур в тонкому кишечнику, які запідозрені на КТЕ, виключає використання капсульної ендоскопії у пацієнтів з хворобою Крона та змушує звернутися до використання DAE [98].

Основною перевагою DAE є можливість прямої оцінки слизової оболонки тонкого кишечника (антеградним шляхом чи ретроградно), взяття біопсії та можливість проведення лікувальних маніпуляцій. При постановці діагнозу хвороби Крона DAE допомагає підтвердити діагноз, оцінити ступінь активності та ступінь загоєння слизової оболонки на проведене лікування, проведення бужування стриктур тонкого кишечника, а також видалення капсул, які застрягли при проведенні дослідження [52]. Значним недоліком DAE є інвазивність та значна тривалість процедури (зазвичай близько 60 хв). DAE вимагає спеціальної підготовки пацієнта. Крім цього, це є технічно складна процедура, яка вимагає відповідної підготовки спеціаліста, особливо при проведенні ретроградним шляхом або у хворих після оперативних втручань при наявності спайкового процесу в черевній порожнині. DAE є відносно безпечною процедурою, частота ускладнень сягає 1%, а при проведенні лікувальних маніпуляцій близько 9% [28].

Ключовий мета-аналіз, що був проведений в клініці Мейо (11 досліджень, 9 з яких порівнювали запальні ураження кишечника) підтвердили, що двобалонна ентероскопія та капсульна ентероскопія мали подібну діагностичну цінність [98]. Це було також продемонстровано в іншому мета-аналізі, що включав 8 досліджень, який показав, що діагностична цінність двобалонної ентероскопії проведеної в двох напрямках та капсульна ентероскопія були подібні. Для діагностики та з метою оцінки, DAE зазвичай резервний метод та використовується у тих випадках, коли інші неінвазивні



дослідження не дають достатньо інформації чи є потреба у гістологічному дослідженні. Якщо проведення DAE є клінічно обґрунтоване, підтверджене іншими способами візуалізації, тоді вона має більшу діагностичну цінність та клінічну ефективність [30].

Пряма оцінка уражень слизової оболонки тонкого кишечника, зазвичай, використовується для діагностики та визначення наявності виразкування по брижовому краю тонкого кишечника, що, з більшою ймовірністю, свідчить на користь хвороби Крона. У невеликому педіатричному дослідженні (n=20), що було проведене у Нідерландах, порівняли ендоскопічні методи з ультразвуком та МРЕ. В результаті дослідження було визначено, що ендоскопічні методи дослідження полегшили встановлення діагнозу хвороби Крона у 14 пацієнтів з 20 (70%), а також було запропоновано використання DAE для прискорення діагностичного процесу [44]. DAE може використовуватися для прямої оцінки активності хвороби [22].

У ретроспективному дослідженні 40 пацієнтів з встановленою хворобою Крона, Mensink et al. [98] було продемонстровано, що двобалонна ентероскопія дала можливість встановити активність ураження тонкого кишечника у 24 (60%) пацієнтів, в результаті лікування було змінено у 75% пацієнтів. Ці результати були підтверджені іншим проспективним тривалим дослідженням, що було проведене тими ж дослідниками у інших 50 пацієнтів з встановленою хворобою Крона. У другому дослідженні знахідки двохбалонної ентероскопії мали прямий вплив на призначене лікування 38% пацієнтів, 88% з яких залишалися в ремісії з значно покращеним індексом активності хвороби Крона (CDAI) протягом 12 місяців подальшого спостереження [98].

Незважаючи на широкий вибір ендоскопічних методів діагностики, жоден з них не може на 100% гарантувати точну постановку діагнозу хвороби Крона. Кожен метод має свої переваги та недоліки.

1. Відеокапсульна ендоскопія:

Перевагами методу є повний огляд тонкого кишечника, комфорт для пацієнта. Недоліком даного методу є можлива затримка капсули, неточна локалізація капсули, відсутність можливості проведення біопсії та лікування, висока вартість дослідження.

## 2. Двобалонна ентероскопія.

Основною перевагою методу є можливість прямої оцінки слизової оболонки тонкого кишечника (антеградним шляхом чи ретроградно), взяття біопсії та можливість проведення терапевтичних маніпуляцій. Недоліком двобалонної ентероскопії є інвазивність та значна тривалість процедури (зазвичай близько 60 хв), вона вимагає спеціальної підготовки та проведення загального знеболення. Крім того це є технічно складна процедура, яка вимагає відповідної підготовки спеціаліста, особливо при проведенні ретроградним шляхом або у хворих після оперативних втручань при наявності спайкового процесу в черевній порожнині. Ускладненнями двобалонної ентероскопії можуть бути перфорації, кровотечі та розвиток гострого панкреатиту. Крім того не завжди вдається оглянути весь тонкий кишечник навіть при проведенні двобалонної енетероскопії двома шляхами одночасно.

## 3. Ілеоколоноскопія із забором біопсійного матеріалу з термінального відділу здухвинної кишки.

Перевагою методу є можливість взяття біопсії для дослідження. Недоліком є неповний огляд шлунково-кишкового тракту та дискомфорт для пацієнта.

Значний розвиток за останнє десятиліття капсульної ендоскопії та ілеоколоноскопії сприяв революції в оцінці слизової оболонки кишечника. Ці два методи доповнюють один одного. Капсульна ендоскопія дає можливість оцінити вигляд слизової кишечника, а ілеоколоноскопія дає можливість оглянути товстий кишечний, термінальний відділ тонкого кишечника та взяти матеріал для гістологічного дослідження.

### 1.2.2. Гістологічні методи дослідження

Біопсія дозволяє встановлювати діагноз та диференціювати різні види запальних захворювань кишківника та являється одним з найбільш достовірних методів підтвердження патології товстої та тонкої кишки. Навіть тоді, коли діагноз запального захворювання кишечника поставлений з високою ймовірністю подальший диференційний діагноз між неспецифічним виразковим колітом та хворобою Крона залишається досить складним. Але проведення диференціальної діагностики між цими двома захворювання є дуже важливо так, як від цього залежить подальша тактика консервативного та оперативного лікування. Наприклад, проведення колпроктектомії при неспецифічному виразковому коліті дає можливість повністю видалити орган мішень та забезпечує повне одужання, на відміну при хворобі Крона дуже важливими є органозберігаючі операції, так як ризик рецидиву у будь якій ділянці шлунково-кишкового тракту лишається дуже високим [130]. Отже, при дослідженні кожного фрагменту тканини, особливо на ранніх стадіях захворювання, необхідно робити спроби диференціювати хворобу Крона та неспецифічний виразковий коліт [27]. Крім того, діагностика запальних захворювань кишківника повинна ґрунтуватися не лише на даних мікроскопічної картини, але також на клінічних проявах. Так як хвороба Крона це є гранульоматозне запалення кишківника, то наявність гранульом є досить важливою ознакою. Особливо гранульоми, які не мають зв'язку з пошкодженням крипт, мають дуже велике значення для диференціювання між неспецифічним виразковим колітом та хворобою Крона тому мають велике значення для диференціальної діагностики. Але гранульоми також можуть зустрічатися при туберкульозному ураженні кишки, при колітах інфекційного походження та при диверсійних колітах. Тобто якщо у препараті наявні гранульоми це не дозволяє з 100% впевненістю поставити діагноз хвороби Крона. Але все ж таки гранульоми при хворобі Крона мають свою особливість, вони не містять некрозу [8, 14, 73].

Рекомендації BSG по класифікації ЗЗК та оцінці гранульом:

- До мікроскопічних ознак, що дозволяють диференціювати виразковий коліт та хворобу Крона, відносять: гранульоми, порушення архітекτονіки крипт та сегментарне ураження кишечника;
- Гранульоми важливіші інших гістологічних ознак при диференціюванні між виразковим колітом та хворобою Крона;
- Ізольовані гранульоми потребують виконання серійних зрізів, щоб визначити їх взаємозв'язок з руйнуванням крипт;
- Якщо формування гранульоми є єдиною ознакою, то її діагностична цінність досить не велика;

Отже, гістологічні методи діагностики мають дуже високу інформативність при встановленні діагнозу хвороба Крона, але обов'язково мають бути поєднані з іншими методами дослідження та оцінюватися в комплексі з клінічними проявами. Найвагомішою гістологічною ознакою наявності хвороби Крона вважаються гранульоми, але навіть при наявності гранульом діагноз не може бути встановлений точно на 100%.

### **1.2.3. Лабораторні методи дослідження**

Останнім часом неінвазивні серологічні маркери запальних захворювань кишечника є об'єктом активного вивчення. Широко вивчається їх прогностична цінність та клінічна значимість в рамках диференціальної діагностики запальних захворювань кишківника.

C-реактивний білок є маркером при запальних захворюваннях кишківника, підвищення його рівня може свідчити про запальний процес та про ступінь його активності, хоча цей маркер є неспецифічним для хвороби Крона. Але незважаючи на це підвищення СРБ більш специфічне для хвороби Крона, ніж для неспецифічного виразкового коліту. Крім цього рівень СРБ часто корелює з ступенем активності хвороби Крона. Більш того, в багатьох дослідженнях продемонстровано, що підвищений рівень СРБ являється ознакою рецидиву хвороби Крона. Моніторинг рівня СРБ на фоні лікування може слугувати інформативним інструментом оцінки ефективності призначеного

лікування. Тому нормалізація рівня СРБ на фоні лікування хвороби Крона може свідчити про ефективність призначеного лікування [17, 71].

Враховуючи дані нещодавніх досліджень, можна зробити висновок, що антитіла до *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) можуть бути використані як серологічний маркер для диференціальної діагностики хвороби Крона та інших захворювань шлунково-кишкового тракту. Дійсно, ASCA наявні у 55-60% хворих на хворобу Крона та лише у 5-10% пацієнтів з іншими захворюваннями шлунково-кишкового тракту [47].

Потенційним лабораторним показником хвороби Крона вважаються анти-OmpC антитіла. У проведеному дослідженні частота виявлення анти-OmpC антитіл у пацієнтів з хворобою Крона становила 46%, але прогностична цінність даного серологічного маркера вимагає подальшого підтвердження [36, 131].

Ще одним маркером запалення кишківника вважається фекальний кальпротектин. Хоча визначення фекального кальпротектину не можна віднести до рутинних методів діагностики, проте, виявлення даного маркеру має істотне клінічне значення та корелює з ступенем активності запалення у кишківнику. У мета-аналізі, що включив 6 досліджень (670 пацієнтів), даний тест продемонстрував 96% специфічність та 93% чутливість при виявленні пацієнтів із запальними захворюваннями кишківника [23, 80, 83].

Перевага лабораторних методів діагностики в тому, що це неінвазивні процедури та легкодоступні. Недоліками лабораторних методів є те, що специфічність даних маркерів є невисокою та не може гарантувати точне встановлення діагнозу хвороба Крона.

#### **1.2.4. Променеві методи діагностики**

##### **Рентгенологічне обстеження**

Рентгенологічний метод вважається одним з найбільш доступних та часто використовуваних інструментальних методів обстеження. Рентгенологічне обстеження дозволяє оцінити стан товстої та тонкої кишки,

протяжність патологічного процесу, його ступінь активності, що дуже важливо при виборі лікувальної тактики [22].

Крім того, рентгенологічний метод дослідження дозволяє виявити новоутворення, органічні стриктури кишки, рубцеву деформацію окремих ділянок кишки, грубі зміни слизової оболонки, лімфоїдну гіперплазію, а також дозволяє виявити сегментарні звуження ділянок кишки, що розділені нормальними ділянками [38]. Практично вся наявна література з рентгенології щодо діагностики запальних захворювань кишки відноситься до другої половини ХХ століття. Останні 20-30 років клініцисти віддають перевагу ендоскопічним методам дослідження та гістологічним дослідженням при діагностиці ЗЗК, а результати рентгенологічного обстеження, як правило згадуються не часто. Рентгенологічні методи обстеження використовуються в якості одного з методів, які підтверджують діагноз. Хоча можливості УЗД в первинній діагностиці хвороби Крона в даний час досить неоднозначні, так як виявляє лише значні зміни кишкової стінки, а для проведення КТ необхідне дороге обладнання, яке мають далеко не всі лікувальні заклади [39]. Рутинний рентгенологічний метод залишається дешевим, доступним, але не досить інформативним методом діагностики при хворобі Крона.

### **КТ та МРТ**

КТ та МРТ це радіологічні методи дослідження, які доповнюють один одного та дають можливість краще оцінити стан кишкової стінки та визначити ступінь активності хвороби, а також оцінити ускладнення у пацієнтів з підозрою чи встановленою хворобою Крона, такі як абсцеси, нориці та стриктури [62]. Принцип роботи МРТ заснований на явищі ядерно-магнітного резонансу, це коли живі клітини вводяться в сильне електромагнітне поле, а ядра їх атомів починають випромінювати певний вид енергії, яка реєструється спеціальними приладами та після обробки комп'ютерною програмою представляється у вигляді зображення досліджуваного тканини або органу. Перевагою методу є повна відсутність променевого навантаження (на відміну від рентгенологічних методів дослідження, під час яких пацієнт отримує

велику дозу радіації). До основних недоліків можна віднести велику вартість дослідження. Комп'ютерна томографія має кращу якість зображення та значно перевищує МРЕ щодо діагностики гіперплазії лімфатичних вузлів брижі та фіброзно-жирової проліферації [126]. Але КТ пов'язана з іонізуючим опроміненням, що може підвищити ризик малігнізації, хоча фактичний ризик остаточно не встановлено. Актуальною залишається ця проблема у молодих людей та при проведенні повторних КТ-дослідженнях [39, 51, 79].

### **Віртуальна колоноскопія**

Останнім часом для дослідження товстої кишки використовується віртуальна колоноскопія (ВКС), яка дозволяє отримувати тривимірні зображення товстого кишечника та дає можливість оцінити стан слизової оболонки кишки. За допомогою віртуальної колоноскопії є можливість виявляти дивертикули, поліпи, запалення слизової товстої кишки, аномалії розвитку та ін [79].

Ознаки запальних захворювань кишечника при проведенні віртуальної колоноскопії:

- зменшення гаустрацій;
- «стерта» слизова оболонка зі згладженою поверхнею;
- вкорочення товстої кишки;
- псевдострикттури (підвищений тонус кругових м'язів);
- симптом «труби»;
- потовщення стінок кишки до 10 мм.

Переваги віртуальної колоноскопії:

ВКС є доступним, неінвазивним методом дослідження. Відсутній дискомфорт для пацієнта (пов'язаний з введенням барієвої клізми або колоноскопа), немає необхідності у загальному знеболенні. Віртуальна колоноскопія дозволяє клініцисту вибрати необхідну подальшу тактику обстеження та методи лікування пацієнта.

Недоліки віртуальної колоноскопії:

1. Високе променеве навантаження на пацієнта. Хоча у 2010 році Kim YS та співавтори продемонстрували результати досліджень, які свідчать про можливість зменшення променевого навантаження більш ніж на 50% за рахунок використання мультизрізових томографів з кількістю детекторів 32 і більше [79].

2. Віртуальна колоноскопія має низьку інформативність щодо визначення наявності ерозій, катаральних змін слизової оболонки, досить важко виявляються плазкі або втягнуті пухлини, на рахунок яких припадає менше 3% від загального числа виявленого раку товстої кишки.

3. Крім того значно знижується діагностична цінність методу при поганій підготовці кишечника, мається на увазі як погана очистка товстої кишки, так і недостатнє наповнення кишківника повітрям.

Таким чином, можна зробити висновок, що рентгенологічні методи легкодоступні, але малоінформативні щодо встановлення діагнозу хвороба Крона, особливо на початкових стадіях та мають свої переваги та недоліки.

Перевагою віртуальної колоноскопії є високоінформативність та малоінвазивність дослідження товстої кишки. Недоліком методу є високе променеве навантаження та низька інформативність щодо оцінки катаральних змін слизової кишківника.

Перевагою КТ-ентерографії є комфорт для пацієнта та можливість ідентифікувати наявність стриктур та трансмуральних уражень. Недоліком даного методу є променеве навантаження, необхідності прийому контрастної речовини та неможливість взяття біопсії для дослідження.

Перевагою МРТ-ентерографії є більша безпечність для пацієнта щодо радіаційного опромінення. Недоліком є висока вартість та менша доступність.

Перевагою МРТ-ентероклізису є невисока вартість та доступність. Недоліком даного методу є неприємне проведення процедури для пацієнта та опромінення.



### 1.2.5. Ультразвукові методи дослідження

Ультразвукова діагностика є сучасною, безпечною, неінвазивною методикою та не потребує великих матеріальних затрат.

За допомогою ультразвукової діагностики можливо здійснювати динамічне спостереження за активністю захворювання без застосування класичних ендоскопічних та радіологічних методів [24]. Під час первинної діагностики ультразвук дозволяє отримати інформацію про зміни швидкості кровотоку, перистальтику кишківника, здійснити моделювання структури кишкової стінки, виявити на початковій стадії патологічні зміни, здійснити скринінг захворювань шлунково-кишкового тракту. Недоліками ультразвукового методу дослідження є залежність від досвіду та навиків спеціаліста, технічних можливостей апарату, на якому проводиться дослідження та труднощі виконання дослідження у пацієнтів з метеоризмом, та надлишковою вагою. Сучасні ультразвукові апарати використовують датчики з більш високою частотою (5-12 МГц), що дає можливість виділити п'ять шарів кишкової стінки.

При неспецифічному виразковому коліті запальний процес, як правило, уражає перші три шари слизової оболонки, а при хворобі Крона відбувається трансмуральне ураження кишкової стінки з потовщенням та втратою структури кишкової стінки [82, 96].

Трансректальне ультразвукове дослідження використовується для диференціальної діагностики та детального огляду уражень прямої кишки. Для контрастування використовують фізіологічний розчин від 200 до 1500 мл. Крім того, для кращої візуалізації як контрастну речовину, що посилює візуалізацію та підвищує ефективність діагностики, застосовують також перекис водню. Трансректальний метод ультразвукової діагностики має деякі обмеження: огляд лише дистального сегмента товстої кишки, тобто прямої, технічні труднощі у пацієнтів з надлишковою вагою та виражений больовий синдром при стенозі [82].

Допплерівське дослідження дає можливість визначити наявність активного запального процесу та оцінити стан слизової оболонки. Активність кровотоку у верхній та нижній мезентеріальній артерії та зміна швидкості кровотоку в стінці кишки вказує на запальний процес та дає можливість оцінити динаміку під час проведення лікувальних заходів.

Ендосонографічне обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту має деякі переваги у порівнянні з методами оцінки товстої кишки (трансректальне УЗД, періанальне УЗД). Ендосонографічний метод дозволяє визначити глибину ураження та оцінити товщину слизової оболонки, а також значно перевищує магнітно-резонансну томографія та комп'ютерну томографію для діагностики нориць, мікроабсцесів товстої кишки.

Ультразвукова діагностика дає можливість візуалізувати всі шари слизової оболонки кишки, визначити наявність нориць, інфільтрації та оцінити глибину ураження.

Виражені ультразвукові зміни товстої кишки добре візуалізуються у 80-90% пацієнтів з хворобою Крона. Ультразвукові методи діагностики мають значну діагностичну цінність при ЗЗК на пізніх стадіях захворювання та залишаються доступними діагностичними методами моніторингу [96].

Основними перевагами ультразвукових методів діагностики вважаються низька вартість обстеження, комфорт для пацієнта під час процедури та відсутність впливу опромінення. Але, незважаючи на переваги ультразвукової діагностики, основним недоліками даного методу є неможливість встановлення точного діагнозу без додаткових методів обстеження, неможливість набору біопсії та прямої оцінки стану слизової оболонки.

Таблиця 1

**Порівняння різних технік візуалізації при діагностиці хвороби Крона**

Дослідження	Вартість	Зручність та доступність процедури	Ризик для пацієнта	Ефективність
Оглядова рентгенографія	Дешево	Широко доступний та зручний метод	Радіаційне навантаження	Низька ефективність для виявлення перфорацій, обструкцій тонкого чи товстого кишечника
Ентероклізис	Дешево	Широко доступний; Незручний для пацієнта через н\г зонд	Висока радіація	Ефективний при виявленні запалення тонкого кишечника, утворення стриктур чи нориць
Ультрасонографія	Дешево	Широко доступний та зручний метод	Жодних	Ефективність залежить від майстерності спеціаліста та якості обладнання.

				Визначення запалення, стенозів, нориць, абсцесів
Ендосонографія	Середня вартість	Широко доступний але незручний для пацієнта	Ризик перфорації та інфекції	Дуже ефективний при визначенні періанальних нориць
Ендоскопія	Середня вартість	Нааявний у всіх госпіталах, але незручний для пацієнта	Перфорація, інфікування, кровотеча, ускладнення після наркозу	Золотий стандарт для дослідження товстого кишечника та термінального відділу тонкого кишечника
Капсульна ендоскопія	Середня вартість	Обмежено доступний, зручний для пацієнта	Затримка капсули при стенозах	Дуже ефективна для діагностики захворювань тонкого кишечника

КТ/КТ- ентероклізис	Дорого	Обмежено доступний, зручний для пацієнта	Висока радіація	Дуже ефективна для діагностики абсцесів
МРТ/МРТ- ентероклізис	Дорого	Обмежено доступний, зручний для пацієнта	Жодних	Ефективний для діагностики абсцесів, нориць та позакишкових ускладнень

Надзвичайно важливо встановлення діагнозу хвороби Крона на ранніх етапах його розвитку, коли зміни шлунково-кишкового тракту (ШКТ) мають ще зворотній характер, до формування кишкових та позакишкових ускладнень, на стадії мінімальних клінічних проявів. Діагноз хвороби Крона встановлюється за сукупністю анамнестичних та клінічних даних, а також результатів інструментального обстеження.

Таким чином, з вище сказаного видно, що відсутній метод діагностики, який би являвся золотим стандартом та гарантував точну постановку діагнозу хвороби Крона, особливо на початкових стадіях розвитку. Тому це обґрунтовує розробку та впровадження комплексного підходу до діагностики хвороби Крона.

### **1.3. Методи лікування хвороби Крона**

При хворобі Крона схема лікування має ступінчасту структуру. Всім пацієнтам призначається дієта №4 за Певзнером протягом одного місяця. На початкових стадіях призначається базисна терапія, що включає препарати месалазинів, ферментні препарати, антигістамінні препарати та вітаміни групи В, антибіотики при потребі. Якщо дане лікування є малоефективне, то

призначаються будесоніди в дозуванні 9 мг на добу. Якщо після цього лікування не настає покращення, то призначаються кортикостероїди або імунодепресанти або імунобіологічна терапія [6, 42, 70, 102, 140]. На жаль у пацієнтів з хворобою Крона при застосуванні препаратів месалазину протягом одного місяця лише у 60-70% випадків вдається досягти стійкої ремісії, тому є необхідність у повторних призначеннях даних препаратів [14, 16, 110, 111, 114, 118]. Недостатня ефективність в індукції та підтримці ремісії захворювання спонукає для пошуку нових методів та схем лікування. Одним з найбільш сучасних методів лікування хвороби Крона вважається імунобіологічна терапія [86]. Препарати цієї групи можуть застосовуватися як терапія першої лінії у пацієнтів з агресивним перебігом захворювання та з періанальною формою хвороби Крона. У США були схвалені для лікування помірної та тяжкої форми хвороби Крона інфлаксімаб, адалімумаб та цертолізумаб. Крім того інфлаксімаб та адалімумаб схвалені в Європі та Канаді. Ці препарати у дослідженнях показали кращу ефективність у порівнянні з плацебо. Крім того було проведено дослідження у 334 пацієнтів з Хворобою Крона, яким проводилося порівняння ефективності устекінумабу та плацебо. Пацієнти, які отримували устекінумаб, мали більше зниження SES-CD від початкового моменту індукції до 8-го тижня, ніж плацебо (зменшення на 2,8 бала у пацієнтів, які отримували устекінумаб, проти зниження на 0,7 бала у пацієнтів, які отримували плацебо;  $P = 0,012$ ). Результати були подібними між пацієнтами в різних індукційних дослідженнях і пацієнтами, які отримували різні дози устекінумабу. На 44-му тижні зниження SES-CD порівняно з початковим рівнем індукції було більшим у пацієнтів, які отримували устекінумаб (для об'єднаних груп зниження на 2,5;  $P = 0,176$  і на кожні 8 тижнів зниження на 3,1;  $P = 0,107$ ) ніж у пацієнтів, які отримували плацебо (зменшення на 1,9 бала) [40, 57, 68, 74, 90, 112, 120, 134, 139].

Отже, месалазини мають застосовуватися не лише в фазі загострення а також для індукції та підтримки ремісії хвороби Крона, але лікарі в Україні не часто призначають пацієнтам дані препарати у період ремісії, коли відсутні

симптоми. А імунобіологічні препарати є досить вартісними і тому не можуть широко застосовуватися у нашій країні. Крім того, препарати даної групи мають протипоказання та ускладнення, тому мають призначатися з обережністю.

При ускладненнях хвороби Крона, таких як утворення нориць, стриктур кишківника, внутрішньочеревних абсцесів, необхідне оперативне лікування. Досі лишається дискусійним питання щодо прийняття рішення накладання первинного анастомозу після проведення резекції ураженого відділу кишечника. Формування анастомозу після резекції на фоні перитоніту або вираженого запалення є досить ризикованим та може призвести до післяопераційних ускладнень. Тому проведення хірургічного лікування в декілька етапів є більш безпечним методом. На жаль, у 50% пацієнтів протягом першого року після операції розвивається рецидив хвороби [5, 77, 93, 116, 137, 138]. А виконання повторних резекцій кишки дуже небажані тому, що це може призвести до розвитку синдрому «короткого кишківника». Тому при проведенні резекції кишківника при ускладненнях хвороби Крона дуже важливо виконувати максимально органозберігаючі операції та проводити протизапальну терапію під час та після проведення хірургічного лікування.

Shimada N et al було проведено дослідження з 2006 по 2016 рік. У даному дослідженні було виконано анастомози у 215 пацієнтів із хворобою Крона. Когорта була розділена на дві групи: анастомоз Kono-S ( $n = 117$ ) і анастомоз кінець в кінець ( $n = 98$ ). Було проведено багатофакторний аналіз предикторів рецидиву хірургічного анастомозу та аналіз Каплана-Майєра для 5-річної частоти рецидиву хірургічного анастомозу. Протягом середнього періоду спостереження, який становив 54 місяці, у 28 пацієнтів виник рецидив у ділянці анастомозу (4 (3,4%) у групі Kono-S і 24 (24,4%) у групі порівняння) [125].

На жаль, не завжди хірургами призначається базисна протизапальна терапія після проведення хірургічного лікування при ускладненнях хвороби

Крона та не проводиться введення глюкокортикоїдів у брижу після резекції ураженої ділянки кишки [9, 50, 88, 94, 117, 128].

Як відомо, при хворобі Крона розвивається трансмуральне ураження кишкової стінки, тому, як наслідок, розвиваються стриктури. Стриктури можуть мати запальний та фіброзний характер. Запальні стриктури добре піддаються консервативній терапії, а фіброзні стриктури, де є рубцеві зміни, потребують оперативного лікування. Причини формування рубцевої стриктури при хворобі Крона вивчені недостатньо, але основною причиною вважають тривалість та активність запального процесу, хоча у літературі описані випадки, коли фіброзна стриктура формувалась на початкових стадіях захворювання. Такий перебіг хвороби Крона вважається більш агресивним та має гірший прогноз. При стриктурах при хворобі Крона лікарі у всьому світі віддають перевагу органозберігаючим та малоінвазивним операціям таким, як ендоскопічна балонна дилатація та стриктуропластика. При виконанні стриктуропластики хірург виконує повздовжнє розсічення у ділянці стриктури та поперечне зшивання ділянки звуження [84, 92]. У післяопераційному періоді пацієнти отримують консервативну терапію, яка включає призначення препаратів месалазину та системних глюкокортикостероїдів. Проведення ендоскопічної балонної дилатації стриктури при хворобі Крона також значно зменшує потребу у резекціях ураженої ділянки кишки [9, 15, 81]. Але для того, щоб зменшити частоту ускладнень та покращити клінічну ефективність, проводиться ретельний відбір пацієнтів [58, 132]. Перед проведенням ендоскопічної балонної дилатації, має бути проведено ряд обстежень, обов'язково необхідно провести комп'ютерну томографію для того, щоб оцінити характер стриктури, протяжність, її анатомічну будову, а також локалізацію [100, 127]. Ендоскопічна балонна дилатація коротких стриктур, до 5 см, має кращі прогностичні наслідки [11, 115, 119, 123]. Якщо у пацієнта наявне загострення хвороби Крона, то проведення балонної дилатації небезпечно, так як це може призвести до ятрогенної перфорації кишки.



Основним показанням до дилатації є рубцеві стриктури при хворобі Крона в період ремісії [13, 105].

Проведений ретроспективний аналіз ендоскопічної балонної дилатації стриктур у 59 пацієнтів з хворобою Крона (53 зі стриктурами анастомозів і 6 з первинною стриктурою) показав, що позитивний результат був досягнутий у 41% пацієнтів, причому у 17% після одноразової процедури дилатації. Але у 59% хворих протягом спостереження виникла необхідність в оперативному лікуванні тому, що виник рецидив стриктури. Серед ускладнень були дві перфорації кишки [12]. J. C. Brooker et al. поєднав балонну дилатацію з введенням стероїдів подовженої дії при стриктурах в результаті хвороби Крона. У 50% пацієнтів ремісія досягнута після однієї дилатації з введенням стероїдів, у 28,5% було потрібно декілька втручань, а в 21,4% випадків дилатація була неефективна. Період спостереження склав 16,4 місяці [20].

Крім того, було проведено ще три дослідження, що були сконцентровані на результатах ендоскопічної балонної дилатації стриктур тонкого кишечника у пацієнтів з хворобою Крона.

У дослідженні виконали ендоскопічну балонну дилатацію у 19 пацієнтів зі стриктурами, що виникли в результаті тривалого перебігу хвороби Крона. Було розглянуто використання ендоскопічної балонної дилатації у 10 з 19 пацієнтів, крім того було проведено спостереження протягом 10 місяців після балонної дилатації. У 6 пацієнтів не було жодних симптомів та вони не потребували хірургічного втручання [37, 41].

Despott et al. було виконано дослідження у 11 пацієнтів з підтвердженою стриктурою при хворобі Крона [43, 101]. Ендоскопічна балонна дилатація була виконана у 9 з 11 пацієнтів. У одного пацієнта була спайкова хвороба черевної порожнини, а у іншого стриктура мала запальний характер та була небезпека перфорації кишки. За пацієнтами було проведено 20 місячне спостереження, 8 із 9 відмітили значне полегшення після ендоскопічної балонної дилатації. Один пацієнт потребував повторно процедури дилатації.

Схожі результати були продемонстровані у дослідженні, що було проведено Hirai et al. [65, 66, 124]. В даному дослідженні приймали участь 25 пацієнтів. Ендоскопічна балонна дилатація була успішна у 18 пацієнтів з 25 (72%). Хоча два пацієнта мали ускладнення у вигляді панкреатиту та кровотечі.

Отже, надзвичайно важливо проводити малоінвазивне лікування стриктур кишківника при хворобі Крона, так як резекція ураженої ділянки не гарантує повного одужання. Проведення класичної ендоскопічної балонної дилатації також не запобігає розвитку рецидивів захворювання. Тому надзвичайно важливо є розроблення лікувального алгоритму для лікування хвороби Крона.

Таким чином, результати діагностики та лікування ЖК залишаються незадовільними. Для покращення результатів лікування хвороби Крона надзвичайно важливим є встановлення діагнозу на початкових стадіях розвитку захворювання. Але жоден метод дослідження не дає 100% гарантії встановлення діагнозу хвороби Крона, тому важливо комбінувати різні методи діагностики. Тотальний огляд слизової оболонки тонкої кишки забезпечує лише відеокапсульна ендоскопія, але дана методика в Україні, на жаль, використовується не часто та не дає можливості набору біопсії, що надзвичайно важливо для підтвердження діагнозу.

Крім того, жоден з методів лікування не дає можливість повністювилікувати хворобу Крона, лише ініціювати ремісію. Тому необхідний комплексний підхід до діагностики та лікування даного захворювання та стає актуальним розроблення лікувально-діагностичного алгоритму при хворобі Крона.

## РОЗДІЛ 2

### Матеріали та методи дослідження

#### . 2.1. Загальна характеристика пацієнтів

Проаналізовано лікування 168 пацієнтів з хворобою Крона та її ускладненнями за період з 2010 по 2020 роки. Вік пацієнтів від 17 до 65 років. Середній вік становив  $(41 \pm 1,1)$  рік. Чоловіків було 96 (57,1%), жінок - 72 (42,8%). Всі вони знаходилися на обстеженні та лікуванні у клініці кафедри хірургії і проктології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика на базі Київської обласної клінічної лікарні. Розподіл пацієнтів за статтю зображено на рис. 2.1.



Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів за статтю.

В залежності від алгоритму лікування пацієнти були розділені на дві групи: основну та групу порівняння. Основну групу склали 85 (50,5%) пацієнтів, яким лікування проводилося за розробленим алгоритмом, групу порівняння – 83 (49,4%) пацієнти, яким лікування проводилося за традиційними методами.



Рис. 2.2. Розподіл пацієнтів на групи.

Пацієнти обох груп були порівняними за віком та статтю. Розподіл пацієнтів за віком та статтю наведено в таблиці 2.

Таблиця 2.1

**Розподіл пацієнтів з хворобою Крона за віком та статтю**

Вік	Групи пацієнтів							
	основна				порівняння			
	ж		ч		ж		ч	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18-30	11	27,5	14	31,1	14	33,3	14	34,1
31-40	18	45	16	35,5	17	40,4	15	36,3
41-65	11	27,5	15	33,3	11	26,1	12	29,2
Всього	40	47	45	52,9	42	50,6	41	49,3

Пацієнти основної групи в залежності від клінічного перебігу хвороби Крона та лікувальної тактики були розділені на III групи.

Першу групу склали 25 (29,4%) пацієнтів з хворобою Крона, які мали запальний перебіг захворювання, яким лікування проводилося за розробленим

алгоритмом, який включав курс призначення ректальних та пероральних форм месалазинів протягом 1 місяця та обов'язкове призначення повторного курсу лікування кожні 6 місяців, навіть при відсутності клінічних проявів. Групу порівняння Ia склали 23 (27,7%) пацієнта з хворобою Крона, яким проводилась лише базисна терапія без призначення повторного профілактичного курсу лікування. Всі пацієнти першої групи були попередньо обстежені. Діагноз хвороби Крона був підтверджений клініко-лабораторними дослідженнями, виконанням відеокапсульної ендоскопії, колоноскопії з біопсією та гістологічним дослідженням. У 9 пацієнтів I групи шляхом колоноскопії та відеокапсульної ендоскопії було діагностовано, що запалення локалізувалось у голодній кишці, у 11 - у термінальному відділі клубової кишки та у 5 у товстій кишці. Серед пацієнтів Ia групи у 18 запалення локалізувалося у термінальному відділі клубової кишки, а у 5 у товстому кишківнику. Пацієнти отримували повтроні курси месалазинів протягом 24 місяців, доки перебували у дослідженні.

У другу групу увійшло 32 (37,6%) пацієнти зі стриктуруючою формою перебігу хвороби Крона, яким була проведена ендоскопічна балонна дилатація стриктури кишківника з введенням преднізолону у ділянку стриктури після балонування за розробленим способом (патент на корисну модель №144621 від 12.10.2020 року). Групу порівняння IIa склали 32 (38,5%) пацієнти, яким була проведена класична ендоскопічна балонна дилатація стриктури кишківника. Діагностика у пацієнтів даної групи включала ілеоколоноскопію з біопсією з ділянки стриктури та КТ органів черевної порожнини. У всіх пацієнтів хвороба Крона була підтверджена гістологічно.

У третю групу увійшло 28 (32,9%) пацієнтів з хірургічними ускладненнями хвороби Крона, у яких хірургічне лікування поєднувалося з інтраопераційним введенням преднізолону 40 мг у брижу запаленої ділянки кишківника. Групу порівняння IIIa склали 28 (33,7%) пацієнтів у яких хірургічне лікування проводилося без введення преднізолону 40 мг у брижу кишківника. Серед пацієнтів III групи у 13 клінічно було встановлено діагноз

локального перитоніту, а у 15 були наявні явища дифузного перитоніту. При виконанні хірургічних втручань у 13 з локальним перитонітом було виявлено запалення клубової кишки. Цим пацієнтам в ділянку брижі запаленої клубової кишки було введено 40 мг преднізолону розведеного на 20 мл фіз.розчину. Серед пацієнтів з дифузним перитонітом після проведеної лапаротомії у 11 було виявлено запалення клубової кишки з перфорацією, а у 4 запалення сигмоподібної кишки з перфорацією. У 11 пацієнтів виконана резекція клубової кишки в межах здорових тканин з накладанням анастомозу кінець у кінець, а у 4 пацієнтів проведена резекція сигмоподібної кишки в межах здорових тканин з виведенням стоми по Мікулічу. Всім пацієнтам з дифузним перитонітом після резекції кишки виконано введення преднізолону 40мг у брижу кишки в ділянці резекції, санація розчином антисептиків та дренивання черевної порожнини. Всі пацієнти III групи отримували базисну терапію препаратами з групи месалазинів, яку обов'язково повторювали через кожні 6 місяців.

Серед пацієнтів IIIa групи у 15 пацієнтів клінічно було встановлено локальний перитоніт, а у 13 пацієнтів дифузний перитоніт. При виконанні хірургічних втручань у 15 з локальним перитонітом було виявлено запалення клубової кишки. Цим пацієнтам було виконано санацію та дренивання черевної порожнини. Серед пацієнтів з дифузним перитонітом після проведеної лапаротомії у 10 було виявлено запалення клубової кишки з перфорацією, а у 3 запалення сигмоподібної кишки з перфорацією. У 10 пацієнтів виконана резекція клубової кишки в межах здорових тканин з накладанням анастомозу кінець у кінець, а у 3 пацієнтів проведена резекція сигмоподібної кишки в межах здорових тканин з виведенням стоми по Мікулічу. Всі пацієнти IIIa групи отримували базисну терапію препаратами з групи месалазинів без повторного призначення через 6 місяців.

Критерії виключення з дослідження були наступними: супутня патологія серцево-судинної та дихальної системи в стадії декомпенсації, вагітність та відсутність інформованої згоди.

## **2.2. Методи досліджень**

### **2.2.1. Загальноклінічні та лабораторні методи дослідження**

Загальноклінічне обстеження включало вивчення скарг пацієнтів, тривалість захворювання, аналіз клінічних проявів. Лабораторні методи включали проведення загального (гемоглобін, кількість еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів) та біохімічного дослідження крові (загальний білок, креатинін, АСТ, АЛТ, сечовина, загальний білірубін, прямий та непрямий білірубін, С-реактивний білок) та ін. Лабораторні методи виконувалися стандартними класичними методами.

### **2.2.2. Інструментальні методи дослідження**

Інструментальні методи дослідження включали рентгенологічні, ендоскопічні та ультразвукові.

Рентгенологічні методи включали оглядову рентгенограму органів грудної та черевної порожнини. При наявності підозри на стриктуру кишківника обов'язково проводилася комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з контрастним підсиленням, як правило це йодвмісні препарати. Комп'ютерна томографія виконувалася на томографах GE Revolution EVO, який виконує 128 зрізів та Siemens somat Go, 32-64 зрізи відповідно.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини виконувалося на апараті В-К Medical REF ZV0071, з датчиком 2,5 – 5,0 МГц. Дослідження проводилися натще.

Крім того всім пацієнтам виконувалася електрокардіограма для виявлення супутньої патології.

Відеокапсульна ендоскопія проводилася з використанням системи OMOM, яка складається з трьох основних частин: інтелектуальної капсули (капсули), пристрою для запису зображення (пристрій запису, рекодер) та комп'ютерної програми OMOM.



Рис. 2.3. Відеокапсула OMOM.



Рис. 2.4. Записуючий пристрій (Рекодер).





Рис. 2.5. Відеокапсульна система OMOM.

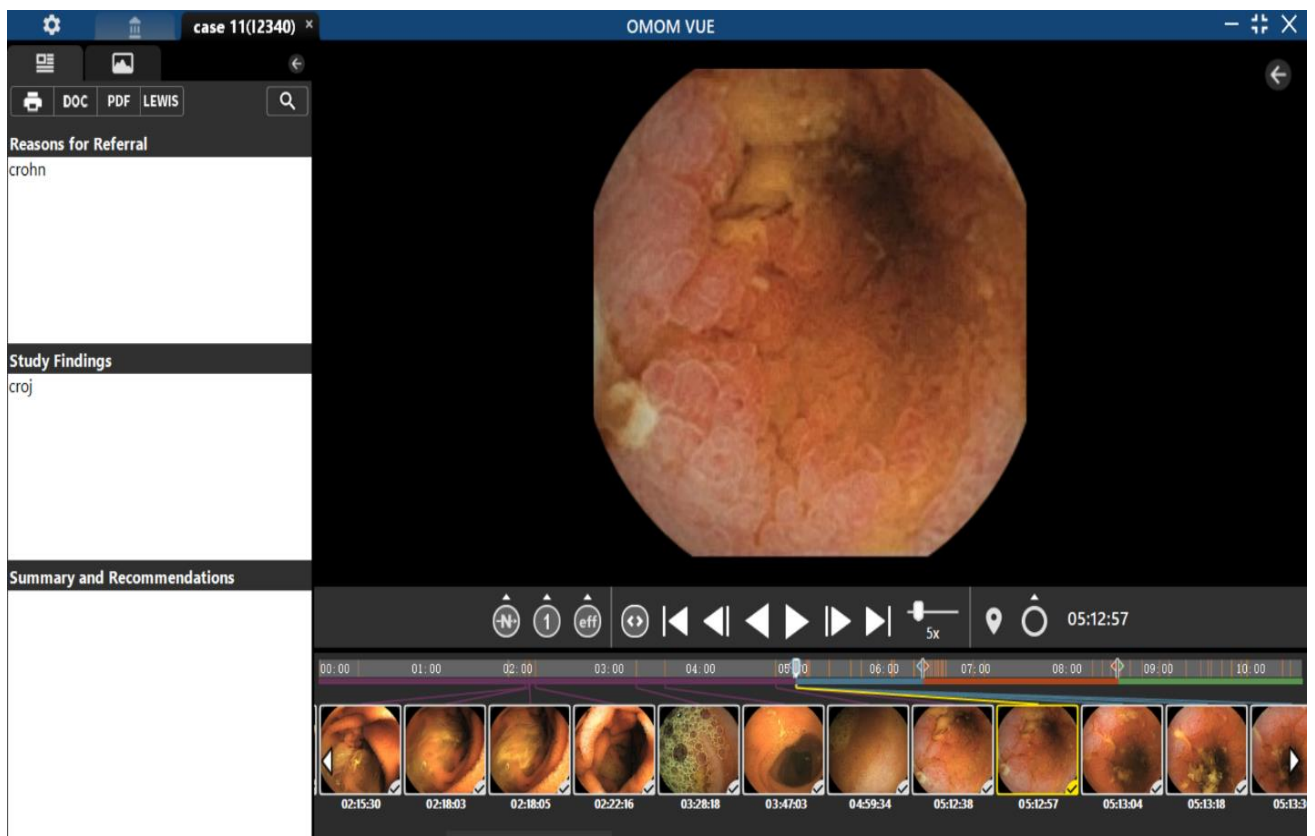


Рис. 2.6. Інтерфейс програми OMOM.

Враховуючи важливість проведення відеокапсульної ендоскопії у нашому дослідженні, необхідно більш детально зупинитися на описі характеристики технічних особливостей системи OMOM.

Відеокапсула OMOM Smart Capsule має такі технічні характеристики: потужність акумулятора 12 годин, розміри капсули 25,4 мм × 11 мм, вага 4,5 грами, в капсулі вмонтовано передовий датчик зображення MEMS. Відеокапсула має 6 освітлювачів, які забезпечують якісне освітлення під час проходження відеокапсули по шлунково-кишковому тракту. Кут огляду відеокапсули складає 172°. Частота кадрів з якою ведеться відеозапис від 2 до 6 в секунду. В результаті записується до 60000 кадрів, це дає можливість створення безперервного якісного відео. На матрицю CMOS кольорової відеокамери фокусується зображення. На передньому кінці відеокапсули розміщена прозора напівсфера, яка має спеціальне покриття, що значно полегшує проковтування відеокапсули та запобігає нашарування кишкового вмісту на лінзу. Капсула оснащена двома батареями живлення на основі оксиду срібла. Роздільна здатність зображення складає 512\*512. Глибина огляду відеокапсули складає 0-50 мм.

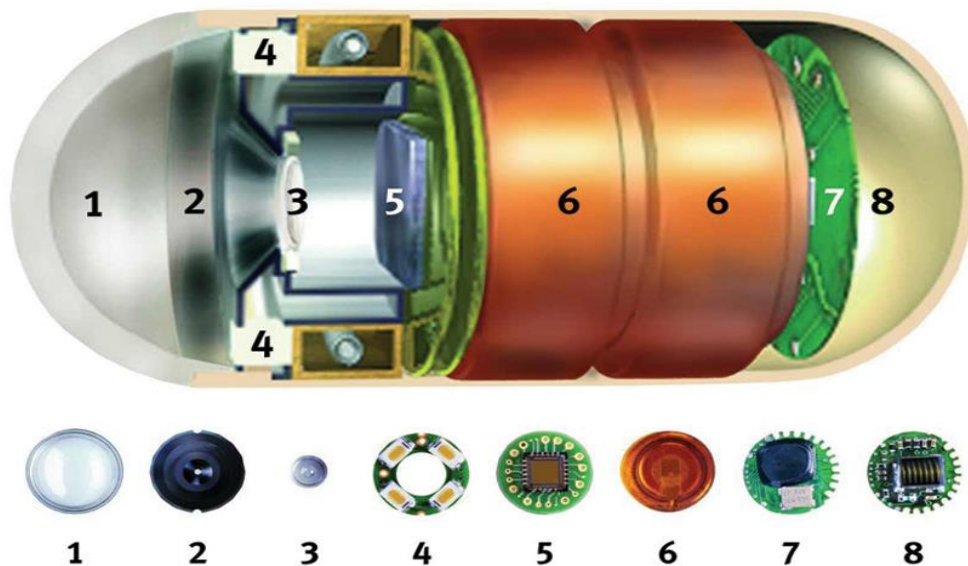


Рис. 2.7. Схема будови відеокапсули OMOM: 1 – прозора оптична напівсфера; 2 – утримувач лінзи; 3 – лінза; 4 – світлодіоди; 5 – оптичний сенсор (CMOS); 6 – батарея живлення; 7 – передавач сигналу; 8 – антена для передачі сигналу.

Записуючий пристрій розміщений на жилеті, який пацієнт має носити протягом всього обстеження. Жилет має спеціальні паски для фіксації жилету у потрібному положенні на поясі пацієнта. На записуючий пристрій через систему антен передаються сигнали з капсули, які у вигляді відео зберігаються на карті пам'яті. Записуючий пристрій оснащений екраном для перегляду зображень у реальному часі, крім того оновлений рекодер автоматично знаходить відеокапсулу та форматує дані попереднього пацієнта. Індикатор, що розміщений на верхній панелі рекодера (АСТ) блимає зеленим кольором з частотою 2 рази в секунду, що демонструє передачу зображень з відеокапсули. Коли заряд рекодера закінчується індикатор починає блимати жовтим світлом та подає звуковий сигнал. Крім того ступінь заряду демонструється на екрані рекодера у верхньому правому куті. При необхідності можливо підзарядити пристрій під час дослідження. Тривалість заряду жилета складає близько 10 годин. Цього часу повністю вистачає для огляду стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки, голодної кишки та клубової кишки, а також для огляду сліпої та частково висхідної кишки.

Всі пацієнти готувалися до обстеження препаратами макроголів по спеціальній схемі та дотримувалися безшлакової дієти протягом трьох днів напередодні обстеження. За дві доби до обстеження пацієнти приймають 3 пакети макроголу, а за добу до обстеження ще 6 пакетів. В день обстеження пацієнти не вживають навіть воду, до моменту проковтування відеокапсули. На пояс пацієнту вдягається жилет з рекодером, який автоматично знаходить відеокапсулу після її запуску. Запуск відеокапсули здійснювався шляхом відкриття коробки з магнітним замком. Після активації відеокапсула починає блимати яскравим світлом, а на рекодері з'являється зображення зйомки у реальному часі. Пацієнту пропонується перед проковтуванням відеокапсули зробити знімки власного обличчя, шляхом наведення блимаючого боку відеокапсули на обличчя. Після проковтування капсула просувається по травному тракту, безперервно знімаючи слизову оболонку шлунково-кишкового тракту та за допомогою сигналів з системи антен у реальному часі

передає зняті зображення на записуючий пристрій, де вони зберігаються. Капсула поступово під дією перистальтики проходить стравохід, шлунок, дванадцятипалу кишку, голодну кишку, клубову кишку та через ілеоцекальний клапан потрапляє у сліпу кишку. Коли відеокапсула потрапляє у тонку кишку, пацієнту дозволяється пити негазовану воду за бажанням, а через 4 години дозволено вживання легкої їжі. Під час обстеження пацієнту не можна перебувати поблизу МРТ апарату, через те, що магнітне поле може негативно вплинути на роботу відеокапсули. Коли відеокапсула потрапила у товсту кишку, обстеження завершується. З пацієнта знімається жилет і пацієнт за необхідності відпускається зі стаціонару. Як правило обстеження в середньому триває 6 годин. Відеокапсула виходить природнім шляхом протягом трьох діб після обстеження.

Всі дані пацієнта записані та зберігаються на рекодері. З рекодера інформація передається на комп'ютер за допомогою USB кабеля, де встановлено програмне забезпечення OMOM. Далі за допомогою комп'ютерної програми OMOM Vue Workstation проводиться аналіз отриманих результатів, формується звіт та записується відео для пацієнта, яке доступне для перегляду на будь якому комп'ютері. Нова програма наділена функцією штучного інтелекту Smartscan. За допомогою даної функції програма самостійно сканує всі зображення та виділяє знімки з патологією. Поряд з кожним знімком вказується відсоток вірогідності тої чи іншої патології. Далі лікар має переглянути всі зображення виділені функцією Smartscan та сформувавши висновок.

Програма OMOM Vue наділена такими функціями, як детектор кровотеч, шкала Л'юїса та анатомічний атлас.

Детектор кровотеч виділяє всі червоні пікселі та виділяє їх на нижній панелі на екрані. Це може бути кров, судина чи ангіоектазія. Тому саме лікар має остаточно прийняти рішення.

Шкала Л'юїса використовується для оцінки ступеня ураження. Тонкий кишківник умовно поділяється на 3 відрізки. Тобто відстань від першого

знімку дванадцятипалої кишки до першого знімку сліпої кишки поділяється на три рівні частини, вони називаються тертилами. Індекс активності базується на трьох основних параметрах: почервоніння, виразки та стриктури. Оцінюється протяжність ураження, розмір виразок. В результаті вираховується відповідний бал. Чим вищий бал, тим більш виражене ураження. До 135 балів вважається клінічною нормою. Від 135 до 790 – легкий ступінь ураження. Більше 790 балів свідчить про середній та важкий ступінь ураження.

У анатомічному атласі знаходяться зображення нормальної слизової оболонки стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки, голодної, клубової та товстої кишки. Крім того в атласі завантажені зображення найрозповсюдженіших патологій, для того щоб клініцист мав змогу порівняти зі знімками відеокapsули під час обстеження.

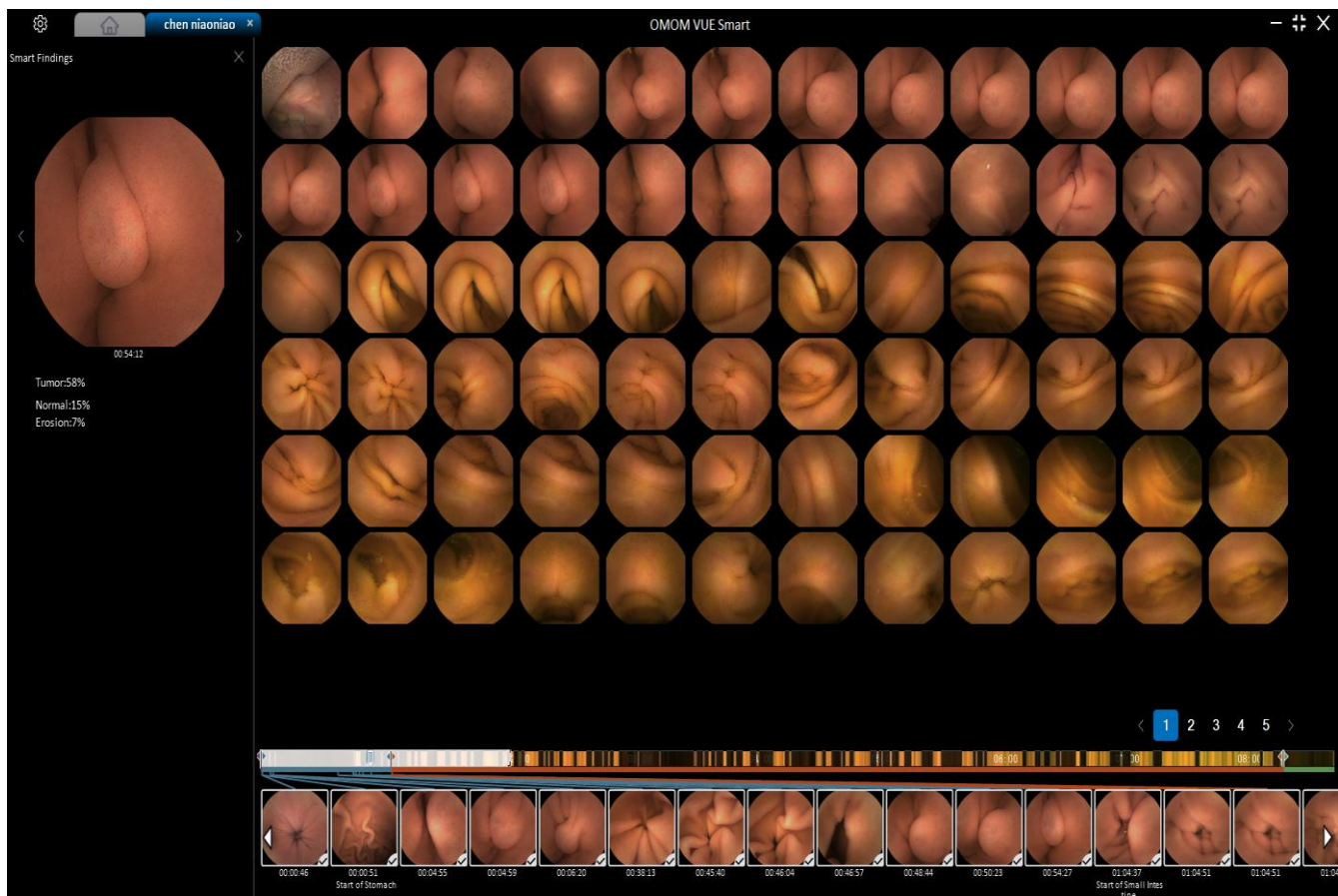


Рис. 2.8. Smartscan.

Нормальна ендоскопічна картина слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, отримана за допомогою відеокapsульної ендоскопії.

Слизова оболонки стравоходу, як правило, погано візуалізується через швидкий пасаж капсули. На доступних огляду ділянках блідо-рожева, гладка. Часто добре візуалізується Z-лінія стравоходу.

У шлунку капсула перебуває від 20 до 120 хв. Нормальна слизова біло-рожева, добре прослідковуються складки, антральний відділ та пілорус. У просвіті зазвичай залишки слизу та жовчі.

Нормальна слизова дванадцятипалої кишки має виражені складки та довгі ворсинки. Іноді добре вдається візуалізувати Фатерів сосочок. Набільше ворсинки виражені у голодній кишці. Чим ближче до товстої кишки, тим складки та ворсинки стають менш виражені. У термінальному відділі клубової кишки, як правило, візуалізуються лімфоїдні фолікули по 3 мм.

У просвіті товстої кишки зазвичай знаходяться залишки калових мас. На доступних огляду ділянках слизова блідо-рожева з вираженою гаустрацією.

Особливо важливим при виконанні відеокапсульної ендоскопії є виявлення патологічних змін слизової кишечника, які можуть бути недосяжними при виконанні іліоколоноскопії. Після виявлення змін у кишечнику, зокрема інфільтратів, ерозій, виразок та їх чіткої локалізації виконувалася іліоколоноскопія та при необхідності ентероскопія з біопсією з уражених ділянок кишки.

Крім того всім пацієнтам виконувалась езофагогастроуденоскопія з метою виявлення патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Для дослідження використовувались відеогастроскопи Pentax та Olympus з відхиленням дистального кінця в 4 сторони та кутом огляду 140°. В день проведення процедури пацієнтам забороняється снідати та пити будь яку рідину. Обстеження обов'язково виконується натще. Пацієнт вкладається на лівий бік та знімає при наявності вставні щелепи, обнімає себе руками за живіт. За потреби проводиться місцеве знеболення кореня язика спреєм Лідокаїн 10%. Перед застосуванням місцевого анестетика обов'язково потрібно зібрати алергологічний анамнез. Далі медична сестра встановлює пацієнту загубник, так щоб він міцно фіксувався у ротовій порожнині, після

цього лікаря починає процедуру. Дистальний кінець апарата великим гвинтом дещо загинається та проводиться через загубник до входу у стравохід, в цей момент пацієнта просять зробити ковтальний рух. Коли апарат пройшов у стравохід продовжується подальше його просування під візуальним контролем. Паралельно з просуванням апарату відбувається подача повітря або CO<sub>2</sub> для розправлення просвіту стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки, а також по необхідності аспіруються залишки шлункового вмісту: жовчі та шлункового соку. Апарат обережно проводиться через шлунок у дванадцятипалу кишку. На зворотному шляху відбувається безпосередній огляд слизової оболонки дванадцятипалої кишки з можливим оглядом Фатерового сосочка, цибулини дванадцятипалої кишки, шлунку та стравоходу. Обов'язковим є огляд кардіальної складки шлунку у інверсії та вимірювання відстані від хіатального звуження до Z-лінії стравоходу. При наявності змін слизової проводиться біопсія та URE test Hp. Після проведення процедури апарат промивається під проточною водою та мильним розчином а через робочий канал аспірується фермент, далі апарат замочується у дезрозчині або миється у миючій машині.

Відеоколоноскопія проводилася пацієнтам з метою виявлення ураження товстої кишки. Для дослідження використовували відеоколоноскопи Pentax та Olympus з відхиленням дистального кінця в 4 сторони та кутом огляду 140°. Під час проведення колоноскопії проводився набір біопсії у всіх відділах товстої кишки та у термінальному відділі клубової кишки не лише з уражених, але також з ендоскопічно незмінених ділянок.

Велике значення має підготовка кишківника перед проведенням колоноскопії, так як від якості підготовки залежить інформативність обстеження. Напередодні обстеження пацієнти готуються препаратом макроголів за схемою (6 пакетів розчинялися у 3х літрах води, які потрібно було випити з 16:00 до 20:00), утримуються від вживання їжі за добу до колоноскопії та дотримуються безшлакової дієти протягом трьох діб. Безшлакова дієта має на увазі харчування з низьким вмістом клітковини



протягом трьох діб. Для підготовки, як правило, використовується препарат Розчин для підготовки кишківника - це ізотонічний розчин, що складається з електролітів та макроголів, який забезпечує очистку кишківника за рахунок індукції проносу. Колоноскопія проводиться під загальним знеболенням шляхом поступового, ротаційного введення апарату у товсту кишку через анальний отвір з постійним її збиранням та гофруванням. Анальний канал обов'язково змащується спеціальним гелем. Перед введенням апарату обов'язково проводиться пальцевий огляд анального каналу, для виключення можливої органічної патології. Апарат поступово проводився через пряму, сигмоподібну, низхідну, поперечно-ободову, висхідну та сліпу кишку із заходом у термінальний відділ тонкої кишки через Баугінієву заслінку та набором біопсії зі змінених ділянок слизової оболонки.

Якщо на відеокапсульній ендоскопії діагностувалося ураження у голодній кишці або у в/3 чи с/3 клубової кишки, пацієнтам виконувалася двобалонна ентероскопія. Підготовка до процедури включає прийом препарату Ендофальк по стандартній схемі. Двобалонна ентероскопія виконується антеградним (пероральним) чи ретроградним (трансанальним) шляхом, залежно від локалізації ураження у тонкій кишці. Саме завдяки виконанню відеокапсульної ендоскопії визначається напрям проведення ентероскопії. Двобалонна ентероскопія є інвазивною процедурою, яка викликає значний дискомфорт для пацієнта, тому обов'язково проводиться під загальним знеболенням. Процедура виконується за допомогою спеціального ендоскопа на якому знаходиться два балони, які по чергово надуваються та здуваються, гофруючи таким чином тонку кишку та збираючи



її

на

апарат.

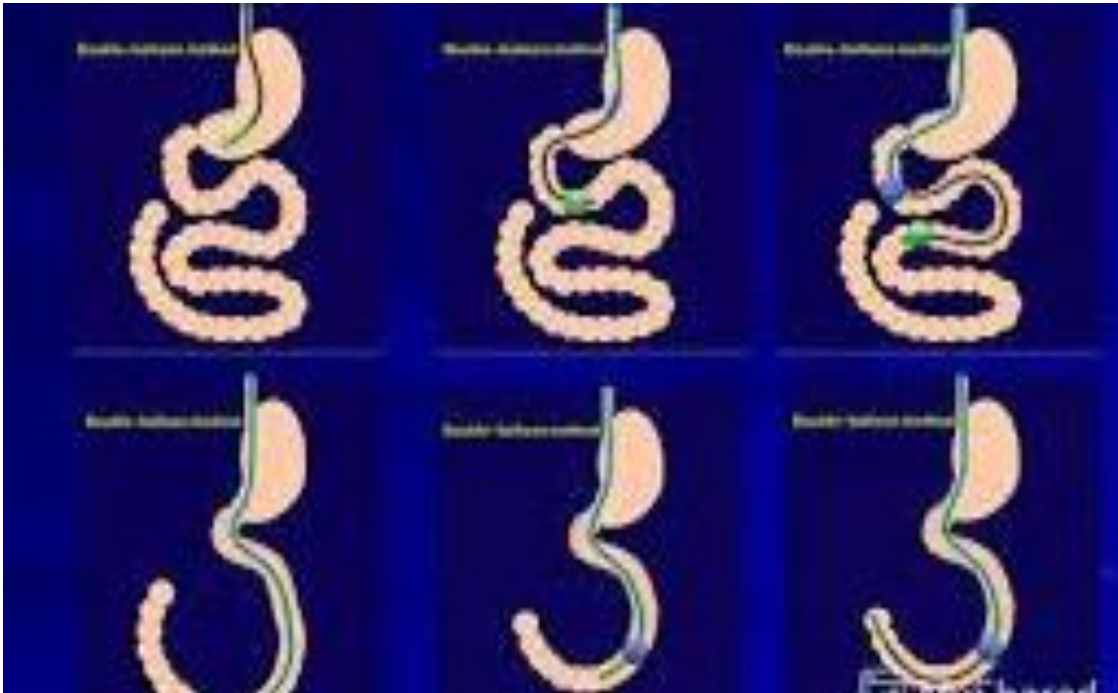


Рис. 2.9. Методика проведення двобалонної ендоскопії.

У нашому дослідженні двобалонна ендоскопія виконувалася на апараті Pentax VSB – 2990i. Ендоскоп Pentax VSB – 2990i має довжину 2523, діаметр робочої частини – 9,8 мм, інструментальний канал діаметром 2,8 мм,

відхилення дистального кінця апарату  $180^\circ$  та кут огляду  $140^\circ$ .



Рис. 2.10. Ентероскоп Pentax VSB – 2990i.

Патоморфологічні методи дослідження здійснювалися на базі Київської обласної клінічної лікарні та кафедри патологічної та топографічної анатомії НУОЗУ імені П.Л. Шупика (Завідувач кафедри топографічної анатомії, д.мед.н., професор Дядик О.О).

При патоморфологічному дослідженні отримані біоптати фіксували в 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну (рН 7,4) протягом не менш 24-36 годин, проводили за стандартною методикою та заливали в парафін. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 4-5 мкм, які потім забарвлювали гематоксилином та еозином, ставилась PAS-реакція. У випадках де було проведено імуногістохімічне дослідження (ІГХД) з використанням системи детекції з хромогеном UltraVision Quanto HRP DAB Quanto (Thermo Fisher Scientific, США). Нами було використано

моноклональні антитіла (МАТ) мишині до CD138 (клон МІ 15 ), CD68 (клон КР1), CD20 (клон L26),  $\alpha$ -SMA (1A4(asm-1)) [10]. Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичного мікроскопу Zeiss (Німеччина) «Primo Star» (Німеччина) з системою обробки даних та камерою Ахіосам105 color при збільшені об'єктивів 4×, 10×, 40×, біокулярної насадки 1,5 та окулярів WF 10×/18.

### **2.3. Методи консервативного, ендоскопічного та хірургічного лікування**

#### **2.3.1. Алгоритм консервативного лікування**

Лікування пацієнтів із запальною формою хвороби Крона у основній групі проводилося за розробленим нами алгоритмом.

Алгоритм лікування включав призначення пацієнтам із запальною формою захворювання дієти №4, Месалазин 4 гр на добу у вигляді саше 1 р/д, Месалазин 1 гр 1 р/д ректальні свічки при ураженні у дистальних відділах кишківника, ферментні препарати 10 тис. по 1 таб 3 р/д під час їжі, Вітаміни групи В 1 мкг 1 таб 3 р/д та Антибіотики 200 мг по 2 таб 3 р/д 14 днів по необхідності. Дана терапія призначалася протягом 1 місяця. Через кожні 6 місяців всі пацієнти основної групи отримували базисну терапію повторно навіть при відсутності клінічних проявів загострення хвороби Крона. Клінічна активність оцінювалась за допомогою CDAI (індекс Беста). Пацієнти отримували повторні курси лікування протягом 24 місяців, поки перебували у дослідженні.

#### **2.3.2. Ендоскопічна балонна дилатація**

При наявності рубцевої стриктури кишківника, протяжність якої не перевищує 5 см, проводилася ендоскопічна балонна дилатація за розробленим алгоритмом. Пацієнти готувалися за стандартною схемою препаратом макроголу (6 пакетів розчинялися у 3х літрах негазованої води). Використовувалися ендоскопи Pentax та Olympus з відхиленням дистального кінця в 4 сторони та кутом огляду 140°. Ендоскоп проводився через анальний отвір до ділянки стриктури. Сутність балонної дилатації полягала у тому, що

після проведення дилатації ділянки стриктури кишківника виконувалося підслизове введення преднізолону 40 мг за допомогою інжектора.



Рис. 2.11. Інжектор.

Балонна дилатація проводилася ретроградним чи антеградним методом. Балон проводився через робочий канал ендоскопа за допомогою провідника, потім у балон через провідник вводився фізіологічний розчин та поступальними рухами балон проводився через стриктуру, розширюючи її. Для кожного пацієнта індивідуально підбирався розмір балона та час дилатації залежно від протяжності та анатомії стриктури. Використовувалися балони фірми Boston Scientific розмірами 18-20 мм для товстої кишки та 12-15 мм для тонкої кишки, а тривалість дилатації в середньому становила 2 хв.



Рис. 2.12. Boston Scientific. Балон для дилатації.

Потім в ділянку стриктури у чотирьох точках по окружності вводився преднізолон 40 мг розведений на 10 мл фізіологічного розчину, по 2.5 мл у кожен точку. Введення у ділянку стриктури кишківника преднізолону після балонної дилатації обґрунтовано місцевою та загальною протизапальною дією цього препарату.

### **2.3.3. Хірургічні методи лікування**

Під час хірургічного лікування, у пацієнтів III групи під загальним знеболенням, після обробки операційного поля бетадином, проводилася серединна лапаротомія. Пошарово розсікалися шкіра, підшкірно-жирова клітковина, апоневроз та очеревина. Проводилася ретельна ревізія паренхіматозних органів черевної порожнини. Оцінювалася наявність чи відсутність патологічного вмісту у черевній порожнині. Детально оглядався тонкий кишківник від зв'язки Трейца до ілео-цекального кута та товстий кишківник від сліпої кишки до прямої. Після проведення ревізії черевної порожнини приймалося рішення про подальшу тактику операції. Проводилася резекція ураженої ділянки кишки та накладався первинний анастомоз або стома по Мікуличу. У ділянку брижі кишки після резекції проводилося

введення перднізолону 40 мг на 5 мл фізіологічного розчину. Потім проводилася санація, дренування черевної порожнини та пошарове ушивання післяопераційної рани. Препарат відправлявся на патоморфологічне дослідження. Якщо першим етапом пацієнту накладалася стома, то через 3-6 місяців проводилася реконструктивно-відновна колопластика.

#### **2.4. Статистичні методи.**

Оцінку результатів проводили з врахуванням тривалості ремісії, частоти рецидивів, ускладнень після ендоскопічної балонної дилатації та післяопераційних ускладнень. Описова статистика результатів представлена у вигляді середньої арифметичної та стандартного відхилення ( $M \pm SD$ ) для кількісних параметрів та розподіл результатів лікування у % для якісних ознак. Порівняння між групами за результатами лікування проведено за критерієм Хі-квадрат. Порівняльний аналіз тривалості часових періодів для збереження досягнутого клінічного результату лікування (безрецидивний перебіг) та оцінки відносного ризику рецидиву стриктури кишківника проведено за методикою Каплана-Майєра.

## РОЗДІЛ 3.

### Оптимізація діагностики хвороби Крона

Для діагностики хвороби Крона застосовують традиційні методи: ультразвукову діагностику, комп'ютерну томографію, гастроскопію, колоноскопію. Але ці методи не завжди дозволяють вчасно встановити остаточний діагноз хвороби Крона та відповідно обрати лікувальну тактику. На наш погляд використання сучасних методів діагностики, таких як відеокапсульна ендоскопія, ілеоколоноскопія та ентероскопія з біопсією уражених ділянок кишківника, дає можливість встановити діагноз хвороби Крона на ранній стадії.

Було вивчено результати діагностики 288 пацієнтів з синдромом подразненої кишки. Вік пацієнтів від 17 до 65 років. Середній вік становив  $41 \pm 1,1$  рік. Серед них чоловіків було 142 (49,4%), жінок 146 (50,6%).

Проведений аналіз 48 пацієнтів з хворобою Крона, яким діагноз було встановлено за допомогою розробленого алгоритму. Вік пацієнтів від 17 до 65 років. Середній вік становив  $41 \pm 1,1$  рік. Чоловіків було 23 (47,9%), жінок 25 (52%).

Всі пацієнти були обстежені за розробленим нами алгоритмом, який включав вивчення скарг, збір анамнезу, проведення лабораторної діагностики, ультразвукової діагностики, відеокапсульної ендоскопії, іліоколоноскопії та гістологічного дослідження.

Запропонований алгоритм діагностики при хворобі Крона має переваги у порівнянні з класичними методами. Пацієнти готувалися до обстеження лише одноразово препаратами макроголів. На наступний день пацієнтам проводилася відеокапсульна ендоскопія та іліоколоноскопія з набором біопсії зі змінених ділянок слизової. Якщо на відеокапсульній ендоскопії ураження локалізувалося у голодній чи в/3-с/3 клубової кишки, то пацієнтам проводилася ентероскопія антеградним (пероральним) чи ретроградним (трансанальним) способом з набором біопсії зі зміненої слизової. Ультразвукова діагностика виконувалася натще перед виконанням

відеокапсульної ендоскопії та колоноскопії. Забір крові для діагностики здійснювався в день госпіталізації.

При зборі анамнезу було виявлено що пацієнти скаржилися на періодична біль у животі різної локалізації та інтенсивності, здуття живота після їжі та нестійке випорожнення.

З анамнезу відомо, що 20 (41.6%) пацієнтів вище вказані скарги турбують з дитинства, а 28 (58.3%) відмітили появу симптомів після 18 років.

Результати лабораторних досліджень крові у пацієнтів з хворобою Крона наведено в таблиці. Як видно з таблиці у 45 (93,7%) пацієнтів мав місце незначний лейкоцитоз ( $12,4 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$ ), у 38 (79,1%) спостерігалася анемія легкого ступеня (показник гемоглобіну становив  $115 \pm 5,4$  г/л) та високий рівень С-реактивного білка ( $70,5 \pm 12,3$  мг/л).

Результати лабораторних досліджень крові у пацієнтів з хворобою Крона (n=48)

Таблиця 3.1

### Результати лабораторних досліджень крові

Показник	Результат	Референтні значення
Лейкоцити	$11,4 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$	$3,00 \pm 10,00 \times 10^9/\text{л}$
Гемоглобін	$115 \pm 5,4$ г/л	$125 \pm 1720$ г/л
Еритроцити	$4,4 \pm 0,6 \times 10^{12}/\text{л}$	$4,5 \pm 5,5 \times 10^{12}/\text{л}$
С-реактивний білок	$70,5 \pm 12,3$ мг/л	$0,00 \pm 5,00$ мг/л

По результатам ультразвукової діагностики виявлено, що у 20 пацієнтів виявлено ознаки хронічного панкреатиту, 14 мали ознаки хронічного безкам'яного холециститу, а 14 мали нормальну УЗ картину органів черевної порожнини. Результати ультразвукової діагностики наведено у таблиці.

Результати ультразвукової діагностики у пацієнтів з хворобою Крона (n=48)



### Результати ультразвукової діагностики

Заключення	Кількість пацієнтів	
	абс.	%
УЗ-ознаки хронічного панкреатиту	20	41,6
УЗ-ознаки хронічного безкам'яного холециститу	14	29,1
Нормальна УЗ картина органів черевної порожнини	14	29,1
Всього	48	100

Всім пацієнтам обов'язково була проведена відеокапсульна ендоскопія.

По результатам відеокапсульної ендоскопії у 22 (45%) пацієнтів ураження локалізувалося у клубовій кишці на  $30 \pm 5$  см від іліоцекального кута, у 18 (37,5%) на  $(35 \pm 5)$  см та у 8 (16,6%) ураження локалізувалося у голодній кишці.

Всім пацієнтам була виконана іліоколоноскопія. У всіх пацієнтів за результатами іліоколоноскопії була нормальна ендоскопічна картина товстої кишки та термінального відділу клубової кишки на 20 см, але враховуючи результати відеокапсульної ендоскопії 40 (83,3%) пацієнтам була прицільно виконана більш глибока іліоколоноскопія з набором біопсії з уражених ділянок кишки. 8 (16,6%) пацієнтам, які мали ураження у голодній кишці, проведена антеградна ентероскопія з набором біопсії з уражених ділянок кишківника. Всім пацієнтам гістологічно було підтверджено хворобу Крона.

Для вивчення ефективності алгоритму 288 пацієнтів з синдромом подразненої кишки, в залежності від діагностичної тактики, були розділені на 2 групи. У першу групу увійшли 143 пацієнти з синдромом подразненого кишківника, яким виконувалася діагностика традиційними методами шляхом виконання гастроскопії та колоноскопії. У другу групу увійшли 145 пацієнтів з синдромом подразненого кишківника, яким діагностика проводилася з використанням розробленого алгоритму. Результати обстеження пацієнтів

першої групи, яким проводилася діагностика традиційними методами, представлені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

### Результати обстеження пацієнтів I групи

Діагноз	Кількість пацієнтів	
	абс.	%
СПК	68	47,5
Хронічний коліт	30	20,9
Хронічний гастродуоденіт	25	17,4
Хвороба Крона	20	13,9
Всього	143	100

Як видно з таблиці 3.3, за результатами обстеження традиційними методами з урахуванням гістологічного висновку було встановлено наступні діагнози: синдром подразненого кишківника у 68 (47,5%) пацієнтів, хронічний коліт у 30 (20,9%), хронічний гастродуоденіт у 25 (17,4%) та хвороба Крона у 20 (13,9%). Синдром подразненого кишківника було встановлено у 68 пацієнтів, які не мали органічної патології з боку слизової оболонки верхніх відділів травного тракту та товстої кишки, але мали клінічні прояви.

Серед скарг у пацієнтів даної групи були періодичні проноси, здуття та біль у животі.

Таблиця 3.4

### Розподіл пацієнтів I групи в залежності від симптомів під час звернення

Основні клінічні прояви	Кількість пацієнтів	
	абс.	%
Пронеси	86	60,1
Біль у животі	30	20,9
Здуття	27	18,8

З таблиці 3.4 видно, що найбільша кількість пацієнтів, а саме 86 (60,1%), скаржилася на періодичні проноси, 30 (20,9%) турбував біль у животі, а 27 (18,8%) мали періодичне здуття у животі. Тобто провідним симптомом пацієнтів I групи були проноси.

Серед пацієнтів I групи хвороба Крона була встановлена лише у 20 пацієнтів, цим пацієнтам було призначено відповідне лікування. Хвороба Крона була підтверджена комплексним патоморфологічних дослідженням, в частині випадків спостерігалось гранульоматозне запалення.

Результати обстеження пацієнтів у другій групі за розробленим алгоритмом представлені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

#### Результати обстеження пацієнтів II групи

Діагноз	Кількість пацієнтів	
	абс.	%
Хронічний гастродуоденіт	52	35,8
Хвороба Крона	48	33,1
СПК	23	15,8
Хронічний коліт	22	15,1
Всього	145	100

У пацієнтів другої групи за результатами відеокапсульної ендоскопії з урахуванням гістологічного висновку отримали хронічний гастродуоденіт у 52 (35,8%) пацієнтів, хворобу Крона у 48 (33,1%), (рис. 1), синдром подразненої кишки у 23 (15,8%), та хронічний коліт у 22 (15,1%).



Рис. 3.1. Виразки клубової кишки.

У 8 пацієнтів другої групи, за результатами відеокапсульної ендоскопії були виявлені ураження у середній третині голодної кишки, у 22 пацієнтів ураження локалізувалося у клубовій кишці на  $(30 \pm 5)$  см від іліоцекального кута, а 18 на  $(35 \pm 5)$  см. В залежності від локалізації ураження тонкої кишки, пацієнтам була проведена ентероскопія з біопсією уражених ділянок кишки. Пацієнтам з ураженням голодної кишки була проведена ентероскопія антеградним способом, а 40 пацієнтам ентероскопія виконана ретроградним методом.

Пацієнти II групи при зверненні мали такі скарги: 70 (48,2%) пацієнтів скаржилися на періодичні болі у животі, 60 (41,3%) пацієнтів мали періодичні проноси, а 15 (10,3%) турбували періодичні здуття живота.

Таблиця 3.6

**Розподіл пацієнтів II групи в залежності від симптомів під час звернення**

Основні клінічні прояви	Кількість пацієнтів	
	абс.	%
Біль у животі	70	48,2
Проноси	60	41,3
Здуття	15	10,3

У 47 пацієнтів було проведено тотальний огляд тонкої кишки. У одного пацієнта в результаті затримки відеокапсули тотальний огляд тонкої кишки не був проведений. У даного пацієнта була наявна стриктури запального характеру у клубовій кишці.



Рис. 3.2. Стриктура клубової кишки.

Перед обстеженням пацієнт скаржився на періодичні проноси та болі у епігастральній ділянці. КТ ОЧП попередньо не проводилося через відсутність показань. В результаті за 10 годин обстеження відеокапсула так і не потрапила у товсту кишку. На наступну добу пацієнту виконано рентгенологічне обстеження органів черевної порожнини, де візуалізувалася відеокапсула.

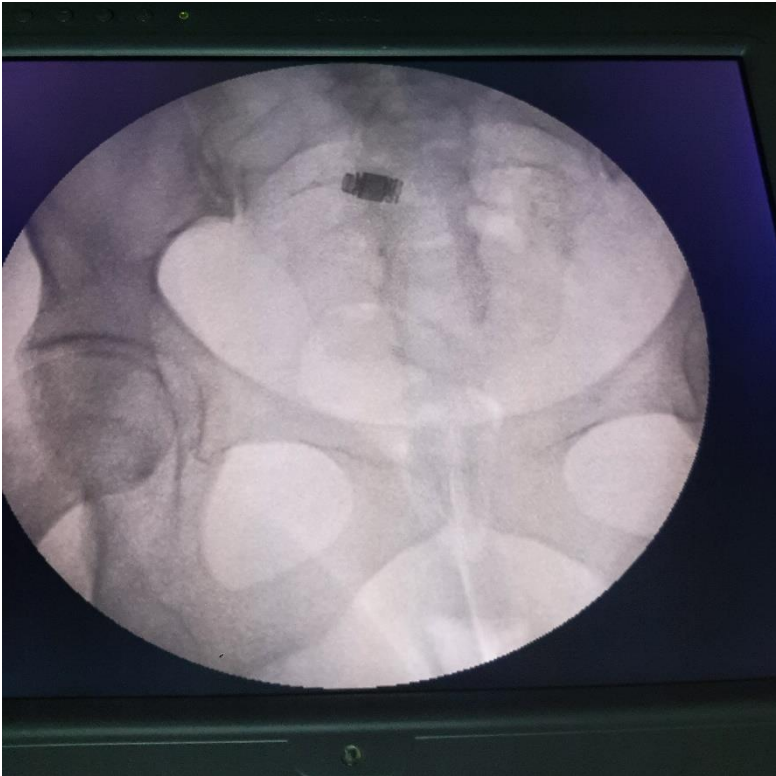


Рис. 3.3. Затримка відеокапсули у клубовій кишці.

Пацієнту призначено та проведено протизапальну терапію в умовах стаціонару. На шосту добу капсула вийшла природнім шляхом.

Один пацієнт не зміг самостійно проковтнути відеокапсулу, тому здійснено заведення відеокапсули за допомогою ендоскопічної петлі у ДПК.



Рис. 3.4. Заведення відеокапсули ендоскопічною петлею.

Крім того, ще у одного пацієнта відеокапсула затрималася у шлунку 2 год тому введено під час обстеження прокінетики (метоклопрамід 4.0 в/м), в результаті капсула самостійно потрапила у дванадцятипалу кишку.

Всім пацієнтам відеокапсульна ендоскопія проводилася в плановому порядку, крім того одному пацієнту відеокапсульна ендоскопія проводилася повторно після проведеного лікування.



Рис. 3.5. Виразка клубової кишки.



Рис. 3.6. Виразка клубової кишки, повторне обстеження після лікування.

При патоморфологічному дослідженні в тонкому кишківнику спостерігалась переважно збережена архітектоніка, нерівність поверхневих відділів, невеликі ділянки ерозування, вогнищево поліморфно-ядерні лейкоцити на поверхні, в окремих випадках ділянки за типом щілиноподібних виразок, вогнищево ентеролізація залоз, в ділянках виразкування та навколо них в окремих залозах в просторі – фібрин, злуцнені клітини, лімфоцити, моноцити, поодинокі нейтрофільні лейкоцити (рис. 3.7), переважно виражена лімфо-гістіоцитарна з домішкою еозинофільних лейкоцитів та плазматичних клітин інфільтрація, яка розповсюджується від власної пластинки до поверхневих відділів слизової оболонки, на окремих ділянках клітинні інфільтрати мають обмежений характер, в частині випадків зустрічались



епітеліодно-клітинні гранульоми (рис. 3.7, 3.8), ділянки розростання грануляційної та сполучної тканини в зонах клітинної інфільтрації, в зоні власної пластинки ознаки васкуліту та склероз частини судин; PAS-реакція - секретія слизу переважно збережена в залозах, частині клітин знижена, в окремих залозах зменшена кількість келихоподібних клітин (рис. 3.9).

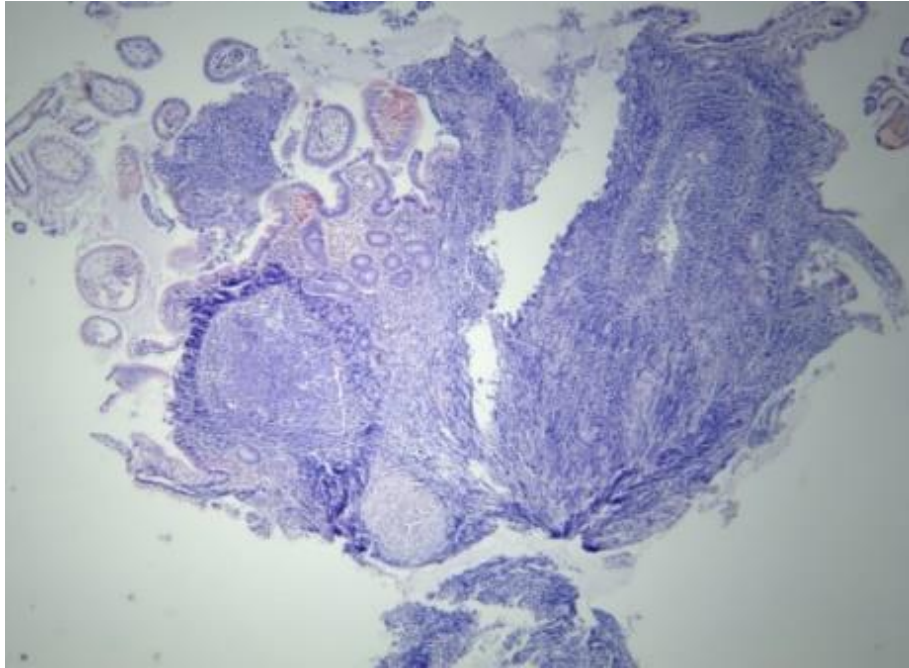


Рис. 3.7. Хвороба Крона, тонка кишка, щілиноподібна виразка, гранульомоподібний характер клітинного інфільтрату, гранульома в зоні власної пластинки. Забарвлення гематоксиліном та еозином, зб.  $\times 40$ .



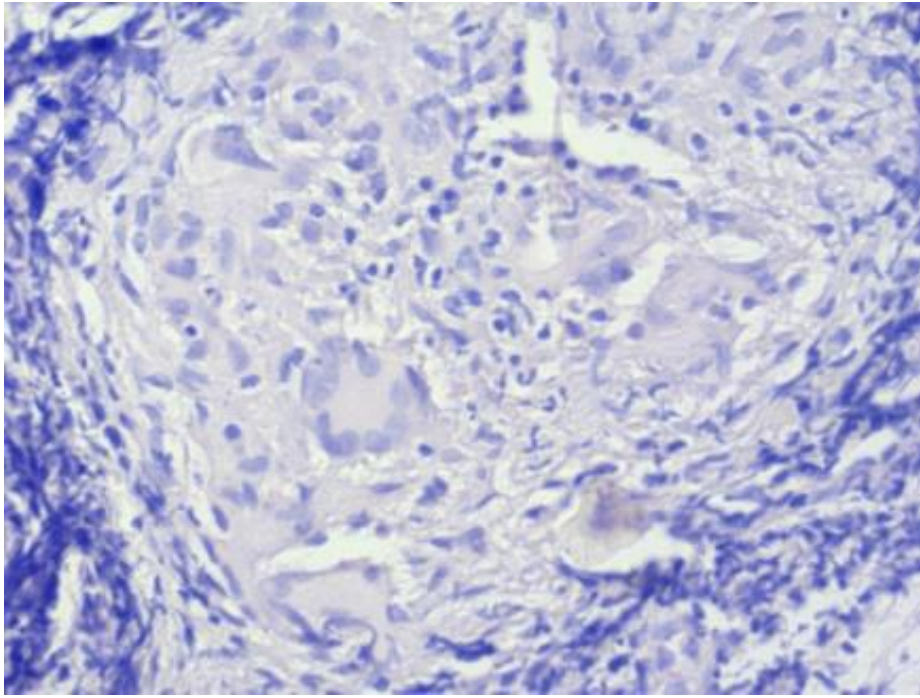


Рис. 3.8. Хвороба Крона. Тонка кишка, в зоні власної пластинки епітеліодно-клітинна гранульома. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення  $\times 400$ .

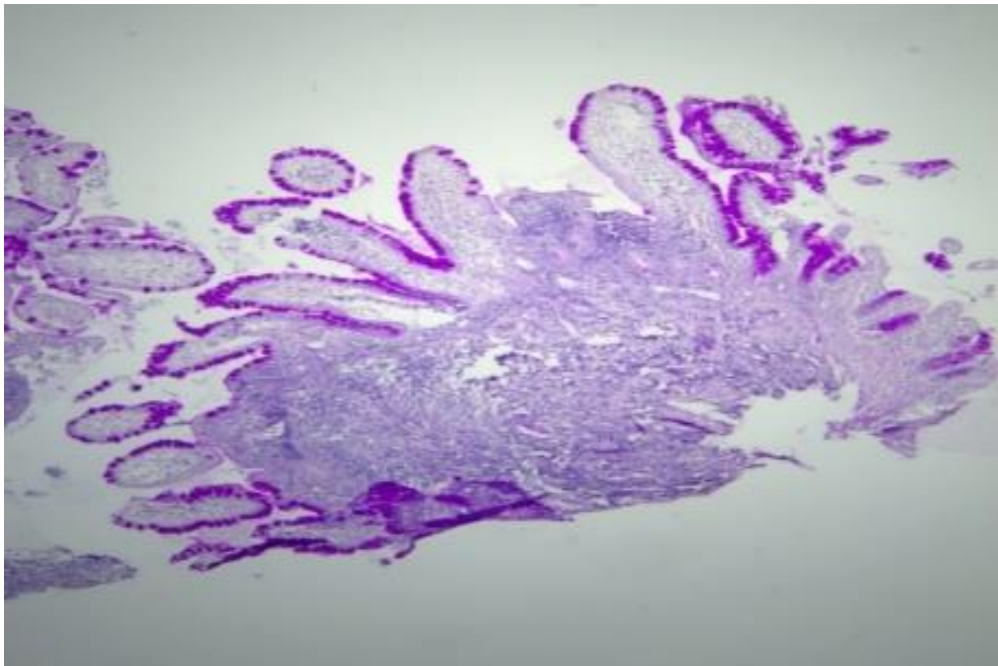


Рис. 3.9. Хвороба Крона. Тонка кишка, збереження секреції слизу, вогнищеве зменшення кількості келихоподібних клітин. PAS-реакція, збільшення  $\times 40$ .

При ІГХД спостерігалось збереження перикріпталних міофібробластів з вираженою позитивною експресією  $\alpha$ -SMA (рис. 3.10), виражений базальний

плазмоцитоз (рис. 3.11), наявність макрофагів та В-лімфоцитів в ділянках клітинних інфільтратів.

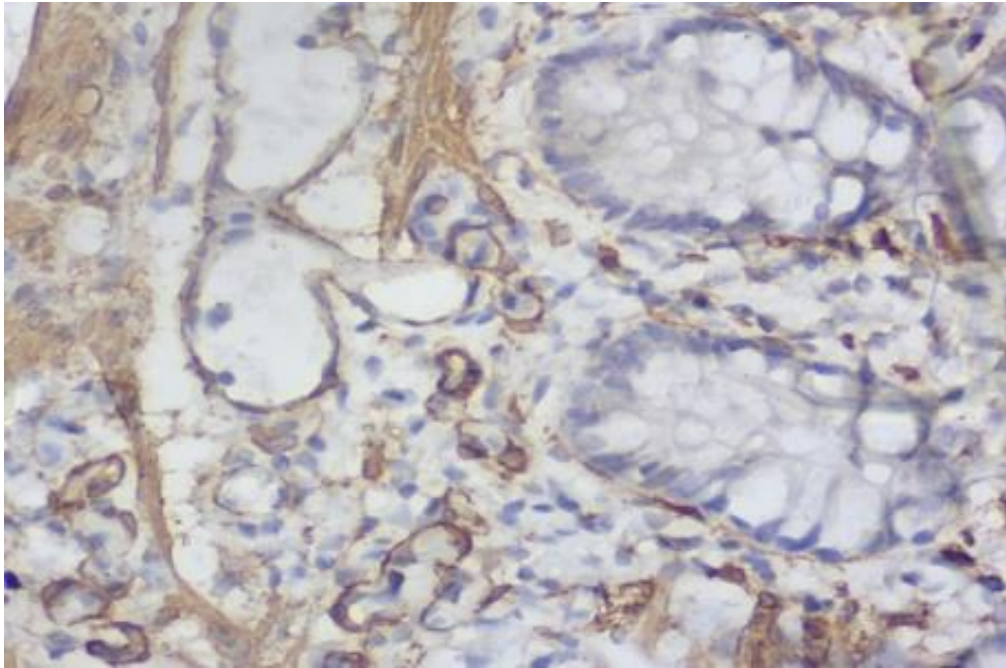


Рис. 3.10 Хвороба Крона. Тонка кишка, виражена експресія перикріпальних міофібробластів/фібробластів, позитивна експресія фібробластів в зоні клітинної інфільтратів. ІГХД з МАТ до  $\alpha$ -SMA, збільшення x400.

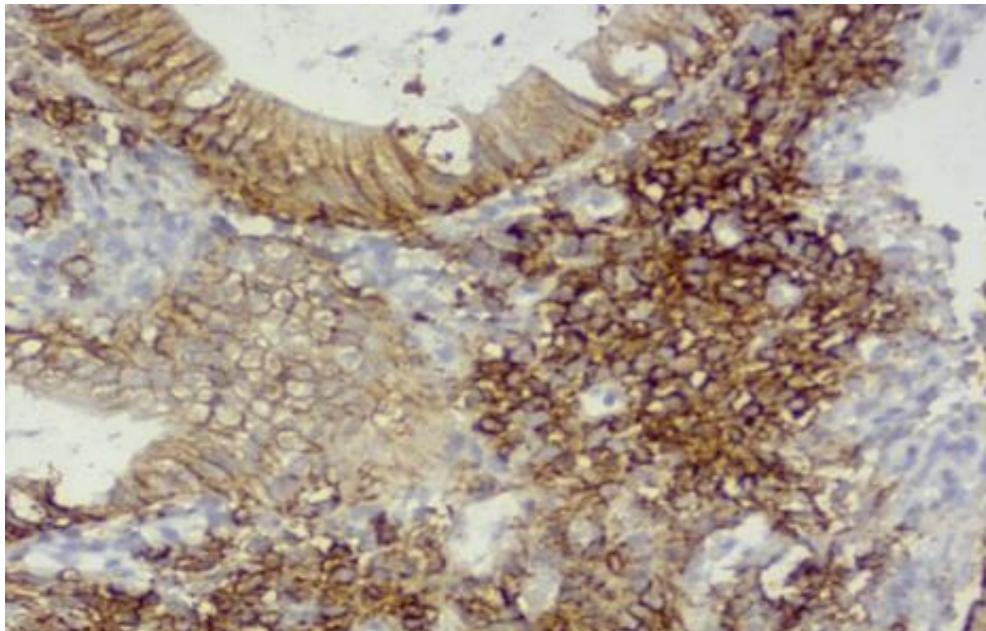


Рис. 3.11. Хвороба Крона. Тонка кишка, позитивна експресія плазматичних клітин в базальних відділах слизової оболонки. ІГХД з МАТ до CD138, збільшення x400.

Отримані результати обстеження пацієнтів з синдромом подразненого кишківника показали, що серед пацієнтів першої групи хвороба Крона була виявлена у 20 (13,9%), тоді як серед пацієнтів другої групи – у 48 (33,1%). Виявлення більшої кількості хворих з хворобою Крона серед пацієнтів другої групи у порівнянні з першою групою досягнуто за рахунок використання розробленого алгоритму зокрема з використанням відеокапсульної енодоскопії, іліоколоноскопії, ентероскопії та морфологічного дослідження слизової кишківника. Підтвердження ефективності використання розробленого алгоритму діагностики хвороби Крона було доведено також серед 68 пацієнтів з першої групи з синдромом подразненої кишки, які знаходилися під динамічним спостереженням у клініці. Серед них у 25 (36,7%) було виявлено хворобу Крона тонкої кишки, у 40 (58,8) лімфоїдну гіперплазію клубової кишки, у 1 (1,4%) целиацію та у 2 (2,9%) не виявлено патологічних змін. Зокрема завдяки відеокапсульній енодоскопії патологічні зміни тонкої кишки були виявлені на 30 см від іліоцекального кута. Виконання іліоколоноскопії, ентероскопії, біопсії з комплексним патоморфологічним дослідженням підтвердили діагноз. Ці результати також підтвердили більш високу діагностичну ефективність розробленого алгоритму у порівнянні з традиційними методами.

Всім пацієнтам з діагностованою хворобою Крона призначено курс базисної терапії. Базисна терапія включала: дієта №4, месалазин 4.0.гр на добу, ферментні препарати 1 табл. × 3 р/д, вітаміни групи В по 1 табл. 3 р/д. Крім того всім пацієнтам, навіть при відсутності симптоматики, призначався повторний курс месалазинів кожні 6 міс.

Таким чином, ефективність діагностики хвороби Крона при синдромі подразненого кишківника значно підвищується шляхом використання розробленого алгоритму з відеокапсульною енодоскопією, іліоколоноскопією та ентероскопією та біопсією, що дозволяє на ранніх стадіях захворювання встановити правильний діагноз та призначити лікування.

Отже, використання розробленого алгоритму діагностики з використанням відеокапсульної ендоскопії з ілеоколоноскопією, ентероскопією та біопсією з комплексним патоморфологічних дослідженням при синдромі подразненого кишківника дозволило на ранніх стадіях виявити хворобу Крона у 33,1% пацієнтів, тоді як традиційні методи дозволяють виявити хворобу Крона лише у 13.9%. [2]

### **Клінічне спостереження 1**

Пацієнт Т., 30 р., поступив у відділення проктології зі скаргами на періодичні болі у животі, переважно у ділянці пупка, періодичне здуття живота та проноси до 5 разів на добу без домішок слизу та крові. Найбільше пацієнта турбували болі у животі.

З анамнезу відомо, що вищевказані скарги турбують близько 2-х років.

Об'єктивно: живіт м'який, симетричний, помірно болючий в мезогастрії, навколо пупка. Симптоми подразнення очеревини негативні.

Результати лабораторних досліджень крові: еритроцити  $4,0 \times 10^{12}/л$ , гемоглобін 119 г/л, лейкоцити  $9,4 \times 10^9/л$ , С-реактивний білок 54 мг/л.

За місцем проживання пацієнт обстежувався у гастроентеролога. Було проведено гастроскопію, колоноскопію без заходу у термінальний відділ клубової кишки та УЗД органів черевної порожнини. На гастроскопії у пацієнта виявлено еритематозну гастропатію та дуоденогастральний рефлюкс. На колоноскопії виявлено доліхосігму. На УЗД органів черевної порожнини: УЗ-ознаки хронічного панкреатиту. Пацієнту було встановлено діагноз синдром подразненого кишківника та призначено відповідне лікування. Через 1 міс лікування покращення не настало.

У відділенні проктології пацієнту було виконано відеокапсульну ендоскопію та повторно проведено колоноскопію з заходом у термінальний відділ клубової кишки.

Результати відеокапсульної ендоскопії: дуоденогастральний рефлюкс. Ерозивна ілеопатія зі збереженою вйчастістю.



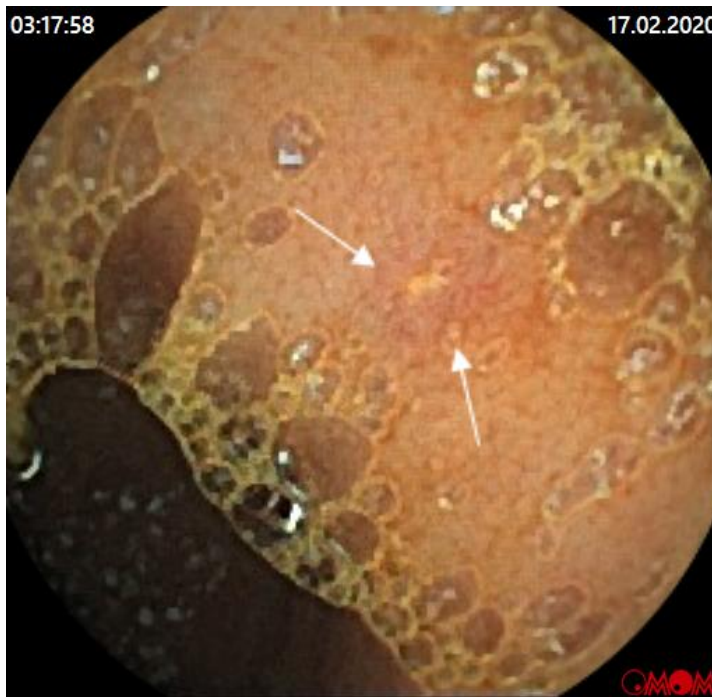


Рис. 3.12. Виразки клубової кишки.

Результати ілієколоноскопії: доліхосігма. Термінальний ерозивний ілеїт. Набрана біопсія з термінального відділу здухвинної кишки.

Результати гістологічного дослідження: слизова тонкої кишки з ерозуванням та лімфо-плазмоцитарною інфільтрацією. Гістологічна картина може відповідати хворобі Крона тонкої кишки.

Враховуючи скарги пацієнта, анамнез захворювання, об'єктивне обстеження, результати лабораторного дослідження крові, результати ендоскопічних та патоморфологічних досліджень встановлено діагноз: хвороба Крона з ураженням тонкого кишківника, легкий ступінь активності.

Таким чином клінічне спостереження демонструє, що використання розробленого алгоритму діагностики з використанням відеокапсульної ендоскопії з ілеоколоноскопією та біопсією з комплексним патоморфологічним дослідженням при синдромі подразненої кишки дозволило на ранніх стадіях виявити хворобу Крона.

## Клінічне спостереження 2

Пацієнт К., 28 р., госпіталізований у відділення проктології зі скаргами на періодичні болі у животі, без чіткої локалізації, періодичну нудоту та проноси до 8 разів на добу без домішок слизу та крові.

З анамнезу відомо, що вищевказані скарги турбують близько 4-х років.

Об'єктивно: живіт м'який, симетричний, при глибокій пальпації помірно болючий у всіх відділах. Симптоми подразнення очеревини негативні.

Результати лабораторних досліджень крові: еритроцити  $5,0 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін 120 г/л, лейкоцити  $9,2 \times 10^9/\text{л}$ , С-реактивний білок 50 мг/л.

За місцем проживання пацієнт проходив обстеження у сімейного лікаря та гастроентеролога. Було проведено гастроскопію, іліколоноскопію та УЗД органів черевної порожнини. На гастроскопії у пацієнта виявлено функціональну недостатність кардії. Рефлюкс езофагіт ступінь А (LA). На іліколоноскопії: дивертикули лівих відділів ободової кишки. Термінальний відділ клубової кишки без патологічних змін. Набрана біопсія з термінального відділу здухвинної кишки.

Результати гістологічного дослідження: нормальна гістологічна картина тонкої кишки.

На УЗД органів черевної порожнини: УЗ-ознаки хронічного холециститу.

Пацієнту було встановлено діагноз синдром подразненого кишківника та призначено відповідне лікування.

У відділенні проктології пацієнту було виконано відеокапсульну ендоскопію.

Результати відеокапсульної ендоскопії: рефлюкс езофагіт. Ерозивна енопатія зі збережено вйчастістю.



Рис. 3.13. Виразка голодної кишки.

Враховуючи дані відеокапсульної ендоскопії, пацієнту проведено ентероскопію антеградним (пероральним) методом та набрано біопсію з уражених ділянок голодної кишки.

Результати гістологічного заключення: слизова голодної кишки з вираженим лімфо-плазмоцитарною інфільтрацією та формуванням гранульом. Гістологічна картина відповідає хворобі Крона тонкої кишки.

Враховуючи скарги пацієнта, анамнез захворювання, об'єктивне обстеження, результати лабораторного дослідження крові, результати ендоскопічних та патоморфологічних досліджень встановлено діагноз: хвороба Крона з ураженням тонкого кишківника, легкий ступінь активності.

Таким чином клінічне спостереження демонструє, що використання розробленого алгоритму діагностики з використанням відеокапсульної ендоскопії та ентероскопії з біопсією уражених ділянок тонкої кишки з комплексним патоморфологічним дослідженням при синдромі подразненої

кишки дозволило на ранніх стадіях виявити хворобу Крона з ураженням голодної кишки навіть при негативній іліоколоноскопії.

### **Клінічне спостереження 3**

Пацієнт У., 31 р., поступив у відділення проктології зі скаргами на періодичні незначні болі у животі.

З анамнезу відомо, що вище вказані скарги турбують з дитинства.

Об'єктивно: живіт м'який, симетричний, при глибокій пальпації помірно болючий навколо пупка. Симптоми подразнення очеревини негативні.

Результати лабораторних досліджень крові: еритроцити  $4,9 \times 10^{12}/л$ , гемоглобін 123 г/л, лейкоцити  $8,2 \times 10^9/л$ , С-реактивний білок 10 мг/л.

За місцем проживання пацієнт проходив обстеження у сімейного лікаря. Було проведено гастроскопію, іліоколоноскопію та УЗД органів черевної порожнини. На гастроскопії у пацієнта нормальна ендоскопічна картина. На іліоколоноскопії: лімфоїдна гіперплазія термінального відділу клубової кишки. Набрана біопсія з термінального відділу здухвинної кишки.

Результати гістологічного дослідження: лімфофолікулярна гіперплазія слизової термінального відділу клубової кишки.

На УЗД органів черевної порожнини: нормальна УЗ картина органів черевної порожнини.

Пацієнту встановлено діагноз синдром подразненого кишківника та призначено відповідне лікування.

У відділенні проктології пацієнту було виконано відеокапсульну ендоскопію.

Результати відеокапсульної ендоскопії: ерозивна єнонопатія зі збережено вйчастістю. Лімфоїдна гіперплазія термінального відділу клубової кишки.





**Рис. 3.14.** голодної кишки.



**Рис. 3.15.** Лімфоїдна гіперплазія термінального відділу клубової кишки.

Враховуючи дані відеокапсульної ендоскопії, пацієнту проведено ентероскопію антеградним (пероральним) методом та набрано біопсію з уражених ділянок голодної кишки.

Результати гістологічного заключення: слизова голодної кишки з вираженим лімфо-плазмоцитарною інфільтрацією та формуванням гранульом. Гістологічна картина відповідає хворобі Крона тонкої кишки.

Враховуючи скарги пацієнта, анамнез захворювання, об'єктивне обстеження, результати лабораторного дослідження крові, результати ендоскопічних та патоморфологічних досліджень, встановлено діагноз: хвороба Крона з ураженням тонкого кишківника, легкий ступінь активності.

Таким чином, клінічне спостереження демонструє, що використання розробленого алгоритму діагностики з використанням відеокапсульної ендоскопії та ентероскопії з біопсією уражених ділянок тонкої кишки з комплексним патоморфологічним дослідженням при синдромі подразненої кишки дозволило на ранніх стадіях виявити хворобу Крона з ураженням голодної кишки при наявності лімфоїдної гіперплазії термінального відділу клубової кишки.

## РОЗДІЛ 4

### Алгоритм лікування хвороби Крона та її ускладнень

Для вивчення ефективності алгоритму проведено аналіз лікування 168 пацієнтів з хворобою Крона та її ускладненнями за період з 2010 по 2020 роки. Вік пацієнтів від 17 до 65 років Середній вік становив  $(41 \pm 1,1)$  рік. Чоловіків було 96 (57,1%), жінок – 72 (42,8%). Всі вони знаходилися на обстеженні та лікуванні у клініці кафедри хірургії і проктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика на базі Київської обласної клінічної лікарні.

Пацієнти першої групи мали запальний перебіг захворювання хвороби Крона та були розділені на основну групу I – 25 пацієнтів та групу порівняння Ia – 23 пацієнта. Пацієнти I групи отримували базисну терапію протягом одного місяця та обов'язкові повторні курси терапії кожні 6 міс. Пацієнти у групі порівняння отримували курс базисної терапії по стандартній схемі. Пацієнти отримували повторні курси лікування протягом 24 міс, поки перебували на обстеженні. Результати лікування пацієнтів I групи показали більш високу ефективність у порівнянні з Ia групою. Використання базисної терапії та профілактичного курсу месалазінами кожні 6 місяців збільшує тривалість ремісії Ia групи та зменшує частоту рецидивів (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

#### Результати лікування пацієнтів I групи

	Групи хворих					
	I (n=25), міс			Ia (n=23), міс		
	1	6	12	1	6	12
Рецидив захворювання	0 (0%)	2 (8%)	3 (12%)	0 (0%)	6 (26,1%)	9 (39,1%)
Відносний ризик (Hazard ratio, HR)	HR <sub>(I/Ia)</sub> = 0,25 (0,08 – 0,79), p=0,024			HR <sub>(Ia/I)</sub> = 3,94 (1,26 - 12,34), p=0,024		

Через 1 міс після лікування у пацієнтів I та Ia групах не було жодного рецидиву. Через 6 міс спостереження у I групі рецидив – 2 (8%), а у Ia – 6 (26,1%). Через 12 міс рецидив був у 3 (12%) пацієнтів I групи та у 9 (39,1%) з Ia групи. Отже, результати показали, що найбільша частота рецидивів спостерігалася через 12 міс у пацієнтів Ia групи – 9 (39,1%), яким не проводилося повторного курсу лікування препаратами месалазинів через 6 міс. В цілому безрецидивний перебіг в групі I встановлено у 22 (88,0%) пацієнтів, а в групі Ia – 14 (60,9%),  $p=0,024$ . Порівняльний аналіз тривалості збереження клінічного результату показав, що відносний ризик рецидивів хвороби Крона в Ia групі протягом першого року спостереження в 3,94 рази вищий -  $HR_{(Ia/I)} = 3,94 (1,26 - 12,34)$ ,  $p=0,024$  у порівнянні з I групою пацієнтів. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи I складає  $HR_{(I/Ia)} = 0,25 (0,08 - 0,79)$ , що визначає зниження ризику рецидивів в I групі на 75%, ( $p=0,024$ ).

Пацієнти II групи та IIa групи мали підтверджені стриктури кишківника при хворобі Крона. Відповідно пацієнтам II групи виконувалася ендоскопічна балонна дилатація стриктури кишківника з підслизовим введенням Преднізолону 40 мг у ділянку стриктури по окружності після проведення дилатації. Пацієнтам у групі порівняння виконувалася класична ендоскопічна балонна дилатація без введення преднізолону 40 мг у ділянку стриктури після проведення дилатації. Введення преднізолону обґрунтовано його місцевою та загальною протизапальною дією.

Результати виконання ендоскопічної балонної дилатації стриктур кишківника у пацієнтів II та IIa груп наведено у таблиці 4.2.

Під час проведення ендоскопічної балонної дилатації ускладнення були подібними у обох групах, зокрема у 1 (3,1%) пацієнтів виникла перфорація у II групі та у 1 (3,1%) пацієнта у IIa групі, а кровотеча виникла у 2 (6,25%) пацієнтів у II групі та 3 (9,3%) у IIa.

Таблиця 4.2

**Результати ендоскопічної балонної дилатації стриктур кишківника  
лікування у пацієнтів II та III групи**

Ускладнення	Групи хворих				p ( $\chi^2$ )
	II		III		
	абс.	%	абс.	%	
Перфорація	1	3,1	1	3,1	1,000
Кровотеча	2	6,25	3	9,3	0,641
Рецидив стриктури	3	9,3	11	34,3	0,016*
Всього	32	100	32	100	

*Примітка:* p ( $\chi^2$ ) – оцінка вірогідності різниці між групами за критерієм хі-квадрат (\* – p<0,05).

У пацієнтів з перфорацією у II та III групі була проведена резекція кишки з формуванням анастомозу, а у 4 пацієнтів з кровотечею у обох групах проведена успішна консервативна гемостатична терапія. У 1 пацієнта з II групи, кровотеча була зупинена ендоскопічно за допомогою аргоноплазмової коагуляції.

Частота рецидивів була оцінена через 6-12 міс у пацієнтів II та III груп. Серед пацієнтів III групи повторна ендоскопічна балонна дилатація була виконана у 8 (25%) впродовж перших 6 міс та у 3 (9,3%) через 8 міс. Через 12 міс рецидив стриктури кишки виник у 5 (15,6%) пацієнтів III групи та лише у 3 (9,3%) II групи. Тобто кратність процедур дилатації у пацієнтів III групи становила (1,44 ± 0,66) процедури на рік, а у пацієнтів II групи (1,1 ± 0,3) рази на рік.

Зважаючи на різну частоту рецидивів стриктури та різний час їх виникнення, проведено порівняльний аналіз тривалості часових періодів збереження досягнутого клінічного результату лікування за методикою Каплана-Майєра. Збереження клінічного результату в II групі складало 90,7% та в III групі – 65,7%.

Співвідношення ризиків (Hazard ratio – відношення ризику рецидиву в певний момент часу в II групі в порівнянні з Iа групою) за 12-місячний період спостереження наведено на рис. 4.1.

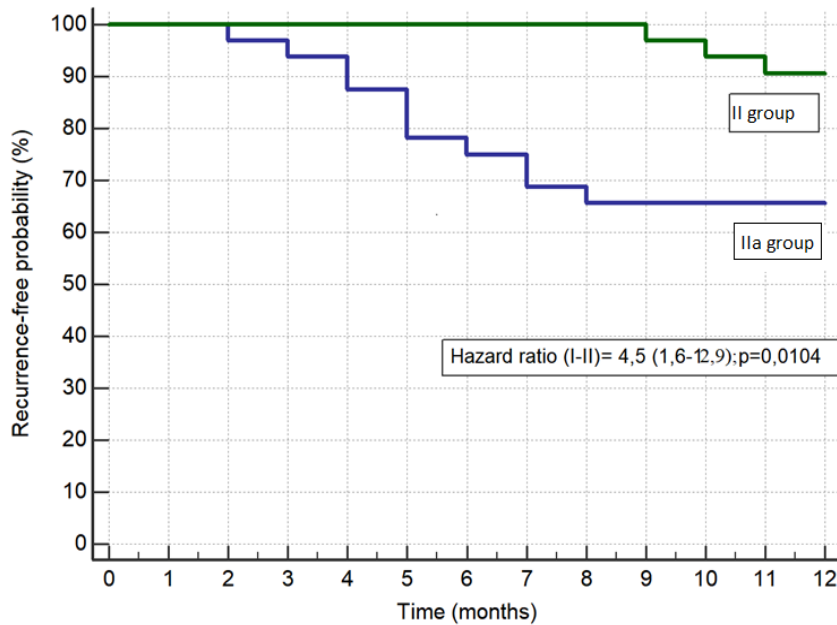


Рис. 4.1. Порівняльний аналіз частоти та часових періодів виникнення рецидиву стриктури в групах дослідження (методика Каплана-Майєра).

Отримані результати показали, що ендоскопічна балонна дилатація з введенням преднізолону 40 мг у пацієнтів II групи була більш ефективною у порівнянні з класичною балонною дилатацією. Частота рецидивів знижена з 34,4 до 9,3%. Ризик рецидивів стриктури кишківника в Iа групі протягом першого року спостереження в 4,5 рази вищий - HR=4,5 (1,6-12,9); p=0,010.

Ефективність удосконаленої ендоскопічної балонної дилатації при стриктурах кишківника була підтверджена на колоноскопії з морфологічним дослідженням слизової оболонки ділянки кишківника після балонування через 6 міс у пацієнтів обох груп.

При проведенні контрольної іліоколоноскопії з морфологічним дослідженням слизової оболонки з ділянки стриктури кишківника у пацієнтів II групи нами отримані наступні результати: на ділянках кишківника де проводилася балонна дилатація відмічались нерівномірно виражене потовщення стінки за рахунок розростання сполучної тканини, ділянок фіброзу/склерозу в зоні власної пластинки, ділянки розростання розповсюджувались на інші шари стінки кишківника, в м'язовому шарі потовщення за рахунок фіброзу, спостерігався склероз судин. В слизовій оболонці відмічались атрофія епітелію, на окремих ділянках – вогнищеве ерозування/виразкування, нерівномірно виражена лімфо-гістіоцитарна клітинна інфільтрація (рис. 4.2).

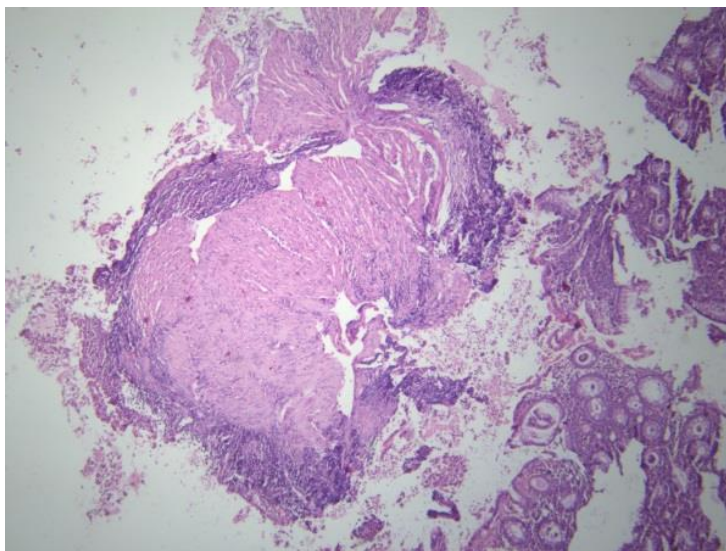


Рис. 4.2. Потовщення стінки кишківника у пацієнтів II групи за рахунок вираженого фіброзу в зоні власної пластинки, в м'язовому шарі, склероз судин. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x40.

При проведенні ІГХД з маркером  $\alpha$ -SMA відмічалась виражена позитивна експресія міофібробластів/фібробластів в ділянках стриктури, в зоні клітинних інфільтратів, в стінках судин (рис.4.3).



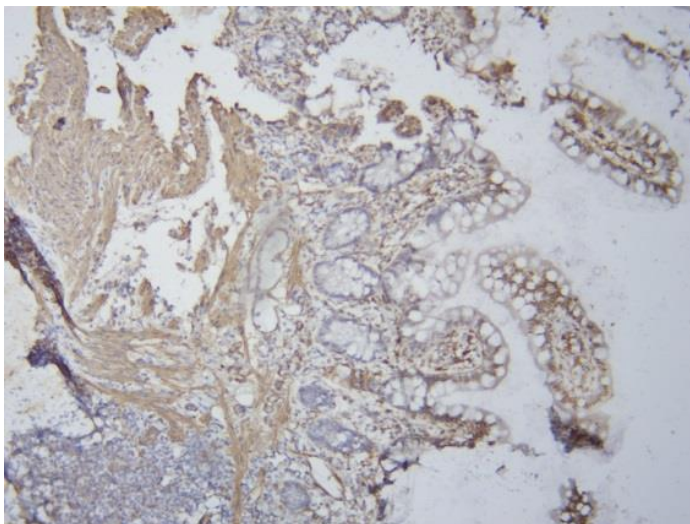


Рис. 4.3. Виражена позитивна експресія міофібробластів/фібробластів в зоні власної пластинки у пацієнтів II групи в стінках судин. ІГХД з МАТ до  $\alpha$ -SMA , збільшення x100.

При проведенні контрольної іліоколоноскопії з морфологічним дослідженням ділянки кишківника після балонної дилатації з підслизовим введенням преднізолону у пацієнтів II групи результати були наступними. В зоні стриктур відмічались переважно незначне потовщення стінки, нерівномірна, переважно слабо виражена лімфо-гістіоцитарна клітинна інфільтрація, незначне розростання сполучної тканини в зоні власної пластинки, вогнищево в м'язовому шарі, в частині судин ознаки склерозу (рис. 4.4).

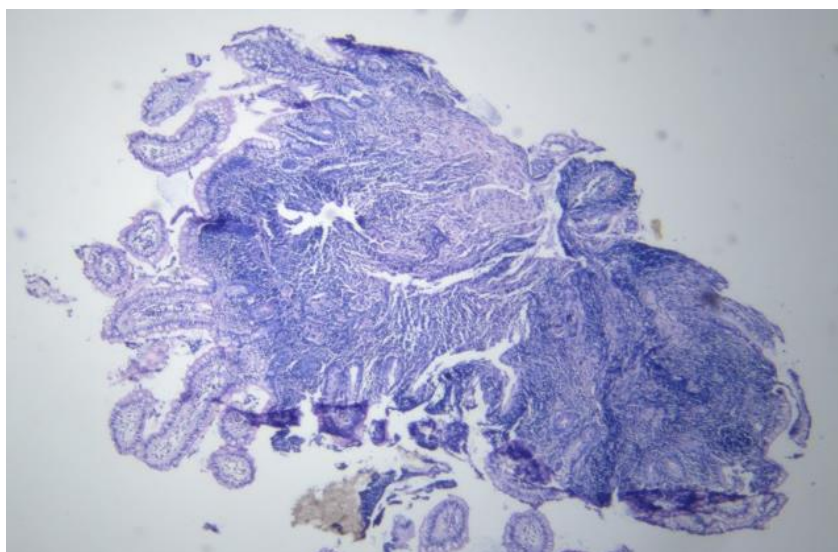




Рис. 4.4. Ділянка тонкого кишківника у пацієнтів II групи, нерівномірна клітинна інфільтрація, незначне потовщення власної пластинки, вогнищевий фіброз. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення  $\times 100$ .

При проведенні ІГХД з маркером  $\alpha$ -SMA спостерігалась вогнищева, нерівномірна від слабо до помірно вираженої позитивної експресії міофібробластів/фібробластів в ділянках потовщення стінки (зони стриктур), вогнищева позитивна експресія в зоні клітинних інфільтратів, в стінках частини судин (рис. 4.5).

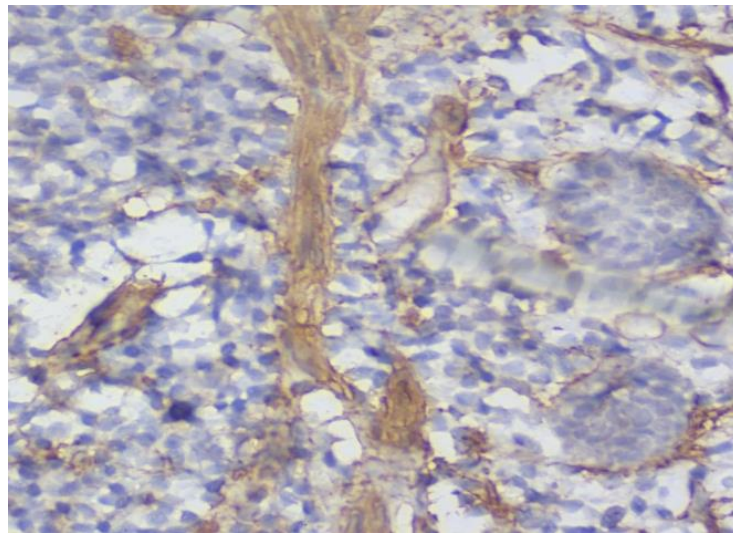


Рис. 4.5. Вогнищева нерівномірна позитивна експресія міофібробластів/фібробластів в зоні власної пластинки, в стінках окремих судин. ІГХД з МАТ до  $\alpha$ -SMA, збільшення  $\times 400$ .

Проведений аналіз комплексного патоморфологічного дослідження, включаючи ІГХД, показав, що результати регенераторних спроможностей, відновлення морфофункційного стану у II групі пацієнтів були значно кращими у порівнянні з результатами у IIa групі пацієнтів. Нами встановлено, що у біоптатах пацієнтів II групи спостерігалось менш виражене порушення архітектоніки, збереження структури епітелію, менше виражене розростання сполучної тканини в зоні власної пластинки, переважно слабо виражена

клітинна інфільтрація, що було доведено при фенотипуванні уражених ділянок. Отримані дані можуть свідчити про меншу вірогідність рецидиву у пацієнтів даної групи.

Більш висока ефективність балонної дилатації стриктури при хворобі Крона досягнута у пацієнтів II групи за рахунок підслизового введення преднізолону в ділянку стриктури після проведення ендоскопічної дилатації, що забезпечило більш стійкий протизапальний ефект та тривалість без рецидивного періоду. Отже застосування преднізолону у даних пацієнтів є доцільним та ефективним, що було підтверджено ІГХД.

Пацієнти з ускладненими формами хвороби Крона були розподілені на основну групу – III, та групу порівняння – IIIa. У основній групі пацієнтам проводилося введення преднізолону у ділянку брижі кишки після резекції та призначалися повторні курси базисної терапії кожні 6 міс навіть при відсутності клінічних проявів. А пацієнтам у групі порівняння введення преднізолону у брижу не проводилося та не призначалися обов'язкові повторні курси базисної терапії кожні 6 міс.

Серед пацієнтів III групи післяопераційні результати були кращими у порівнянні з IIIa групою (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

### Результати лікування пацієнтів III групи

	III група (n=28), міс						IIIa група (n=28), міс					
	1		6		12		1		6		12	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рецидив захворювання	1	3,5	1	3,5	2	7,1	3	10,7	5	17,9	8	28,6
Відносний ризик (Hazard ratio, HR)	HR <sub>(III/IIIa)</sub> = 0,23 (0,07 - 0,78), p=0,036						HR <sub>(IIIa/III)</sub> = 4,43 (1,28-15,3), p=0,036					

Як видно з таблиці, хірургічне лікування було більш ефективне у пацієнтів III групи. Частота рецидивів була вищою у пацієнтів IIIa групи. Через

місяць після лікування у пацієнтів III групи рецидив був у 1 (3,5%) пацієнта, а у IIIa групі рецидив був у 3 (10,7%) пацієнтів. Через 6 місяців спостереження у III групі рецидив залишився 1 (3,5%), а у IIIa – 5 (17,9%). Через 12 міс рецидив був у 2 (7,1%) пацієнтів III групі та у 8 (28,6%) з IIIa групи. Кращі результати серед пацієнтів III групи досягнуті за рахунок інтраопераційного введення преднізолону 40 мг в брижу кишківника після виконання резекції та проведення профілактичних курсів месалазинів. Безрецидивний перебіг в групі III притаманний для 26 (92,9%) пацієнтів, а в групі IIIa – 20 (71,4%).

Найбільша частота рецидивів спостерігалася через 12 міс у пацієнтів IIIa групи – 8 (28,6%), яким не проводилося інтраопераційне введення преднізолону у брижу після резекції та не проводилося обов'язкове призначення месалазинів через 6 міс. Порівняльний аналіз тривалості збереження досягнутого клінічного результату показав, що відносний ризик рецидивів хвороби Крона в IIIa групі протягом першого року спостереження в 4,43 рази вищий -  $HR_{(IIIa/III)} = 4,43 (1,28-15,3)$ ,  $p=0,036$  у порівнянні з III групою пацієнтів. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи III складає  $HR_{(III/IIIa)} = 0,23 (0,07 - 0,78)$ ,  $p=0,036$ , що визначає зниження ризику рецидивів у III групі на 77%.

Як видно з отриманих результатів, запропонований диференційований алгоритм лікування хвороби Крона та її ускладнень показав більш високу ефективність у порівнянні з традиційними методами.

Отримані результати у пацієнтів I групи свідчать про те, що призначення профілактичного курсу лікування через 6 міс, навіть за відсутності клінічних проявів захворювання, значно збільшує тривалість клінічної ремісії та знижує частоту рецидивів до 12% у пацієнтів основної групи проти 39,1% у пацієнтів Ia групи порівняння.

Ендоскопічна балонна дилатація стриктур кишківника з введенням преднізолону 40 мг в ділянку кишківника після дилатації у пацієнтів II групи була більш ефективною у порівнянні з класичною балонною дилатацією. Частота рецидивів знижена з 34,4 до 9,3%. Ризик рецидивів стриктури

кишківника в Па групі протягом першого року спостереження в 4,5 рази вищий -  $HR=4,5$  (1,6-12,9);  $p=0,010$  у порівнянні з II групою пацієнтів. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи II складає  $HR=0,22$  (0,08-0,63), що відповідає зниженню ризику рецидивів в II групі на 78%. Ефективність удосконаленої ендоскопічної балонної дилатації при стриктурах кишківника також була підтверджена на колоноскопії з морфологічним дослідженням слизової оболонки ділянки кишківника після балонування через 6 міс у пацієнтів обох групах.

Щодо пацієнтів III групи то інтраопераційне введення преднізолону у брижу запаленої ділянки кишки та призначення базисної терапії у післяопераційному періоді з обов'язковим призначенням повторного курсу лікування месалазинами через кожні 6 міс також значно збільшує тривалість клінічної ремісії та знижує частоту рецидивів до 7,1% у пацієнтів основної групи проти 28,6% у пацієнтів IIIа групи порівняння.

Таким чином, використання розробленого диференційованого алгоритму лікування хвороби Крона та її ускладнень, який включає у пацієнтів із запальною формою захворювання проведення базисного курсу лікування та повторного призначення месалазинів кожні 6 міс збільшує тривалість ремісії. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи I складає  $HR_{(I/IIa)} = 0,25$  (0,08 – 0,79), що визначає зниження ризику рецидивів в I групі на 75%, ( $p=0,024$ ). Серед пацієнтів з ускладненою формою, зокрема стриктурою кишківника, застосування балонної дилатації ділянки стриктури з місцевим введенням преднізолону знижує частоту рецидиву стриктури. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи II складає  $HR=0,22$  (0,08–0,63), що відповідає зниженню ризику рецидивів в II групі на 78%. У пацієнтів з хірургічними ускладненнями хвороби Крона із застосуванням інтраопераційного введення преднізолону у брижу кишки знижує частоту рецидивів та збільшує тривалість клінічної ремісії. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи III складає  $HR_{(III/IIIa)} = 0,23$  (0,07 – 0,78),  $p=0,036$ , що визначає зниження ризику рецидивів у III групі на 77%. Такий

ефект лікування хвороби Крона та її ускладнень досягається за рахунок використання диференційованого алгоритму [1, 3].

### **Клінічний спостереження 1**

Пацієнтка Т., 27 р., поступила у відділення проктології зі скаргами на періодичні болі у животі, без чіткої локалізації та проноси до 6 разів на добу без домішок слизу та крові.

З анамнезу відомо, що вищевказані скарги турбують близько 2-х міс.

Об'єктивно: живіт м'який, симетричний, при глибокій пальпації помірно болючий у епігастрії та у лівому підребір'ї. Симптоми подразнення очеревини негативні.

Результати лабораторних досліджень крові: еритроцити  $3,0 \times 10^{12}/л$ , гемоглобін 110 г/л, лейкоцити  $10,2 \times 10^9/л$ , С-реактивний білок 30 мг/л.

У КОКЛ хворій проведено гастроскопію, іліоколоноскопію, УЗД органів черевної порожнини та відеокапсульну ендоскопію.

На гастроскопії у пацієнтки виявлено еритематозну гастродуоденопатію. Ферментативну дуоденопатію. URE test Hp(-) негативний.

На іліоколоноскопії: Нормальна ендоскопічна картина товстої кишки. Термінальний відділ клубової кишки – лімфоїдна гіперплазія термінального відділу клубової кишки. Набрана біопсія з термінального відділу здухвинної кишки.

Результати гістологічного дослідження: лімфофолікулярна гіперплазія термінального відділу клубової кишки.

На УЗД органів черевної порожнини: УЗ-ознаки хронічного панкреатиту.

Результати відеокапсульної ендоскопії: еритематозна гастродуоденопатія. Ерозивна єюнопатія зі збережено вйчастістю.



Рис. 4.6. Ерозії голодної кишки.

Враховуючи дані відеокапсульної ендоскопії пацієнтці виконано ентероскопію антеградним (пероральним) методом та набрано біопсію з уражених ділянок голодної кишки.

Результати гістологічного заключення: слизова голодної кишки з вираженим лімфоплазмоцитарною інфільтрацією та формуванням гранульом. Гістологічна картина відповідає хворобі Крона тонкої кишки.

Враховуючи скарги пацієнтки, анамнез захворювання, об'єктивне обстеження, результати лабораторного дослідження крові, результати ендоскопічних та патоморфологічних досліджень встановлено діагноз: хвороба Крона з ураженням тонкого кишківника.

Пацієнтці призначено базисну консервативну терапію, яка включала: дієта №4; месалазин 4,0 саше 1 р/д, ферментні препарати 10 тис 1 табл. 3 р/д, Вітаміни групи В 1 мкг 1 табл. 3 р/д. Лікування пацієнтка отримувала протягом одного місяця, було досягнуто клінічної ремісії. Через кожні 6 міс. пацієнтці було призначено повторний курс базисної терапії тривалістю 1 міс, хоча клінічно пацієнтка почувала себе задовільно, скарги відсутні. З моменту встановлення діагнозу 12 міс пацієнтка перебуває у клінічній ремісії.

Таким чином клінічне спостереження демонструє, що алгоритм лікування пацієнтів із запальною формою хвороби Крона, який включає базисну терапію з використанням месалазинів та обов'язкове призначення профілактичного курсу лікування кожні 6 міс є більш ефективним у порівнянні з традиційним методом, що збільшує тривалість ремісії та зменшує частоту рецидивів до 12 проти 39,1% ( $p=0,024$ ) продовж 12 міс.

### **Клінічне спостереження 2**

Пацієнт К., 30 р., поступив у відділення проктології зі скаргами на періодичні болі у животі переважно у правій здухвинній ділянці, здуття живота, періодичну нудоту та блювання.

З анамнезу відомо, що вищевказані скарги турбують близько 3 днів. Болі у правій здухвинній ділянці турбують близько 1 року. За медичною допомогою не звертався.

Об'єктивно: живіт м'який, симетричний, піддутий, при пальпації помірно болючий у всіх відділах. Симптоми подразнення очеревини негативні. Гази відходять, випорожнення 1 раз на 2 доби без патологічних домішок.

Результати лабораторних досліджень крові: еритроцити  $4,2 \times 10^{12}/л$ , гемоглобін 115 г/л, лейкоцити  $10,6 \times 10^9/л$ , С-реактивний білок 49 мг/л.

У КОКЛ пацієнту проведено оглядову рентгенограму органів черевної порожнини, гастроскопію, колоноскопію та УЗД органів черевної порожнини.

На оглядовій рентгенограмі визначаються поодинокі рівні рідини у правій здухвинній ділянці. Вільний газ у черевній порожнині відсутній.

Пацієнту призначено спазмолітичну терапію та очисні клізми.

На гастроскопії виявлено еритематозну гастропатію.

На іліоколоноскопії: тифліт. Стриктура термінального відділу клубової кишки. Стриктура непрохідна для колоноскопа. Біопсія набрана у ділянці купола сліпої кишки.

Результати гістологічного дослідження: гістологічна картина відповідає хворобі Крона.

На УЗД органів черевної порожнини: у термінальному відділі клубової кишки візуалізується одинична стриктура протяжністю до 5 см, фіброзного характеру.

Враховуючи скарги пацієнта, анамнез захворювання, об'єктивне обстеження, результати лабораторного дослідження крові, результати ендоскопічних та патоморфологічних досліджень встановлено діагноз: хвороба Крона з ураженням сліпої кишки. Стриктура термінального відділу клубової кишки. Хронічно-рецидивуючий перебіг. Високий ступінь активності. Субкомпенсована тонкокишкова непрохідність.

Під загальним знеболенням пацієнту виконана ендоскопічна балонна дилатація стриктури термінального відділу клубової кишки з місцевим введенням преднізолону 40 мг у ділянку стриктури після балонної дилатації.



Рис. 4.7. Балонна дилатація ділянки стриктури термінального відділу клубової кишки.





Рис. 4.8. Стан після балонної дилатації ділянки стриктури.

Після проведення ендоскопічної балонної дилатації пацієнт відмітив значне покращення стану, болі пройшли, фізіологічні відправлення нормалізувалися.

Пацієнту призначено лікування: преднізолон 60 мг в/в крапельно 1 р/д 5 днів з подальшим поступовим зменшенням дози протягом 1 міс; месалазин 4 гр 1 р/д; ферментні препарати 10 тис по 1 табл. 3 р/д під час їжі, вітаміни групи В 1 мкг 1 табл. 3 р/д.

Через 12 міс загальний стан пацієнта відповідав клінічній ремісії. На повторній колоноскопії відмічається незначна деформація термінального відділу клубової кишки, прохідна для колоноскопа.

Таким чином, клінічне спостереження демонструє, оптимізація ендоскопічної балонної дилатації стриктур кишківника при хворобі Крона шляхом поєднання балонної дилатації та введення преднізолону у ділянку фіброзної стриктури є більш ефективною у порівнянні з класичною балонною дилатацією, що зменшує частоту рецидивів стриктури до 9,3 проти 34,3% ( $p < 0,05$ ).

### **Клінічне спостереження 3**

Пацієнтка К., 35 р., поступила в ургентному порядку у відділення хірургії зі скаргами на виражені болі у животі у правій здухвинній ділянці.

З анамнезу відомо, що вищевказані скарги турбують близько 12 год. Періодичні болі у правій здухвинній ділянці турбують близько 2-х років. За медичною допомогою не зверталася.

Об'єктивно: живіт м'який, симетричний, піддутий, при пальпації болючий у правій здухвинній ділянці. Симптоми подразнення очеревини негативні. Гази відходять, стул 1 раз на добу без патологічних домішок.

Результати лабораторних досліджень крові: еритроцити  $4,8 \times 10^{12}/л$ , гемоглобін 125 г/л, лейкоцити  $13,6 \times 10^9/л$ , С-реактивний білок 45 мг/л.

У КОКЛ пацієнтці в ургентному порядку проведено оглядову рентгенограму органів черевної порожнини та УЗД органів черевної порожнини.

На оглядовій рентгенограмі рівні рідини не визначаються. Вільний газ у черевній порожнині відсутній.

На УЗД органів черевної порожнини: метеоризм, УЗ-ознаки хронічного панкреатиту.

Враховуючи скарги пацієнтки, анамнез захворювання, об'єктивне обстеження, результати лабораторного дослідження крові встановлено діагноз: гострий апендицит.

Під загальним знеболенням пацієнтці виконана обробка операційного поля бетацином. Проведений доступ за Волковичем-Дяконовим у точці Мак-Бурнея. У черевній порожнині наявний серозний випіт до 50 мм. Апендикс візуально не змінений. При ревізії тонкої кишки, виявлено інфільтрат клубової кишки на 25 см від ілеоцекального кута. Враховуючи локалізацію ураження, скарги та анамнез захворювання, запідозрена хвороба Крона. Проведено перехід на н/с лапаротомію. Виконана детальна ревізія органів черевної порожнини. Виконана резекція ілеоцекального кута з накладанням тонкотовстокишкового анастомозу кінець у бік та введено преднізолон 40 мг у ділянку брижі у місці накладання анастомозу. Виконана санація, гемостаз та дренивання черевної порожнини. Рана пошарово ушита.



Рис. 4.9. Резекція ілеоцекального кута.

Препарат було відправлено на гістологічне дослідження. Гістологічне заключення: гістологічна картина відповідає хворобі Крона тонкої кишки.

Пацієнці у післяопераційний період призначено лікування: месалазин 4 гр 1 р/д; ферментні препарати 10 тис по 1 табл. 3 р/д під час їжі, вітаміни групи В 1 мкг 1 табл. 3 р/д. Через 6 міс базисна терапія була призначена повторно, незважаючи на відсутність клінічних проявів.

Через 12 міс загальний стан пацієнтки відповідав клінічній ремісії. На повторній колоноскопії через 12 міс: нормальна ендоскопічна картина товстої кишки. Післяопераційний анастомоз без особливостей. Тонка кишка норма.

Таким чином, клінічне спостереження демонструє, що лікування ускладнених форм хвороби Крона у поєднанні із введенням преднізолону 40

мг у брижу ураженої ділянки кишківника з використанням, базисного та профілактичного курсу лікування месалазинами кожні 6 міс значно покращує результат лікування у порівнянні з традиційними методами, збільшує тривалість ремісії та зменшує частоту рецидивів до 7,1 проти 28,6% ( $p=0,036$ ).

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз зарубіжних літературних джерел за останні роки свідчить про те, що поширеність хвороби Крона складає 90 випадків на 100 000 населення.

Діагностика хвороби Крона складна. Основна мета діагностики хвороби Крона це встановлення діагнозу на ранній стадії, коли зміни у кишківнику мають ще зворотній характер. У 50-60% пацієнтів в середньому проходить від 2 до 8 років від перших симптомів до встановлення діагнозу. Нажаль встановлення діагнозу відбувається вже при розвитку ускладнень таких, як стриктури, нориці, абсцеси та перитоніт. Як правило, для діагностики хвороби Крона, застосовують традиційні методи: гастроскопію, колоноскопію, комп'ютерну томографію та ультразвукову діагностику. В той же час, ці методи не завжди дозволяють вчасно встановити остаточний діагноз та відповідно визначити лікувальну тактику. Чудовою альтернативною діагностики являється відеокапсульна ендоскопія. Дана методика дає можливість огляду всього шлунково-кишкового тракту та можливості встановлення діагнозу на ранній стадії. Але недоліком відеокапсульної ендоскопії є відсутність можливості набору біопсії для гістологічної верифікації діагнозу, тому необхідно поєднувати її з виконанням іліоколоноскопії та ентероскопії. Напрям проведення ентероскопії допомагає визначити капсульна ендоскопія.

Останнім часом відмічено значний прогрес у консервативному лікуванні хвороби Крона. Добре зарекомендувала себе імунобіологічна терапія, але нажаль, вона не є широко доступною у нашій країні через високу вартість. Для лікування широко застосовуються месалазини, але ремісія після специфічного лікування з використанням месалазинів у більшості пацієнтів є короткотривалою (6-7 місяців), а частота рецидивів досягає 50-60%. Тобто незважаючи на значний прогрес у лікуванні хвороби Крона актуальність проблеми не зменшується у зв'язку з хронічно рецидивуючим перебігом.

При розвитку ускладнень, таких як, абсцеси, перфорації, нориці та стриктури кишківника виникає необхідність у хірургічному лікуванні. Через 10 років захворювання у 30% пацієнтів виникають стриктури кишківника. У 45% пацієнтів стриктури локалізуються у термінальному відділі тонкого кишківника. При стриктуруючому типі захворювання у 80% пацієнтів виникає кишкова непрохідність та необхідність у хірургічному лікуванні. Останнім часом хірурги віддають перевагу малоінвазивним та органозберігаючим втручанням, таким як ендоскопічна балонна дилатація. Але ризик рецидиву стриктури лишається досить високим (59%), що обґрунтовує необхідність удосконалення ендоскопічної дилатації.

Незадовільні результати діагностики та лікування хвороби Крона та висока частота ускладнень обґрунтовує необхідність розробки диференційованого лікувально-діагностичного алгоритму.

Метою дослідження було підвищити ефективність діагностики та комплексного хірургічного лікування хвороби Крона та її ускладнень.

Для вирішення поставленої мети були сформульовані наступні завдання дослідження:

1. Вивчити результати діагностики та лікування хвороби Крона.
2. Обґрунтувати ранню діагностику хвороби Крона та розробити спосіб ранньої діагностики хвороби Крона за допомогою використання капсульної ендоскопії та ілеоколоноскопії.
3. Розробити алгоритм комплексного лікування хвороби Крона.
4. Удосконалити спосіб лікування ускладнень хвороби Крона.
5. Оцінити ефективність використання розробленого алгоритму та порівняти з традиційними методами.

Для оцінки ефективності діагностичного алгоритму було проведено аналіз 288 пацієнтів віком від 17 до 65 років із синдромом подразненого кишківника. Середній вік становив  $(41 \pm 1,1)$  рік. Серед них чоловіків було 142 (49,4%), жінок 146 (50,6%). Всі вони знаходилися на обстеженні та лікуванні у клініці кафедри хірургії та проктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика на

базі Київської обласної клінічної лікарні. В залежності від діагностичної тактики пацієнти були розподілені на 2 групи.

У першу групу увійшли 143 пацієнти з синдромом подразненої кишки, яким виконувалася діагностика традиційними методами за період з 2010 по 2013 роки. Традиційні методи діагностики включали вивчення скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження, лабораторні обстеження, гастроскопію, колоноскопію, біопсію, гістологічне дослідження уражених ділянок кишки та ультразвукову діагностику.

У другу групу увійшли 145 пацієнтів з синдромом подразненої кишки, яким діагностика проводилася з використанням розробленого алгоритму (патент на корисну модель №140449 від 25.02.2020 р.) за період з 2014 по 2017 роки. Сутність алгоритму полягала в тому, що пацієнтам виконувалася відеокапсульна ендоскопія у поєднанні з іліоколоноскопією та ентероскопією за необхідністю з гістологічними дослідженнями. Напрямок ентероскопії визначався в залежності від того у якому відділі кишківника були виявлені ураження на відеокапсульній ендоскопії.

Результати обстеження пацієнтів першої групи, яким проводилася діагностика традиційними методами, представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

### Результати обстеження пацієнтів I групи

Діагноз	Кількість пацієнтів	
	абс.	%
СПК	68	47,5
Хронічний коліт	30	20,9
Хронічний гастродуоденіт	25	17,4
Хвороба Крона	20	13,9
Всього	143	100

Як видно з таблиці 1 за результатами обстеження традиційними методами з урахуванням гістологічного висновку хвороба Крона була встановлена лише у 20 (13,9%) пацієнтів.

Результати обстеження пацієнтів у другій групі за розробленим алгоритмом представлені у таблиці 2.

Таблиця 2.

### Результати обстеження пацієнтів II групи

Діагноз	Кількість пацієнтів	
	абс.	%
Хронічний гастродуоденіт	52	35.8
Хвороба Крона	48	33.1
СПК	23	15.8
Хронічний коліт	22	15.1
Всього	145	100

Як видно з таблиці 2 хворобу Крона було встановлено у 48 (33,1%) пацієнтів.

Отже результати обстеження пацієнтів з синдромом подразненого кишківника показали, що серед пацієнтів першої групи хвороба Крона була виявлена у 20 (13,9%), тоді як серед пацієнтів другої групи – у 48 (33,1%). Завдяки використанню розробленого алгоритму була виявлена більша кількість пацієнтів з хворобою Крона. Для підтвердження ефективності використання розробленого алгоритму діагностики хвороби Крона дообстежено 68 пацієнтів з першої групи з синдромом подразненої кишки. Серед них у 25 (36,7%) було виявлено хворобу Крона тонкої кишки, у 40 (58,8) лімфоїдну гіперплазію клубової кишки, у 1 (1,4%) целиакію та у 2 (2,9%) не виявлено патологічних змін. Завдяки використанню відеокапсульної ендоскопії уражені ділянки тонкої кишки були виявлені на 30 см від іліоцекального кута. Ці результати також підтвердили більш високу



діагностичну ефективність розробленого алгоритму у порівнянні з традиційними методами.

Для вивчення ефективності лікування хвороби Крона за розробленим алгоритмом було проведено аналіз лікування 168 пацієнтів з хворобою Крона та її ускладненнями за період з 2010 по 2020 роки. Вік пацієнтів від 17 до 65 років. Середній вік становив  $(41 \pm 1,1)$  рік. Чоловіків було 96 (57,1%), жінок – 72 (42,8%). Всі вони знаходилися на обстеженні та лікуванні у клініці кафедри хірургії і проктології НУОЗ України ім. П. Л. Шупика на базі Київської обласної клінічної лікарні.

В залежності від алгоритму лікування пацієнти були розподілені на дві групи: основну та групу порівняння. Основну групу склали 85 (50,5%) пацієнтів, яким лікування проводилося за розробленим алгоритмом, групу порівняння – 83 (49,4%) пацієнти, яким лікування проводилося за традиційними методами.

Пацієнти основної групи в залежності від клінічного перебігу хвороби Крона та лікувальної тактики були розділені на III групи.

Першу групу склали 25 (29,4%) пацієнтів з хворобою Крона, які мали запальний перебіг захворювання, яким лікування проводилося за розробленим алгоритмом, який включав курс призначення пероральних та ректальних форм месалазинів впродовж 1 місяця та повторного курсу через кожні 6 міс після призначеного курсу лікування. Групу порівняння Ia склали 23 (27,7%) пацієнта з хворобою Крона, яким проводилась лише базисна терапія без призначення повторного профілактичного курсу лікування. Пацієнтам I групи були обстежені за розробленим алгоритмом, що включав використання відеокапсульної ендоскопії, іліоколоноскопії, ентероскопії та біопсії з уражених ділянок кишківника. Згідно результатів у 9 пацієнтів I групи шляхом колоноскопії та відеокапсульної ендоскопії було визначено, що запалення локалізувалось у голодній кишці, у 11 – у термінальному відділу клубової кишки та у 5 у товстій кишці. Серед пацієнтів Ia групи у 18 запалення

локалізувалося у термінальному відділі клубової кишки, а у 5 – у товстому кишківнику.

У другу групу увійшло 32 (37,6%) пацієнти зі стриктуруючою формою перебігу хвороби Крона, яким була проведена ендоскопічна балонна дилатація стриктури кишківника з введенням преднізолону у ділянку стриктури після балонування за розробленим способом (патент на корисну модель №144621 від 12.10.2020 року). Групу порівняння ІІа склали 32 (38,5%) пацієнти, яким була проведена класична ендоскопічна балонна дилатація стриктури кишківника. Діагностика у пацієнтів даної групи включала ілеоколоноскопію з біопсією з ділянки стриктури та КТ органів черевної порожнини. У всіх пацієнтів хвороба Крона була підтверджена гістологічно.

У ІІІ групу увійшло 28 (32,9%) пацієнтів з хірургічними ускладненнями хвороби Крона, у яких хірургічне лікування поєднувалося з інтраопераційним введенням преднізолону 40 мг у брижу запаленої ділянки кишківника. Групу порівняння ІІІа склали 28 (33,7%) пацієнтів у яких хірургічне лікування проводилося без введення преднізолону 40 мг у брижу кишківника. Серед пацієнтів ІІІ групи у 13 клінічно було встановлено діагноз локального перитоніту, а у 15 були наявні явища дифузного перитоніту. При виконанні хірургічних втручань у 13 з локальним перитонітом було виявлено запалення клубової кишки. Цим пацієнтам в ділянку брижі запаленої клубової кишки було введено 40 мг преднізолону розведеного на 20 мл фіз.розчину. Серед пацієнтів з дифузним перитонітом після проведеної лапаротомії у 11 було виявлено запалення клубової кишки з перфорацією, а у 4 запалення сигмоподібної кишки з перфорацією. У 11 пацієнтів виконана резекція клубової кишки в межах здорових тканин з накладанням анастомозу кінець у кінець, а у 4 пацієнтів проведена резекція сигмоподібної кишки в межах здорових тканин з виведенням стоми по Мікулічу. Всім пацієнтам з дифузним перитонітом після резекції кишки виконано введення преднізолону 40 мг у брижу кишки в ділянці резекції, санація розчином антисептиків та дренивання черевної порожнини. Всі пацієнти ІІІ групи отримували базисну терапію

препаратами з групи месалазинів, яку обов'язково повторювали через кожні 6 міс.

Серед пацієнтів IIIa групи у 15 пацієнтів клінічно було встановлено локальний перитоніт, а у 13 пацієнтів дифузний перитоніт. При виконанні хірургічних втручань у 15 з локальним перитонітом було виявлено запалення клубової кишки. Цим пацієнтам було виконано санацію та дренування черевної порожнини. Серед пацієнтів з дифузним перитонітом після проведеної лапаротомії у 10 виявлено запалення клубової кишки з перфорацією, а у 3 запалення сигмоподібної кишки з перфорацією. У 10 пацієнтів виконана резекція клубової кишки в межах здорових тканин з накладанням анастомозу кінець у кінець, а у 3 пацієнтів проведена резекція сигмоподібної кишки в межах здорових тканин з виведенням стоми по Мікулічу. Всі пацієнти IIIa групи отримували базисну терапію препаратами з групи месалазинів без повторного призначення через 6 міс.

Оцінку результатів проводили з урахуванням тривалості ремісії, частоти рецидивів, ускладнень після ендоскопічної балонної дилатації та післяопераційних ускладнень.

Результати лікування пацієнтів I групи показали більш високу ефективність у порівнянні з Ia групою. Використання базисної терапії та профілактичного курсу месалазинами кожні 6 міс збільшує тривалість ремісії Ia групи та зменшує частоту рецидивів (табл. 3).

Таблиця 3

### Результати лікування пацієнтів I групи

	I група (n=25), міс			Ia група (n=23), міс		
	1	6	12	1	6	12
Рецидив захворювання	0 (0%)	2 (8%)	3 (12%)	0 (0%)	6 (26,1%)	9 (39,1%)
Відносний ризик (Hazard ratio, HR)	HR <sub>(I/Ia)</sub> = 0,25 (0,08 – 0,79), p=0,024			HR <sub>(Ia/I)</sub> = 3,94 (1,26 - 12,34), p=0,024		

Через місяць після лікування у пацієнтів I та Ia групах не було жодного рецидиву. Через 6 міс спостереження у I групі рецидив – 2 (8%), а у Ia – 6 (26,1%). Через 12 міс рецидив був у 3 (12%) пацієнтів I групи та у 9 (39,1%) з Ia групи. Отже результати показали, що найбільша частота рецидивів спостерігалася через 12 міс у пацієнтів Ia групи – 9 (39,1%), яким не проводилося повторного курсу лікування препаратами месалазинів через 6 місяців. В цілому безрецидивний перебіг в групі I встановлено у 22 (88,0%) пацієнтів, а в групі Ia – 14 (60,9%),  $p=0,024$ . Порівняльний аналіз тривалості збереження клінічного результату показав, що відносний ризик рецидивів хвороби Крона в Ia групі протягом першого року спостереження в 3,94 рази вищий -  $HR_{(Ia/I)} = 3,94 (1,26 - 12,34)$ ,  $p=0,024$  у порівнянні з I групою пацієнтів. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи I складає  $HR_{(I/Ia)} = 0,25 (0,08 - 0,79)$ , що визначає зниження ризику рецидивів в I групі на 75%, ( $p=0,024$ ).

Результати виконання ендоскопічної балонної дилатації стриктур кишківника у пацієнтів II групи наведено у таблиці 4.

Таблиця 4

**Результати ендоскопічної балонної дилатації стриктур кишківника лікування у пацієнтів II групи**

Ускладнення	II група (n=32)	Ia група (n=32)	$p(\chi^2)$
Перфорація	1 (3,1%)	1 (3,1%)	1,000
Кровотеча	2 (6,25%)	3 (9,3%)	0,641
Рецидив стриктури	3 (9,3%)	11 (34,3%)	0,016*

*Примітка:*  $p(\chi^2)$  – оцінка вірогідності різниці між групами за критерієм хі-квадрат (\* -  $p<0,05$ ).

Як видно з таблиці 4, що під час проведення ендоскопічної балонної дилатації ускладнення були подібними у обох групах, зокрема у 1 (3,1%)

пацієнта виникла перфорація у II групі та у 1 (3,1%) пацієнта у III групі, а кровотеча виникла у 2 (6,25%) пацієнтів у II групі та 3 (9,3%) у III. У пацієнтів з перфорацією у II та III групі була проведена резекція кишки з формуванням анастомозу, а у 4 пацієнтів з кровотечею у обох групах була проведена успішна консервативна гемостатична терапія. У 1 пацієнта з II групи, кровотеча була зупинена ендоскопічно за допомогою аргоноплазмової коагуляції.

Частота рецидивів була оцінена через 6-12 міс у пацієнтів II та III групі. Серед пацієнтів III групи повторна ендоскопічна балонна дилатація була виконана у 8 (25%) впродовж перших 6 міс та у 3 (9,3%) через 8 міс. Через 12 міс рецидив стриктури кишки виник у 5 (15,6%) пацієнтів III групи та у 3 (9,3%) II групі. Тобто кратність процедур дилатації у пацієнтів III групи становила  $(1,44 \pm 0,66)$  процедури на рік, а у пацієнтів II групи  $1,1 \pm 0,3$  рази на рік.

Зважаючи на різну частоту рецидивів стриктури та різний час їх виникнення проведено порівняльний аналіз тривалості часових періодів збереження досягнутого клінічного результату лікування за методикою Каплана-Майєра. Збереження клінічного результату в II групі складало 90,7% та в III групі – 65,7%.

Серед пацієнтів III групи післяопераційні результати були кращими у порівнянні з III групою (табл. 5).

Таблиця 5

### Результати лікування пацієнтів III групи

	III група (n=28), міс			IIIa група(n=28), міс		
	1	6	12	1	6	12
Рецидив захворювання	1 (3,5%)	1 (3,5%)	2 (7,1%)	3 (10,7%)	5 (17,9%)	8 (28,6%)
Відносний ризик (Hazard ratio, HR)	HR <sub>(III/IIIa)</sub> = 0,23 (0,07 - 0,78), p=0,036			HR <sub>(IIIa/III)</sub> = 4,43 (1,28-15,3), p=0,036		

Як видно з таблиці хірургічне лікування було більш ефективне у пацієнтів III групи. Частота рецидивів була вищою у пацієнтів IIIa групи. Через місяць після лікування у пацієнтів III групи рецидив був у 1 (3,5%) пацієнта, а у IIIa групі рецидив був у 3 (10,7%) пацієнтів. Через 6 міс спостереження у III групі рецидив залишився 1 (3,5%), а у IIIa – 5 (17,9%). Через 12 міс рецидив був у 2 (7,1%) пацієнтів III групі та у 8 (28,6%) з IIIa групи. Кращі результати серед пацієнтів III групи досягнуті за рахунок інтраопераційного введення преднізолону 40мг в брижу кишківника після виконання резекції та проведення профілактичних курсів месалазинів. Безрецидивний перебіг в групі III притаманний для 26 (92,9%) пацієнтів, а в групі IIIa – 20 (71,4%).

Найбільша частота рецидивів спостерігалася через 12 міс у пацієнтів IIIa групи – 8 (28,6%), яким не проводилося інтраопераційне введення преднізолону у брижу після резекції та не проводилося обов'язкове призначення месалазинів через 6 міс. Порівняльний аналіз тривалості збереження досягнутого клінічного результату показав, що відносний ризик рецидивів хвороби Крона в IIIa групі протягом першого року спостереження в 4,43 рази вищий -  $HR_{(IIIa/III)} = 4,43 (1,28-15,3)$ ,  $p=0,036$  у порівнянні з III групою пацієнтів. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи III складає  $HR_{(III/IIIa)} = 0,23 (0,07 - 0,78)$ ,  $p=0,036$ , що визначає зниження ризику рецидивів у III групі на 77%.

Як видно з отриманих результатів запропонований диференційований алгоритм лікування хвороби Крона та її ускладнень показав більш високу ефективність у порівнянні з традиційними методами.

Отримані результати у пацієнтів I групи свідчать про те, що призначення профілактичного курсу лікування через 6 міс, навіть за відсутності клінічних проявів захворювання, значно збільшує тривалість клінічної ремісії та знижує частоту рецидивів до 12% у пацієнтів основної групи проти 39,1% у пацієнтів Ia групи порівняння.

Ендоскопічна балонна дилатація стриктур кишківника з введенням преднізолону 40 мг в ділянку кишківника після дилатації у пацієнтів II групи

була більш ефективною у порівнянні з класичною балонною дилатацією. Частота рецидивів знижена з 34,4 до 9,3%. Ризик рецидивів стриктури кишківника в Па групі протягом першого року спостереження в 4,5 рази вищий -  $HR=4,5$  (1,6-12,9);  $p=0,010$  у порівнянні з II групою пацієнтів. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи II складає  $HR=0,22$  (0,08-0,63), що відповідає зниженню ризику рецидивів в II групі на 78%. Ефективність удосконаленої ендоскопічної балонної дилатації при стриктурах кишківника також була підтверджена на колоноскопії з морфологічним дослідженням слизової оболонки ділянки кишківника після балонування через 6 міс у пацієнтів обох групах.

Щодо пацієнтів III групи то інтраопераційне введення преднізолону у брижу запаленої ділянки кишки та призначення базисної терапії у післяопераційному періоді з обов'язковим призначенням повторного курсу лікування месалазинами через кожні 6 місяців також значно збільшує тривалість клінічної ремісії та знижує частоту рецидивів до 7,1% у пацієнтів основної групи проти 28,6% у пацієнтів IIIа групи порівняння.

Таким чином використання розробленого диференційованого алгоритму лікування хвороби Крона та її ускладнень, який включає у пацієнтів із запальною формою захворювання проведення базисного курсу лікування та повторного призначення месалазину кожні 6 міс збільшує тривалість ремісії. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи I складає  $HR_{(Ia)} = 0,25$  (0,08 – 0,79), що визначає зниження ризику рецидивів в I групі на 75%, ( $p=0,024$ ). Серед пацієнтів з ускладненою формою, зокрема стриктурою кишківника, застосування балонної дилатації ділянки стриктури з місцевим введенням преднізолону знижує частоту рецидиву стриктури. Відповідно, вірогідність безрецидивного перебігу для групи II складає  $HR=0,22$  (0,08-0,63), що відповідає зниженню ризику рецидивів в II групі на 78%. У пацієнтів з хірургічними ускладненнями хвороби Крона із застосуванням інтраопераційного введення преднізолону у брижу кишки знижує частоту рецидивів та збільшує тривалість клінічної ремісії. Відповідно, вірогідність

безрецидивного перебігу для групи III складає  $HR_{(III/IIIa)} = 0,23$  (0,07 - 0,78),  $p=0,036$ , що визначає зниження ризику рецидивів у III групі на 77%. Такий ефект лікування хвороби Крона та її ускладнень досягається за рахунок використання диференційованого алгоритму.



## ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування хворих з хворобою Крона та її ускладненнями шляхом обґрунтування, розробки та впровадження діагностично-лікувального алгоритму з використанням ВКЕ, ілеоколоноскопії, ендоскопічної дилатації при стриктурах кишківника та поєднанні хірургічного та консервативного лікування.

1. Результати діагностики хвороби Крона у групі пацієнтів з синдромом подразненого кишківника показали, що при використанні традиційних методів діагноз хвороби Крона не було встановлено у 36.7%. Ретроспективно встановлено, що результати лікування хвороби Крона у пацієнтів групи порівняння при використанні традиційних методів супроводжуються високою частотою рецидивів (39.1%), що обґрунтовує доцільність удосконалення діагностики та лікування хвороби Крона та її ускладнень.
2. Використання розробленого способу діагностики у пацієнтів з синдромом подразненого кишківника з використанням відеокапсульної ендоскопії з ілеоколоноскопією та біопсією з комплексним патоморфологічним дослідженням дозволило на ранніх стадіях виявити хворобу Крона у 33,1% пацієнтів, тоді як традиційні методи дозволяють виявити хворобу Крона лише у 13.9%.
3. Використання розробленого диференційованого алгоритму лікування хвороби Крона та її ускладнень, який включає у пацієнтів I групи із запальною формою захворювання проведення базисного курсу лікування та повторного призначення месалазинів кожні 6 місяців, збільшує тривалість ремісії та знижує ризик рецидивів на 75%.

У пацієнтів II групи з ускладненою формою хвороби Крона, зокрема стриктурою кишківника, застосування балонної дилатації ділянки стриктури з місцевим введенням преднізолону та повторними

курсами месалазинів кожні 6 місяців, знижує ризик рецидивів стриктури на 78%.

У пацієнтів III групи з хірургічними ускладненнями хвороби Крона із застосуванням інтраопераційного введення преднізолону у брижу кишки та повторними курсами месалазинів через кожні 6 місяців збільшує тривалість клінічної ремісії та знижує ризик рецидивів на 77%.

4. Удосконалення способу ендоскопічної балонної дилатації кишківника при хворобі Крона з введенням преднізолону у ділянку стриктури підвищує ефективність лікування, що підтверджується виявленими морфологічними змінами з менш вираженим розростанням сполучної тканини, збереженням структури епітелію та невираженою клітинною інфільтрацією у порівнянні з класичною балонною дилатацією.
5. Використання розробленого діагностично-лікувального алгоритму у хворих з хворобою Крона та її ускладненнями покращує результати лікування у порівнянні з традиційними методами, частота рецидивів при стриктурах кишківника зменшується з 34.3% до 9.3%, частота рецидивів при хірургічних ускладненнях (термінальний ілеїт, перфорація кишківника, перитоніт) зменшується з 28.6% до 7.1%.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Діагностику хвороби Крона необхідно проводити шляхом мультидисциплінарного підходу, шляхом вивчення скарг пацієнтів, збору анамнезу, лабораторних та ендоскопічних методів дослідження з гістологічним дослідженням уражених ділянок кишківника. Що підвищує ефективність ранньої діагностики захворювання та зопобігає розвитку ускладнень.

2. Послідовне проведення відеокапсульної ендоскопії та ілеоколоноскопії або ентероскопії з біопсією з уражених ділянок кишківника дає можливість точно встановити діагноз хвороби Крона.

3. При запальному перебігу хвороби Крона рекомендовано призначення та проведення базисного курсу лікування препаратами месалазинів та призначення повторних курсів лікування кожні 6 міс, що знижує частоту рецидивів.

4. При стриктурах кишківника до 5 см, у пацієнтів з хворобою Крона, рекомендовано використання розробленого способу ендоскопічної балонної дилатації з введенням преднізолону, що значно знижує ризик рецидиву стриктури.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фелештинський Я.П., Милянська А.О., Пироговський В.Ю. Диференційований алгоритм лікування хвороби Крона та її ускладнень. Клінічна та експериментальна патологія, м.Чернівці.-2021. Т.20, №4(78).-С.105-111.
2. Фелештинський Я.П., Милянська А.О., Пироговський В.Ю., Дядик О.О. Відеокапсульна ендоскопія в діагностиці хвороби Крона. Шпитальна хірургія, м.Тернопіль.-2020.-№3.-С. 5-10;
3. Фелештинський Я.П., Милянська А.О., Пироговський В.Ю., Дядик О.О. Evaluation of the endoscopic treatment with topical prednisolone administration for intestinal strictures in Crohn's disease, Polish Journal of surgery, Польща.-2.09.2021.-93.-1-6;
4. Aksan A, Farrag K, Stein J. An update on the evaluation and management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Feb;13(2):95-97.
5. Alfredsson J, Wick MJ. Mechanism of fibrosis and stricture formation in Crohn's disease. *Scand J Immunol.* 2020;92(6):e12990.
6. Ambruzs JM, Larsen CP. Renal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 Nov;44(4):699-714.
7. Annese V. A review of extraintestinal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Saudi journal of medicine & medical sciences.* 2019;7(2):66-73.
8. Banerjee R, Pal P, Girish BG, Reddy DN. Risk factors for diagnostic delay in Crohn's disease and their impact on long-term complications: how do they differ in a tuberculosis endemic region? *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(10):1367–1374. doi: 10.1111/apt.14617
9. Barnes EL, Lightner AL, Regueiro M. Perioperative and postoperative management of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin*

- Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(6):1356–1366. doi: 10.1016/j.cgh.2019.09.040
10. Beg S, Parra-Blanco A, Rangunath K. Optimising the performance and interpretation of small bowel capsule endoscopy. *Frontline Gastroenterol.* 2018 Oct;9(4):300-308.
  11. Bettenworth D, Bokemeyer A, Baker M, et al; Stenosis Therapy and Anti-Fibrotic Research (STAR) Consortium. Assessment of Crohn's disease-associated small bowel strictures and fibrosis on cross-sectional imaging: a systematic review. *Gut.* 2019;68(6):1115-1126.
  12. Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A, Lopez R, Tysk C, van Assche G, Rieder F. A Pooled Analysis of Efficacy, Safety, and Long-term Outcome of Endoscopic Balloon Dilation Therapy for Patients with Strictureing Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;**23**:133–142.
  13. Bettenworth D, Lopez R, Hindryckx P, Levesque BG, Rieder F. Heterogeneity in endoscopic treatment of Crohn's disease-associated strictures: an international inflammatory bowel disease specialist survey. *J Gastroenterol.* 2016;51:939–948.
  14. Bhamre R, Sawrav S, Adarkar S, Sakaria R, J Bhatia S. Psychiatric comorbidities in patients with inflammatory bowel disease. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(4):307–312. doi: 10.1007/s12664-018-0870-9
  15. Bharadwaj S, Fleshner P, Shen B. Therapeutic armamentarium for stricturing Crohn's disease: medical versus endoscopic versus surgical approaches. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:2194–2213.
  16. Bilski J, Mazur-Bialy A, Wojcik D, Surmiak M, Magierowski M, Sliwowski Z, Pajdo R, Kwiecien S, Danielak A, Ptak-Belowska A, Brzozowski T. Role of Obesity, Mesenteric Adipose Tissue, and Adipokines in Inflammatory Bowel Diseases. *Biomolecules.* 2019;**9**
  17. Boirivant M., Leoni M., Tariciotti D. et al. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 401.

18. Bojesen RD, Riis LB, Hogdall E, Nielsen OH, Jess T. Inflammatory bowel disease and small bowel cancer risk, clinical characteristics, and histopathology: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(12):1900–1907. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.051
19. Brant SR. Promises, delivery, and challenges of inflammatory bowel disease risk gene discovery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:22–6.
20. Brooker J.C, Beckett C.G, Saunders B.P, Benson M.J. Long-acting steroid injection after endoscopic dilation of anastomotic Crohn's strictures may improve the outcome: a retrospective case series. *Endoscopy* 2003 Apr;35(4):333-7.
21. Brown SR, Fearnhead NS, Faiz OD, Abercrombie JF, Acheson AG, Arnott RG, Clark SK, Clifford S, Davies RJ, Davies MM, Douie WJP, Dunlop MG, Epstein JC, Evans MD, George BD, Guy RJ, Hargest R, Hawthorne AB, Hill J, Hughes GW, Limdi JK, Maxwell-Armstrong CA, O'Connell PR, Pinkney TD, Pipe J, Sagar PM, Singh B, Soop M, Terry H, Torkington J, Verjee A, Walsh CJ, Warusavitarne JH, Williams AB, Williams GL, Wilson RG., ACPGBI IBD Surgery Consensus Collaboration. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland consensus guidelines in surgery for inflammatory bowel disease. *Colorectal Dis*. 2018 Dec;20 Suppl 8:3-117.
22. Bruining DH, Zimmermann EM, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Sauer CG, Strong SA; Society of Abdominal Radiology Crohn's Disease-Focused Panel. Consensus recommendations for evaluation, interpretation, and utilization of computed tomography and magnetic resonance enterography in patients with small bowel Crohn's disease. *Radiology*. 2018;286(3):776-799.
23. Bryant RV, Schultz CG, Ooi S, Goess C, Costello SP, Vincent AD, Schoeman S, Lim A, Bartholomeusz FD, Travis SPL, Andrews JM. Visceral Adipose Tissue Is Associated With Stricturing Crohn's Disease Behavior, Fecal Calprotectin, and Quality of Life. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:592–600.
24. Calabrese E, Kucharzik T, Maaser C, Maconi G, Strobel D, Wilson SR, Zorzi F, Novak KL, Bruining DH, Iacucci M, Watanabe M, Lolli E, Chiaramonte

- C, Hanauer SB, Panaccione R, Pallone F, Ghosh S, Monteleone G. Real-time Interobserver Agreement in Bowel Ultrasonography for Diagnostic Assessment in Patients With Crohn's Disease: An International Multicenter Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Aug 16;24(9):2001–2006. doi: 10.1093/ibd/izy091.
25. Carbonnel F, Lavergne A, Lemman M, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1550-7.
  26. Chan WPW, Mourad F, Leong RW. Crohn's disease associated strictures. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(5):998-1008.
  27. Chen W, Lu C, Hirota C, Iacucci M, Ghosh S, Gui X. Smooth muscle hyperplasia/hypertrophy is the most prominent histological change in Crohn's fibrostenosing bowel strictures: a semiquantitative analysis by using a novel histological grading scheme. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):92-104.
  28. Chetcuti Zammit S, Ellul P, Sidhu R. The role of small bowel endoscopy for Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(3):223-234.
  29. Chetcuti Zammit S, McAlindon ME, Hale MF, Sanders DS, Healy A, Thurston V, Sidhu R. Small Bowel Ulcers on Capsule Endoscopy and Their Significance. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Apr 11;25(5):e55.
  30. Chetcuti Zammit S, Sanders DS, Sidhu R. A comprehensive review on the utility of capsule endoscopy in coeliac disease: From computational analysis to the bedside. *Comput Biol Med*. 2018 Nov 01;102:300-314.
  31. Ching HL, Healy A, Thurston V, Hale MF, Sidhu R, McAlindon ME. Upper gastrointestinal tract capsule endoscopy using a nurse-led protocol: First reported experience. *World J Gastroenterol*. 2018 Jul 14;24(26):2893-2901.
  32. Chong A.K., Taylor A, Miller A, Hennessy O, Connell W, Desmond P. Capsule endoscopy and enteroclysis in suspected small-bowel Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2005;61:255-61.)
  33. Coffey CJ, Kiernan MG, Sahebally SM, Jarrar A, Burke JP, Kiely PA, et al. Inclusion of the mesentery in ileocolic resection for Crohn's disease is

- associated with reduced surgical recurrence. *J Crohns Colitis*. 2018;12(10):1139–50.
34. Colombel J-F, D’haens G, Lee W-J, Petersson J, Panaccione R. Outcomes and strategies to support a treat-to-target approach in inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Crohns Colitis*. 2020; 14(2):254–266. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz131
35. Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, Carroll MW, Hazlewood G, Jacobson K, Jelinski S, Deardon R, Jones JL, Kuenzig ME, Leddin D, McBrien KA, Murthy SK, Nguyen GC, Otley AR, Panaccione R, Rezaie A, Rosenfeld G, Peña-Sánchez JN, Singh H, Targownik LE, Kaplan GG. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1345-1353.e4.
36. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, et al. Effects of low FODMAP diet on symptoms, fecal microbiome, and markers of inflammation in patients with quiescent inflammatory bowel disease in a randomized trial. *Gastroenterology*. 2020;158(1):176–188.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.024
37. Crespi M, Dulbecco P, De Ceglie A, Conio M. Strictures in Crohn’s disease: from pathophysiology to treatment. *Dig Dis Sci*. 2020;65(7):1904-1916.
38. Dane B, Duenas S, Han J, et al. Crohn’s disease activity quantified by iodine density obtained from dual-energy computed tomography enterography. *J Comput Assist Tomogr*. 2020;44(2):242-247.
39. Dane B, Sarkar S, Nazarian M, et al. Crohn disease active inflammation assessment with iodine density from dual-energy CT enterography: comparison with histopathologic analysis. *Radiology*. 2021;301(1):144-151.
40. Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn’s disease. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1007-1018.e7.



41. Das R, Singh R, Din S, et al. Therapeutic resolution of focal, predominantly anastomotic Crohn's disease strictures using removable stents: outcomes from a single-center case series in the United Kingdom. *Gastrointest Endosc.* 2020;92(2):344-352.
42. de Kloet LC, Schagen SEE, van den Berg A, Clement-de Boers A, Houdijk MECAM, van der Kaay DCM. [Growth failure as a symptom of inflammatory bowel disease]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2018 Nov 19;162
43. Despott EJ, Gupta A, Burling D, Tripoli E, Konieczko K, Hart A, et al. Effective dilation of small-bowel strictures by double-balloon enteroscopy in patients with symptomatic Crohn's disease (with video). *Gastrointest Endosc.* 2009;70(5):1030–6.
44. Di Nardo G, Calabrese C, Conti Nibali R, De Matteis A, Casciani E, Martemucci L, Pagliaro G, Pagano N. Enteroscopy in children. *United European Gastroenterol J.* 2018 Aug;6(7):961-969.
45. Enns RA, Hookey L, Armstrong D, Bernstein CN, Heitman SJ, Teshima C, Leontiadis GI, Tse F, Sadowski D. Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy. *Gastroenterology.* 2017 Feb;152(3):497-514.
46. Esaki M, Matsumoto T, Ohmiya N, Washio E, Morishita T, Sakamoto K, Abe H, Yamamoto S, Kinjo T, Togashi K, Watanabe K, Hirai F, Nakamura M, Nouda S, Ashizuka S, Omori T, Kochi S, Yanai S, Fuyuno Y, Hirano A, Umeno J, Kitazono T, Kinjo F, Watanabe M, Matsui T, Suzuki Y. Capsule endoscopy findings for the diagnosis of Crohn's disease: a nationwide case-control study. *J Gastroenterol.* 2019 Mar;54(3):249-260.
47. Fadeeva NA, Korneeva IA, Knyazev OV, Parfenov AI. Biomarkers of inflammatory bowel disease activity. *Ter Arkh.* 2018 Dec 30;90(12):107-111.
48. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV. ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):241–258. doi: 10.1038/ajg.2016.537

49. Feld LD, Rubin DT, Feld AD. Legal risks and considerations associated with inflammatory bowel disease: a primer. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11): 1577–1579. doi: 10.1038/s41395-018-0204-7
50. Feng JS, Li J-Y, Yang Z, Chen X-Y, Mo J-J, Li S-H. Stapled side-to-side anastomosis might be benefit in intestinal resection for Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(15):e0315.
51. Fiorino G, Bonifacio C, Peyrin-Biroulet L, Minuti F, Repici A, Spinelli A, et al. Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(5):1073–80.
52. Fireman Z., Mahajna E., Broide E. et al. Diagnosing small bowel Crohn s disease with wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003; 52: 390—392.
53. Flamant M, Trang C, Maillard O, Sacher-Huvelin S, Le RM, Galniche JP, et al. The prevalence and outcome of jejunal lesions visualized by small bowel capsule endoscopy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1390–6.
54. Fumery M, Pariente B, Sarter H, Savoye G, Spyckerelle C, Djeddi D, Mouterde O, Bouguen G, Ley D, Peneau A, Dupas JL, Turck D, Gower-Rousseau C., Epimad Group. Long-term outcome of pediatric-onset Crohn's disease: A population-based cohort study. *Dig Liver Dis*. 2019 Apr;51(4):496-502.
55. Ghersin I, Khteeb N, Katz LH, Daher S, Shamir R, Assa A. Trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease among Jewish Israeli adolescents: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Mar;49(5):556-563.
56. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat

- P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:3–25.
57. Govani SM, Noureldin M, Higgins PDR, et al. Defining an optimal adherence threshold for patients taking subcutaneous anti-TNFs for inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):276–282. doi: 10.1038/ajg.2017.438
58. Greener T, Shapiro R, Klang E, et al. Clinical outcomes of surgery versus endoscopic balloon dilation for stricturing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:1151–1157.
59. Greuter T, Piller A, Fournier N, Safroneeva E, Straumann A, Biedermann L, Godat S, Nydegger A, Scharl M, Rogler G, Vavricka SR, Schoepfer AM., Swiss IBD Cohort Study Group. Upper Gastrointestinal Tract Involvement in Crohn's Disease: Frequency, Risk Factors, and Disease Course. *J Crohns Colitis*. 2018 Nov 28;12(12):1399-1409.
60. Hakimian S, Jawaid S, Guilarte-Walker Y, Mathew J, Cave D. Video capsule endoscopy as a tool for evaluation of obscure overt gastrointestinal bleeding in the intensive care unit. *Endosc Int Open*. 2018 Aug;6(8):E989-E993.
61. Hamilton AL, Kamm MA, Teo S-M, De Cruz P, Wright EK, Feng H, et al. Post-operative Crohn's disease recurrence is associated with specific changes in the faecal microbiome and potential pathogenic and protective roles. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S991
62. Hara AK, Leighton JA, Heigh RI, Sharma VK, Silva AC, De PG, et al. Crohn disease of the small bowel: preliminary comparison among CT enterography, capsule endoscopy, small-bowel follow-through, and ileoscopy. *Radiology*. 2006;238(1):128–34.
63. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of

- Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:769–784.
64. Harer KN. Irritable bowel syndrome, disordered eating, and eating disorders. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2019;15(5):280–282.
65. Hirai F. Current status of endoscopic balloon dilation for Crohn's disease. *Intest Res* 2017;15:166–173.
66. Hirai F. Current status of endoscopic balloon dilation for Crohn's disease. *Intest Res*. 2017;15:166–173.
67. Hwang JH, Yu CS. Depression and resilience in ulcerative colitis and Crohn's disease patients with ostomy. *Int Wound J*. 2019 Mar;16 Suppl 1:62-70.
68. Inokuchi T, Takahashi S, Hiraoka S, Toyokawa T, Takagi S, Takemoto K, Miyaike J, Fujimoto T, Higashi R, Morito Y, Nawa T, Suzuki S, Nishimura M, Inoue M, Kato J, Okada H. Long-term outcomes of patients with Crohn's disease who received infliximab or adalimumab as the first-line biologics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug;34(8):1329-1336.
69. Jawaid S, Marya N, Gondal B, Maranda L, Marshall C, Charpentier J, Rupawala A, Al-Sayid M, Singh A, Foley A, Volturo G, Cave D. Lower Endoscopic Diagnostic Yields Observed in Non-hematemesis Gastrointestinal Bleeding Patients. *Dig Dis Sci*. 2018 Dec;63(12):3448-3456.
70. Jeuring SFG, van den Heuvel TRA, Liu LYL, et al. Improvements in the long-term outcome of Crohn's disease over the past two decades and the relation to changes in medical management: results from the population-based IBDSL cohort. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):325-336.
71. Jürgens M., Mahachie John J.M., Cleynen I. et al. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 421.
72. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):631–642.

73. Kedia S, Das P, Madhusudhan KS, Dattagupta S, Sharma R, Sahni P, Makharia G, Ahuja V. Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol*. 2019 Jan 28;25(4):418-432.
74. Khan S, Rupniewska E, Neighbors M, Singer D, Chiarappa J, Obando C. Real-world evidence on adherence, persistence, switching and dose escalation with biologics in adult inflammatory bowel disease in the United States: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Aug;44(4):495-507.
75. Khanna S, Raffals LE. The microbiome in Crohn's disease: role in pathogenesis and role of microbiome replacement therapies. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(3):481–492. doi: 10.1016/j.gtc.2017.05.004
76. Khanna S, Shin A, Kelly CP. Management of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease: expert review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):166–174. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.024
77. Khoudari G, Mansoor E, Click B, et al. Rates of intestinal resection and colectomy in inflammatory bowel disease patients after initiation of biologics: a cohort study [published online October 14, 2020]. *Clin Gastroenterol Hepatol*. doi:10.1016/j.cgh.2020.10.008.
78. Kim SH, Yang DH, Kim JS. Current Status of Interpretation of Small Bowel Capsule Endoscopy. *Clin Endosc*. 2018 Jul;51(4):329-33.
79. Kim YS, Kim SH, Ryu HS, Han JK. Iodine quantification on spectral detector-based dual-energy CT enterography: correlation with Crohn's Disease Activity Index and external validation. *Korean J Radiol*. 2018;19(6):1077-1088.
80. Kuna A.T. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013; 23 (1): 28-42.
81. Kurahara LH, Hiraishi K, Hu Y, et al. Activation of myofibroblast TRPA1 by steroids and pirfenidone ameliorates fibrosis in experimental Crohn's disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;5(3):299-318.

82. Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, Börner N, Rössler A, Rath S, Maaser C. TRUST study group. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Apr;15(4):535–542.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.040.
83. Lactoferrin in whole gut lavage uid as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: comparison with other neutrophil-derived proteins / M. Kayazawa [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 360-369.
84. Lan N, Shen B. Endoscopic stricturotomy with needle knife in the treatment of strictures from inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):502-513.
85. Lasa J, Olivera P. Efficacy of tacrolimus for induction of remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Arq Gastroenterol.* 2017;54:167–172.
86. Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, et al. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA.* 2017;318(17):1679–1686. doi: 10.1001/jama.2017.16071
87. Lewis JD, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Correlation of stool frequency and abdominal pain measures with simple endoscopic score for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(2):304-313.
88. Lian L, Stocchi L, Remzi FH, Shen B. Comparison of Endoscopic Dilation vs Surgery for Anastomotic Stricture in Patients With Crohn's Disease Following Ileocolonic Resection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1226–1231.
89. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27
90. Lightner AL, McKenna NP, Alsughayer A, Loftus EV, Raffals LE, Faubion WA, Moir C. Anti-TNF biologic therapy does not increase postoperative

- morbidity in pediatric Crohn's patients. *J Pediatr Surg*. 2019 Oct;54(10):2162-2165
- 91.Lo B, Vester-Andersen MK, Vind I, et al. Changes in disease behaviour and location in patients with Crohn's disease after seven years of follow-up: a Danish population-based inception cohort. *J Crohns Colitis*. 2018;12(3):265–272. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx138
- 92.Loras C, Andújar X, Gornals JB, et al; Grupo Español de Trabajo de la Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Self-expandable metal stents versus endoscopic balloon dilation for the treatment of strictures in Crohn's disease (ProtDilat study): an open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(4):332-341.
- 93.Luglio G, Corcione F. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Tech Coloproctol*. 2019;23(11):1093–5.
- 94.Ma C, Moran GW, Benchimol EI, et al. Surgical rates for Crohn's disease are decreasing: a population-based time trend analysis and validation study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(12):1840-1848.
95. Marazuela García P, López-Frías López-Jurado A, Vicente Bártulos A. Acute abdominal pain in patients with Crohn's disease: what urgent imaging tests should be done? *Radiologia (Engl Ed)*. 2019 Jul - Aug;61(4):333-336.
- 96.Marin AM, Calapod OP, Moldoveanu AC, Tribus LC, Fierbințeanu-Braticevici C. Non-invasive Ultrasonographic Score for Assessment of the Severity of Inflammatory Bowel Disease. *Ultrasound Med Biol*. 2020 Dec 30;;S0301–5629(20)30535-4. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.11.026.
- 97.Mensink PB, Groenen MJ, van Buuren HR, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Double-balloon enteroscopy in Crohn's disease patients suspected of small bowel activity: findings and clinical impact. *J Gastroenterol*. 2009;44(4):271–6.
- 98.Mensink PB. Spiral enteroscopy: from “new kid on the block” to established deep small-bowel enteroscopy tool. *Endoscopy*. 2010;42(11):955–6. Mensink PB, Aktas H, Zelinkova Z, West RL, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Impact

- of double-balloon enteroscopy findings on the management of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(4):483–9.
99. Mitselos IV, Christodoulou DK. What defines quality in small bowel capsule endoscopy. *Ann Transl Med*. 2018 Jul;6(13):260.
100. Moon JS. Clinical Aspects and Treatments for Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019 Jan;22(1):50-56.
101. Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:1137–1148.
102. Mosli M., Al Beshir M., Al-Judaibi B. et al. Advances in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease: Challenges and uncertainties. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20 (2): 81-101.
103. Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, Asakura K, Ohfuji S, Fukushima W, et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2019;54(12):1070
104. Nakajima F, Furumatsu Y, Yurugi T, Amari Y, Iida T, Fukui T, Kuramoto T. Investigation of small intestinal lesions in dialysis patients using capsule endoscopy. *Hemodial Int*. 2019 Jan;23(1):77-80.
105. Navaneethan U, Lourdasamy V, Njei B, Shen B. Endoscopic balloon dilation in the management of strictures in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of non-randomized trials. *Surg Endosc*. 2016;30:5434–5443.
106. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778.
107. Ng SC, Tsoi KKF, Kamm MA, Xia B, Wu J, Chan FKL, et al. Genetics of inflammatory bowel disease in Asia: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1164–76.



108. Nguyen VQ, Jiang D, Hoffman SN, et al. Impact of diagnostic delay and associated factors on clinical outcomes in a U.S. inflammatory bowel disease cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(10):1825–1831. doi: 10.1097/MIB.0000000000001257
109. Nóbrega VG, Silva IN, Brito BS, Silva J, Silva MC, Santana GO. The onset of clinical manifestations in inflammatory bowel disease patients. *Arquivos de gastroenterologia.* 2018;55(3):290-5.
110. Parfenov AI, Knyazev OV, Kagramanova AV, Fadeeva NA. Personalized medicine in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Ter Arkh.* 2018 Feb 15;90(2):4-11.
111. Pariente B, Hu S, Bettenworth D, et al. Treatments for Crohn's disease-associated bowel damage: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(5):847-856.
112. Paredes JM, Moreno N, Latorre P, Ripolles T, Martinez MJ, Vizuete J, Moreno-Osset E. Clinical Impact of Sonographic Transmural Healing After Anti-TNF Antibody Treatment in Patients with Crohn's Disease. *Digestive diseases and sciences.* 2019;64(9):2600–6. doi: 10.1007/s10620-019-05567-w.
113. Pedersen N, Ankersen DV, Felding M, et al. Low-FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(18):3356–3366. doi: 10.3748/wjg.v23.i18.3356
114. Prioux-Klotz C, Nahon S, Amiot A, Sinayoko L, Galéano-Cassaz C, Chaussade S, Coriat R, Lahmek P, Abitbol V. Rate and Predictors of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis Treated with Thiopurines: Results of a Multicentric Cohort Study. *Dig Dis Sci.* 2017;62:473–480.
115. Rieder F, Bettenworth D, Ma C, et al. An expert consensus to standardise definitions, diagnosis and treatment targets for anti-fibrotic stricture therapies in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(3):347-357.

116. Rieder F, Fiocchi C, Rogler G. Mechanisms, management, and treatment of fibrosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):340-350.e6.
117. Rimola J, Capozzi N. Differentiation of fibrotic and inflammatory component of Crohn's disease-associated strictures. *Intest Res*. 2020;18(2):144-150.
118. Rodríguez-Lago I, Ferreiro-Iglesias R, Nos P, Gisbert JP., en representación del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Management of acute severe ulcerative colitis in Spain: A nationwide clinical practice survey. *Gastroenterol Hepatol*. 2019 Feb;42(2):90-101.
119. Rueda Guzmán A, Wehkamp J, Kirschniak A, Naumann A, Malek NP, Goetz M. Endoscopic balloon dilatation of Crohn's-associated intestinal strictures: high patient satisfaction and long-term efficacy. *United European Gastroenterol J*. 2016;4:794–799.
120. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, et al. Efficacy of ustekinumab for inducing endoscopic healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2018; 155(4):1045-1058.
121. Sanchez-Mete L, Stigliano V. Update on small bowel surveillance in hereditary colorectal cancer syndromes. *Tumori*. 2019 Feb;105(1):12-21.
122. Sands B.E., Siegel C.A. Crohn's disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: chap 111.
123. Schulberg JD, Wright EK, Holt BA, et al. Intensive drug therapy versus standard drug therapy for symptomatic intestinal Crohn's disease strictures (STRIDENT): an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(4):318-331.
124. Shen B, Kochhar G, Navaneethan U, et al. Practical guidelines on endoscopic treatment for Crohn's disease strictures: a consensus statement

- from the Global Interventional Inflammatory Bowel Disease Group. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):393-405.
125. Shimada N, Ohge H, Kono T, Sugitani A, Yano R, Watadani Y, et al. Surgical recurrence at anastomotic site after bowel resection in CROHN'S disease: comparison of Kono-S and end-to-end anastomosis. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(2):312–9.
  126. Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, Burton SS, Huprich JE, Hough DM, et al. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(1):113–21.
  127. Singh A, Agrawal N, Kurada S, Lopez R, Kessler H, Philpott J, Shen B, Lashner B, Rieder F. Efficacy, Safety, and Long-term Outcome of Serial Endoscopic Balloon Dilation for Upper Gastrointestinal Crohn's Disease-associated Strictures-A Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2017;**11**:1044–1051.
  128. Splawski JB, Pfefferkorn MD, Schaefer ME, Day AS, Soldes OS, Ponsky TA, Stein P, Kaplan JL, Saeed SA. NASPGHAN Clinical Report on Postoperative Recurrence in Pediatric Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;**65**:475–486.
  129. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55(suppl 1):i1-15.
  130. Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M, et al. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;107:75 5-63.
  131. Suzuki K, Yokoyama J, Kawauchi Y, et al. Phase 1 clinical study of siRNA targeting carbohydrate sulphotransferase 15 in Crohn's disease patients with active mucosal lesions. *J Crohns Colitis*. 2017;11:221–228.
  132. Trigo Salado C, Leo Carnerero E, de la Cruz Ramírez MD. Crohn's disease and cystic fibrosis: there is still a lot to learn. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018 Dec;110(12):835-836.

133. Van AG, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):7–27.
134. Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB, et al. Anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):276–284. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30362-0
135. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory bowel disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:72–82.
136. Wright EK, Kamm MA, Wagner J, Teo S-M, Cruz PD, Hamilton AL, et al. Microbial factors associated with postoperative Crohn's disease recurrence. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):191–203.
137. Wu J S, Birnbaum E H, Kodner I J, Fry R D, Read T E, Fleshman J W. Laparoscopic-assisted ileocolic resections in patients with Crohn's disease: are abscesses, phlegmons, or recurrent disease contraindications? *Surgery*. (1997);122:682–688.
138. Yao J-Y, Jiang YI, Ke J, Lu YI, Hu J, Zhi M. Development of a prognostic model for one-year surgery risk in Crohn's disease patients: a retrospective study. *World J Gastroenterol*. 2020;26(5):524–34.
139. Zaidi D, Wine E. Regulation of Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells (NF- $\kappa\beta$ ) in Inflammatory Bowel Diseases. *Front Pediatr*. 2018;6:317.
140. Zimmerman J, Fisher M. Avoidant/restrictive food intake disorder (ARFID). *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017;47(4):95–103. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.02.005

## ДОДАТОК 1

### Список публікацій здобувача

1. Фелештинський Я. П., Милянська А.О., Пироговський В. Ю., Дядик О.О. «Відеокапсульна ендоскопія в діагностиці хвороби Крона», Шпитальна хірургія, м.Тернопіль.-2020.-№3.-С. 5-10; (Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).
2. Фелештинський Я. П., Милянська А.О., Пироговський В. Ю., Дядик О.О. «Evaluation of the endoscopic treatment with topical prednisolone administration for intestinal strictures in Crohn’s disease», Polish Journal of surgery, Польща.-2.09.2021.-93.-1-6; (Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).
3. Фелештинський Я. П., Милянська А.О., Пироговський В. Ю. «Диференційований алгоритм лікування хвороби Крона та її ускладнень», Клінічна та експериментальна патологія, м.Чернівці.-2021. Т.20, №4(78).-С.105-111. (Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).
4. Пироговський В.Ю., Фелештинський Я.П., Племяник С.В., Милянська А.О., Снісаревський П.П., Гречана У.І. Комплексний підхід до ранньої діагностики хвороби Крона. - Матеріали X Симпозіума «Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія», 13—14 вересня 2018 року, м. Коблево.
5. Пироговський В.Ю., Фелештинський Я.П., Племяник С.В., Милянська А.О., Снісаревський П.П., Гречана У.І. Використання капсульної ендоскопії для ранньої діагностики хвороби Крона. - Матеріали Науково-практичної конференції за міжнародною участю “Актуальні проблеми сучасної хірургії та колопроктології”, присвяченої 110 – річчю з дня заснування Наукового Товариства хірургів м. Києва і Київської області, 22-23 листопада 2018 року, м.Київ.

6. Пироговський В.Ю., Сорокін Б.В., Милянська А.О. Відеокапсульна ендоскопія у діагностиці захворювань тонкої кишки. – Матеріали XIV з'їзд онкологів та радіологів України, м Київ, 30 вересня – 2 жовтня 2021 року. Я.П. Фелештинський, В.Ю. Пироговський, А.О. Милянська, О.С. Карбовнича.
7. Фелештинський В.Ю., Пироговський В.Ю., Милянська А.О., The use of videocapsule endoscopy in the diagnosis of diseases of the gastrointestinal tract – Матеріали 17<sup>th</sup> Scientific Conference, м.Дублін, Ірландія, 21-23 вересня 2022.
8. Фелештинський В.Ю., Пироговський В.Ю., Милянська А.О., Evaluation of the endoscopic treatment with topical prednisolone administration for intestinal strictures in Crohn's disease– Матеріали 17<sup>th</sup> Scientific Conference, м.Дублін, Ірландія, 21-23 вересня 2022.
9. Пироговський В.Ю., Фелештинський Я.П., Племяник С.В., Милянська А.О., Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Патент на корисну модель №140449 від 25.02.2020 «Спосіб комплексної ранньої діагностики хвороби Крона тонкої кишки». (Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка патенту до публікації).
10. Пироговський В.Ю., Фелештинський Я.П., Милянська А.О., Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Патент на корисну модель № 144621 від 13.10.2020 «Спосіб ендоскопічного лікування стриктур термінального відділу тонкої кишки при хворобі Крона». (Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка патенту до публікації).

## ДОДАТОК 2

### Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Пироговський В.Ю., Фелештинський Я.П., Племяник С.В., Милянська А.О., Снісаревський П.П., Гречана У.І. Комплексний підхід до ранньої діагностики хвороби Крона. - X Симпозіум «Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія», 13—14 вересня 2018 року, м. Коблево.
2. Пироговський В.Ю., Фелештинський Я.П., Племяник С.В., Милянська А.О., Снісаревський П.П., Гречана У.І. Використання капсульної ендоскопії для ранньої діагностики хвороби Крона. - Науково-практична конференція за міжнародною участю “Актуальні проблеми сучасної хірургії та колопроктології”, присвячена 110 – річчю з дня заснування Наукового Товариства хірургів м. Києва і Київської області, 22-23 листопада 2018 року, м.Київ.
3. Пироговський В.Ю., Племяник С.В., Снісаревський П.П., Милянська А.О., Мельник Д.В. Рання діагностика запальних захворювань кишечника – Науково-практична конференція XI Український гастроентерологічний тиждень, м. Одеса, 3-4 жовтня 2019 року.
4. Пироговський В.Ю., Милянська А.О. Застосування капсульної ендоскопії для діагностики запальних захворювань кишечника – Національна науково-практична конференція з міжнародною участю запальні та функціональні захворювання кишечника, м. Київ, 21-22 листопада 2019 року.
5. Пироговський В.Ю., Милянська А.О., Мельник Д.В. Сучасні стратегії у диференційній діагностиці і методи хірургічного лікування ЗЗК – Вебінар для сімейних лікарів «Просто про складне. У фокусі – пацієнти з запальними захворюваннями кишечника та нецукровим діабетом», 29 вересня 2020 року.
6. Пироговський В.Ю., Милянська А.О., Мельник Д.В. Нові можливості капсульної ендоскопії – Науково-практична конференція з

міжнародною участю «Актуальні питання ендоскопії», м.Київ 15 жовтня 2020 року.

7. Пироговський В.Ю., Милянська А.О., Мельник Д.В. Запальні захворювання кишечника. Мультидисциплінарне вирішення проблеми – Вебінар для сімейних лікарів та гастроентерологів, 28 жовтня 2020 року.
8. Пироговський В.Ю., Милянська А.О., Капсульна ендоскопія у діагностиці шлунково-кишкового тракту - XII Міжнародний медичний форум «Іновації у медицині – здоров'я нації», с.Березівка, 25-27 травня 2021 року.
9. Пироговський В.Ю., Милянська А.О., Відеокапсульна ендоскопія у діагностиці захворювань тонкої кишки – XIV з'їзд онкологів та радіологів України, м Київ, 30 вересня – 2 жовтня 2021 року.
- 10.Фелештинський В.Ю., Пироговський В.Ю., Милянська А.О., The use of videocapsule endoscopy in the diagnosis of diseases of the gastrointestinal tract – 17<sup>th</sup> Scientific Conference, м.Дублін, Ірландія, 21-23 вересня 2022.
- 11.Фелештинський В.Ю., Пироговський В.Ю., Милянська А.О., Evaluation of the endoscopic treatment with topical prednisolone administration for intestinal strictures in Crohn's disease– 17<sup>th</sup> Scientific Conference, м.Дублін, Ірландія, 21-23 вересня 2022.