

*На правах рукописи*

**Данилов Михаил Александрович**

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ  
ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ БОЛЕЗНИ КРОНА**

3.1.9 Хирургия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

**Научный консультант:**

Академик РАН

**Хатьков Игорь Евгеньевич**

**Официальные оппоненты:**

**Гуляев Андрей Андреевич** – профессор, доктор медицинских наук, ГБУЗ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента Здравоохранения Москвы, главный научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии

**Шаповальянц Сергей Георгиевич** - профессор, доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий Научно-образовательным центром (НОЦ) «Абдоминальная хирургия и эндоскопия» и кафедрой госпитальной хирургии №2 лечебного факультета

**Костенко Николай Владимирович** – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ») по адресу: 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86, корп. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ» по адресу: 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86 и на сайте организации [www.mknc.ru](http://www.mknc.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинский наук

**Васнев Олег Сергеевич**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы**

Болезнь Крона (БК) – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта, относится к группе воспалительных заболеваний кишечника и характеризуется трансмуральным сегментарным гранулематозным воспалением стенки кишки, а также лимфаденитом [Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., 2020]. Несмотря на то, что заболевание может поражать любой отдел желудочно-кишечного тракта, самой частой локализацией является терминальный отдел подвздошной кишки (около 50% случаев) или сочетанное поражение подвздошной и ободочной кишки. За последние два десятилетия заболеваемость болезнью Крона неуклонно растет во всем мире [Cosnes J., 2021].

Из-за многообразия форм, разнообразных клинических симптомов и широкого спектра осложнений выбор наиболее оптимального лечения и определение тактики лечения крайне затруднены [Чашкова Е.Ю., 2023]. Известно, что лечение болезни Крона является прерогативой гастроэнтеролога, а необходимость в хирургическом лечении возникает в случае развившихся осложнений или отсутствия эффекта от консервативной терапии [Костенко Н.В., 2017]. Хотя пациенты с БК подвергаются хирургическому вмешательству только в случае осложнений, абсолютное большинство (95%) пациентов с БК переносят по крайней мере одну операцию в течение своей жизни [Белоусова Е.А., 2019].

На сегодняшний день в мире сформировались две стойкие тенденции: с одной стороны, это неуклонный рост заболеваемости с увеличением доли пациентов молодого возраста; с другой – это пропорциональное увеличение доли осложненных форм болезни Крона, как следствие, это приводит к неудовлетворительным результатам хирургического лечения [Gert Van Assche, 2021; Парфенов А.И., 2022]. Рост заболеваемости является достаточно очевидной тенденцией, которая зависит от влияния многих факторов окружающей среды современного общества и успехов системы скрининга. Напротив, увеличение доли осложненных форм болезни Крона – это глобальная проблема, которая требует пересмотра парадигмы основных подходов лечения заболевания [Reza Malekzadeh, 2017].

### **Степень ее разработанности**

На наш взгляд, существует ряд нерешенных проблем в особенностях хирургического лечения болезни Крона, которые не нашли в настоящее время отражения в отечественной и мировой литературе. Во-первых, стоит отметить тот факт, что пациенты по-разному реагируют на специфическое лечение, и теоретически их можно разделить на две группы: первая – это те пациенты, которые хорошо отвечают на терапию и редко подвергаются хирургическим вмешательствам; и вторая – те пациенты, которые имеют ту или иную степень резистентности к терапии, чаще имеют осложненное течение, чаще подвергаются

хирургии и, соответственно, чаще имеют тяжелый осложненный послеоперационный период [Белоусова Е.А., 2019]. Важная роль в иммунном ответе, а также в возникновении БК принадлежит главному комплексу гистосовместимости HLA, а развитие заболевания связано с изменениями на уровне генов. Проведено значительное количество исследований, связывающих БК с определенными генами HLA-системы [Silverberg M.S., 2013; Fernandez L., 2021]. Было показано, что определенные HLA-гаплотипы дают более выраженную ассоциацию с БК. В России эти исследования менее освещены и проводились с использованием серологических методов типирования. Так, развитие БК было ассоциировано с B14, DR3 и DR5, однако в литературе, как в зарубежной, так и отечественной, недостаточно данных, свидетельствующих об ассоциации определенных HLA-гаплотипов с неэффективностью терапии и рисками послеоперационных осложнений [Ставцев Д.С., 2022].

Во-вторых, не менее важным, но до сих пор нерешенным вопросом в хирургии болезни Крона является выбор оптимального объема резекции кишки. В настоящее время золотым стандартом оценки распространенности болезни Крона считается КТ-энтерография: утолщение стенки тонкой кишки является наиболее часто выявляемым признаком у пациентов с болезнью Крона [Vodily K.D., 2016]. Однако характер и распространенность поражения кишки при болезни Крона в ходе интраоперационной ревизии не всегда «соответствуют» данным КТ-энтерографии, и поэтому окончательный объем вмешательства очень часто меняется в сторону «расширения ее объема». С другой стороны, интраоперационная оценка (визуальная, а иногда и пальпаторная) не дает полного представления о распространенности воспалительного процесса, и на это вопрос может ответить только лишь патоморфолог [Линевский И.Е., 2019]. В связи с чем определение оптимальных границ резекции становится довольно сложной задачей для хирурга. В современной литературе нет данных относительно оценки специфичности КТ-энтерографии и ее корреляции с полученными данными макро- и микроскопического исследования.

В-третьих, одним из наиболее дискуссионных вопросов в комплексном лечении болезни Крона является анальгетическая терапия в послеоперационном периоде [Pari S., 2017]. Как известно, нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, диклофенак, аспирин) могут усугубить течение послеоперационного периода и спровоцировать обострение заболевания, поэтому арсенал анальгетических препаратов, используемых после операции у пациентов с болезнью Крона, резко ограничен, а применение опиоидов не рекомендовано для регулярного использования в послеоперационном периоде [Шельгин Ю.А., 2021]. В отечественных клинических

рекомендациях по диагностике и лечению болезни Крона не нашли отражения особенности анальгетической терапии пациентов в послеоперационном периоде [Головенко А.О., 2021]. Таким образом, по-прежнему существует необходимость более углубленного изучения влияния факторов внешней и внутренней среды человека и их взаимодействия при ВЗК в дальнейших исследованиях с последующим пересмотром подходов к ведению пациентов с болезнью Крона в послеоперационном периоде и разработки подходов в их реабилитации.

В-четвертых, по данным литературы последних лет, стало известно, что после хирургических вмешательств на тонкой и толстой кишке по поводу осложнений болезни Крона клинический рецидив заболевания происходит в среднем через 9–12 месяцев после операции, при этом приверженность к терапии значительной части пациентов после операции снижается [Lopes S., 2018]. Чаще всего активность процесса локализуется либо в анастомозе, либо в непосредственной близости к нему, в так называемом неотерминальном отделе подвздошной кишки [Walters T.D., 2011]. Своевременная смена или коррекция терапии теоретически может улучшить контроль над активностью заболевания и отдаленные результаты лечения. Ранее эндоскопическое исследование позволяет оценить состояние слизистой двух анастомозируемых участков кишки, а при наличии изменений – выполнить биопсию. Проведение эндоскопии через 3–4 недели после операции считается безопасным, поэтому можно считать проведенное исследование некой промежуточной точкой в оценке эффективности комплексного лечения заболевания.

В заключение хочется отметить, что в хирургическом лечении осложненных форм болезни Крона до сих пор остаются нерешенные и очень актуальные вопросы, которые формально можно разделить на три группы: дооперационные – отбор пациентов для хирургического лечения, который позволяет избежать тяжелых осложнений в последующем; интраоперационные, куда необходимо отнести наиболее важный аспект, – это выбор объема операции и возможность его оптимизации; и послеоперационные – вопросы оптимальной и эффективной анальгезии, а также совершенствование системы мониторинга оперированных пациентов. Комплексный и индивидуализированный подход в лечении осложненных форм болезни Крона позволит решить эти вопросы и улучшить качество оказываемой помощи данной группе пациентов.

#### **Цель исследования**

Улучшение результатов хирургического лечения пациентов с осложненными формами болезни Крона за счет разработки и внедрения индивидуализированного подхода.

#### **Задачи исследования**

1. Проанализировать факторы неэффективности медикаментозной терапии осложненного течения болезни Крона и сформировать группы повышенного риска.

2. Провести корреляционный анализ зависимости частоты, тяжести и характера послеоперационных осложнений от результатов типирования гена HLA I и II класса.
3. Провести сравнительный анализ специфичности данных КТ-энтерографии с интраоперационной картиной и данными патоморфологического исследования.
4. Оптимизировать хирургическую тактику лечения с учетом результатов HLA-типирования и данных КТ-энтерографии.
5. Разработать схему комбинированной анальгетической терапии в послеоперационном периоде.
6. Изучить роль эндоскопии в качестве раннего диагностического предиктора рецидива заболевания.

### **Научная новизна**

Впервые изучена взаимосвязь HLA-гаплотипов с риском послеоперационных осложнений и частотой послеоперационного рецидива БК.

Впервые проведен сравнительный анализ специфических изменений кишки при болезни Крона (КТ-энтерография, макро- и микроскопия), а также изучена их роль в выборе хирургической тактики.

Разработан способ хирургического лечения пациентов со стриктурирующей болезнью Крона (патент РФ на изобретение №2806298).

Разработана система комплексной периоперационной анальгетической терапии.

Усовершенствован алгоритм мониторинга пациентов после операции с целью ранней диагностики рецидива заболевания.

### **Практическая значимость работы**

Продемонстрированы преимущества раннего хирургического подхода в лечении стриктурирующей болезни Крона в виде снижения частоты послеоперационных хирургических осложнений, сокращения сроков пребывания пациентов в стационаре, а также снижении рисков возникновения раннего послеоперационного рецидива БК.

Оптимизирован хирургический подход в лечении стриктурирующей болезни Крона с учетом HLA-типирования и данных КТ-энтерографии.

Усовершенствован алгоритм анальгетической терапии пациентов с БК в послеоперационном периоде без использования НПВС и снижением потребности в опиоидных анальгетиках.

Стандартизован мониторинг пациентов в послеоперационном периоде с целью раннего выявления эндоскопического рецидива и проведения эффективной терапии (эндоскопическое исследование через 3 месяца, 6 месяцев и 1 год).

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Экстренная хирургия стриктурирующей болезни Крона приводит к необоснованно расширенной резекции кишечника, высокой частоте послеоперационных осложнений, увеличению доли вмешательств со стомой, раннему послеоперационному рецидиву заболевания, снижению качества жизни пациентов.

2. Оптимальной стратегией хирургического лечения стриктурирующей болезни Крона является своевременное планирование вмешательства, основываясь на данных КТ-энтерографии: утолщение стенки кишки более 8 мм и уменьшение диаметра просвета менее 2 мм.

3. HLA-типирование в ранние сроки после постановки диагноза позволяет сформировать группу пациентов повышенного риска (высокий риск осложнений и послеоперационного рецидива заболевания), которым целесообразно применять персонализированный подход.

4. Эпидуральная анестезия с пролонгированной послеоперационной анальгезией на основе ропивакаина продемонстрировала оптимальный эффект купирования и профилактики болевого синдрома без использования НПВС и со снижением потребности в опиоидных анальгетиках.

5. Ранний эндоскопический контроль (не позднее 3-х месяцев после операции) позволяет оценить состояние зоны анастомоза и слизистой кишки, своевременно выявить признаки рецидива БК и эффективно лечить проявления заболевания.

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практической деятельности отделений колопроктологии, оперативной эндоскопии и консультативно-диагностического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента Здравоохранения города Москвы». Основные положения и выводы исследования используются в материалах лекций, при проведении семинаров и научно-практических конференций для врачей г. Москвы и Российской Федерации.

Результатом внедрения является повышение качества жизни пациентов со стриктурирующей болезнью Крона, сокращение сроков их пребывания в стационаре при выполнении хирургических вмешательств и снижение риска развития рецидива заболевания.

## **Апробация материалов исследования**

Апробация материалов диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии по специальности «3.1.9. Хирургия» Государственного бюджетного учреждения

здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента Здравоохранения города Москвы» 03 ноября 2023 года.

Основные результаты и выводы, полученные в ходе проведения диссертационной работы, были доложены на Российских и международных научно-практических конференциях: XXV-м Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 9–12 апреля 2018 г.); 2-й научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход в гастроэнтерологии» (Санкт-Петербург, 7–8 сентября 2018 г.); научно-практической конференции «Хирургический практикум» (Рязань, 25–27 сентября 2019 г.); онлайн-конференции «Хирургия ВЗК в эру биологической терапии» (Москва, 20 ноября 2020 г.); вебинаре «Больной с ВЗК – когда надо оперировать?» Proctoweb (Москва, 20 апреля 2022 г.); научно-практической конференции молодых специалистов медицинских организаций ДЗМ «Актуальные вопросы неотложной медицины» (Москва, 22 апреля 2022 г.); съезде колопроктологов России 2023 (Москва, 12–14 октября 2023 г.); московском городском консилиуме больного ВЗК (Москва, 26 октября 2023 г.); научно-практической конференции «Современная колопроктология: редкие случаи и нестандартные решения» (Москва, 15 июня 2024 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 24 работы, из них 13 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 10 статей – в индексируемых информационно-аналитических ресурсах РИНЦ и Scopus.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автор данного исследования разработал план работы, принимал участие в формулировании темы, цели и задач исследования, опираясь на накопленный опыт в данной области современных исследователей, представленный в литературных источниках.

Автором проведено обследование, лечение и мониторинг 148 пациентов, включенных в исследование, с диагнозом «стриктурирующая форма болезни Крона». Автор принимал участие в составе «Кишечного консилиума» – мультидисциплинарного заседания, на котором проводилось обсуждение всех пациентов с диагнозом БК в отношении тактики дальнейшего лечения. Автором выполнены 89,1% вмешательств пациентам, включенных в исследование. Автором предложен ранний эндоскопический контроль изменений кишечника в зоне операции, методика расширенной резекции брыжейки с целью снижения частоты послеоперационного рецидива заболевания. Автор лично анализировал клинические, лабораторные и инструментальные данные исследований. Подвергал полученные данные статистическому учету и анализу.

## Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации и результаты исследования соответствуют пунктам 1, 3, 4, 6 паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия.

### Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 222 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, пять глав, заключение, выводы, практические рекомендации и приложения. Работа иллюстрирована 48 рисунками и 61 таблицей. Список литературы содержит 211 источников, из них 17 отечественных и 194 зарубежных.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Материалы и методы исследования

В исследование было включено 148 пациентов с диагнозом «болезнь Крона», осложненным формированием стриктуры терминального отдела подвздошной кишки и развитием тонкокишечной непроходимости различной степени (от бессимптомного течения до клинически значимой).

Таблица 1. Характеристика групп пациентов возрасту, ИМТ и продолжительности лечения до операции.

Показатели	Основная группа (114)		Группа сравнения (34)		p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Возраст, Me (полных лет)	31,00	24,00–41,00	33,30	29,73–36,88	>0,05
ИМТ, Me (кг/м <sup>2</sup> )	20,15	18,20–24,00	20,55	17,77–22,98	>0,05
Длительность заболевания, Me (годы)	5,00	1,12 – 10,00	3,50	1,25 – 9,50	>0,05
Длительность заболевания с момента диагностики, Me (годы)	1,00	0,30 – 5,00	1,00	0,35 – 1,88	>0,05
Срок между операциями, Me (мес.)	23,00	5,00 – 84,00	24,00	5,25 – 48,00	>0,05
Длительность терапии 5-АСК, Me (мес.)	24,00	8,00 – 56,00	12,00	2,00 – 48,00	>0,05
Длительность иммуносупрессивной терапии, Me (мес.)	10,00	4,00 – 12,00	8,55	3,83 – 13,26	>0,05
Длительность терапии ГКС, Me (мес.)	2,00	1,00 – 3,00	1,00	0,50 – 2,00	>0,05
Длительность биологической терапии, Me (годы)	1,25	0,50 – 3,00	0,35	0,15–0,55	>0,05

Средняя длительность заболевания составила 5 лет (1–10), средняя длительность заболевания от момента установки диагноза – 3 года (0,3–5) (таблица 1). Индекс массы тела (ИМТ) общей выборки пациентов составил 20,3 кг/м<sup>2</sup> (от 18,08 до 23,92).

Иммуносупрессивную терапию получали 46 пациентов (31%), средняя длительность лечения составила 9 месяцев (4–12), потеря ответа отмечалась у 6 больных (4%). Большая часть пациентов использовала азатиоприн (40 пациентов – 87%), меркаптурин – 3 (6,5%), сочетанное использование азатиоприна и меркаптурина – 3 (6,5%).

Глюкокортикостероиды (ГКС) использовались на различных этапах лечения у 64 пациентов (43,2%), средняя длительность терапии составила 2 месяцев (1–2), потеря ответа имела у 15 больных (10,1%). Использование внутривенной формы ГКС (преднизолон) имело место у половины больных, получающих гормональную терапию – 32 пациента (50%), ГКС в таблетированной форме (метилпреднизолон) использовали у 10 пациентов (15,6%), использование топических КГС (будесонид) имело место у 22 пациентов (34,4%).

Среди пациентов, отобранных для проведения исследования было 84 мужчины (56,7%) и 64 женщины (43,3%), средний возраст пациентов составил 31 год (24–41). По физическому статусу пациентов Американского общества анестезиологов (ASA) преобладающая часть пациентов была ASA I-II – 119 пациентов (80,4%) (рисунок 2.2). По тяжести заболевания: легкая – 15 пациентов (10,1%), средней тяжести – 23 пациента (15,5%), тяжелой – 65 пациентов (43,9%).

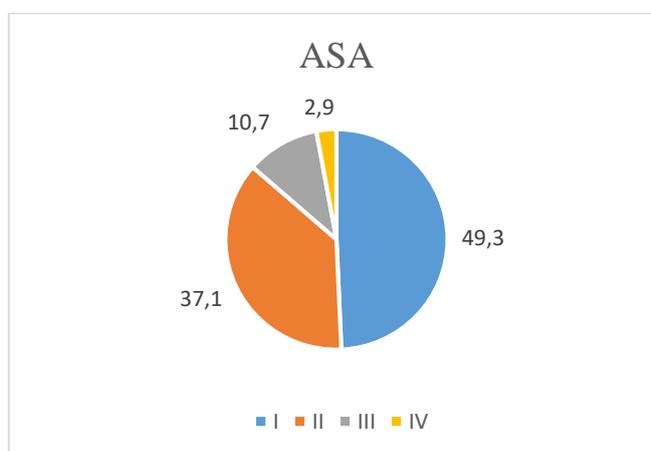


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от физического статуса Американского общества анестезиологов (ASA).

Большая часть пациентов имела высокую активность заболевания – 56 пациентов (37,8%), умеренную – 20 пациентов (13,5%), низкую – 60 пациентов (40,5%) (рисунок 2.3). Внекишечные проявления заболевания, проявляющиеся в виде хронического рецидивирующего парапроктита и анальной трещины, отмечались у 28 пациентов (19%).



Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от активности заболевания.

По Монреальской классификации болезни Крона по локализации поражения пациенты были разделены следующим образом: изолированное поражение тонкой кишки (илеит) имел место у 102 пациентов (69%), поражение толстой кишки (колит) – у 20 пациентов (13,5%), поражение тонкой и толстой кишки (илеоколит) – у 26 пациентов (17,5%) (рисунок 3).

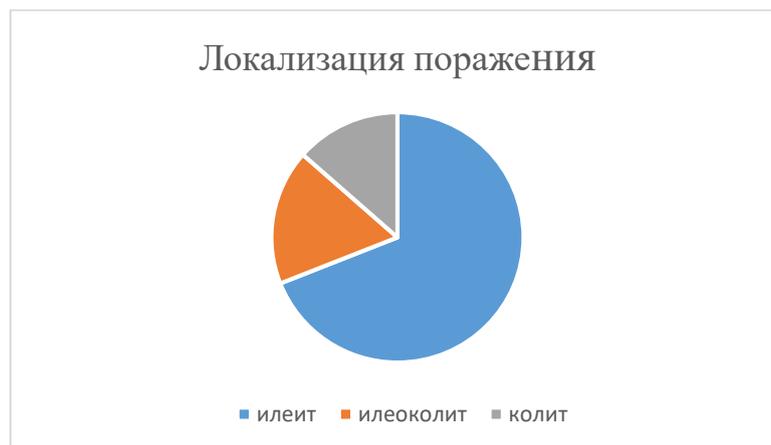


Рисунок 3. Распределение пациентов в зависимости от локализации поражения.

У большей части пациентов имел место хирургический анамнез по поводу основного заболевания, 90 пациентов (60,8%) были оперированы по поводу болезни Крона в различных объемах (чаще всего сегментарные резекции тонкой кишки). Рентгенологические признаки кишечной непроходимости (обзорная рентгенография органов брюшной полости или КТ-энтерография) имели место у 28 пациентов (25,7%). В связи с чем большая часть пациентов с рентгенологическими данными кишечной непроходимости были оперированы в срочном или экстренном порядке (94,7%).

Пациенты группы сравнения оперированы по экстренным показаниям при наличии клинической картины кишечной непроходимости, в связи с чем чаще имели рентгенологические признаки (91,1% против 20,2%,  $p > 0,05$ ). Патогномоничные изменения по данным КТ-энтерографии также имели определенную частоту распределения по

группам: инфильтративные изменения чаще встречались в группе сравнения и закономерно являлись непосредственной причиной развития клинической картины кишечной непроходимости (82,3% против 37,7%,  $p=0,026$ ); напротив, утолщение кишечной стенки по типу фиброзу чаще встречалось у пациентов основной группы (71,1% против 11,7%,  $p=0,043$ ). Своевременная диагностика фиброзных изменений кишечной стенки является показанием к плановому хирургическому лечению, поскольку эффективность лекарственной терапии при наличии зон фиброза не превышает 15%.

**HLA-типирование.** Специальным методом исследования, характерным для БК, являлся генетический анализ генов HLA, которому подвергались все пациенты основной группы (114 пациентов, 100%). Части пациентов из группы сравнения (ретроспективной группы) типирование HLA-гена проводилось в послеоперационном периоде при контрольном осмотре (18 пациентов, 53%). HLA-типирование – важный генетический метод исследования, необходимый для понимания патогенеза болезни Крона и ее прогноза. Эпигенетические изменения в ДНК пациентов с болезнью Крона могут дать важную информацию о том, как может развиваться заболевание в зависимости от взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды, а также могут способствовать эффективному скринингу пациентов с болезнью Крона и разработке новых методов лечения заболевания. Обнаруженные гены, определяющие фенотип, в отличие от генов предрасположенности к заболеванию, требуют точной фенотипической характеристики. В нашем исследовании изучались следующие аллели генов HLA I и II типов: HLA-A al1, HLA-A al2, HLA-B al1, HLA-B al2, HLA-C al1, HLA-C al2, HLA-DQB1 al1, HLA-DQB1 al2, HLA-DRB1 al1, HLA-DRB1 al2. Максимально имелось до последовательностей в аллелях HLA-DRB1 al1 и HLA-DRB1 al2, однако для простоты статистического анализа использовали не более 2-х последовательностей в каждом аллеле.

**Гистологическое исследование.** Патогномоничными морфологическими признаками болезни Крона являются: неравномерный характер поражения, гранулематозное воспаление с интерстициальным типом и интактная слизистая дистальнее пораженного участка кишки. В связи с чем целесообразно выполнять лестничную биопсию, целью которой будет оценка предполагаемых границ резекции (как минимум 5 фрагментов: дистальная, визуально неизменная часть кишки – 1 фрагмент, область поражения – 3 фрагмента с равными интервалами между местами биопсии, проксимальная, визуально неизменная часть кишки – 1 фрагмент). Оценку эндоскопической активности проводили с использованием простого индекса эндоскопической активности болезни Крона SES-CD. Первым и самым существенным эндоскопическим признаком является наличие язв и их размеры, при минимальной активности заболевания язвы могут отсутствовать, при их

наличии необходимо учитывать их количество. При распространенном язвенном поражении необходимо оценивать площадь язвенного поражения в % (менее 10%, от 10 до 30%, более 30%), а также площадь пораженной поверхности по отношению к неизменной (менее 50%, от 50 до 75%, более 50%). Так как ведущим показанием к хирургическому вмешательству является наличие непроходимости, эндоскопическая оценка степени стеноза и сопоставление с данными КТ-энтерографии является важной задачей, оценивали количество стенозов и проходимость эндоскопом. Заключительным параметром, оцениваемым при эндоскопическом исследовании, являлось число пораженных сегментов кишки.

Оценку производили путем суммирования баллов по каждому показателю, используя формулу: SES-CD = сумма всех баллов – 1,4 x (количество пораженных участков). Эндоскопическая ремиссия считалась при SES-CD менее 5 баллов, эндоскопическое обострение более 5 баллов. Преимуществом SES-CD является простота и доступность использования, однако он не отражает степень заживления слизистой, в связи с чем для мониторинга не используется.



Рисунок 4. Удаленный препарат (илеоцекальная область). Диагноз: болезнь Крона, стриктура терминального отдела подвздошной кишки. Операция – илеоцекальная резекция; 1 – терминальный отдел подвздошной кишки; 2 – слепая кишка; 3 – феномен «наползания» брыжейки в месте поражения кишки; 4 – брыжейка подвздошной кишки.

Морфологическое исследование удаляемого препарата начинается с макроскопического описания нативного (не фиксированного) препарата с указанием: длины кишки, протяженности поражения, расстояния, на котором располагается измененный участок от границ резекции, толщины стенки кишки в области стриктуры, толщины кишки в области неизменной части кишки, диаметра просвета кишки в области патологического сужения (стриктуры), диаметра просвета кишки проксимальнее стриктуры (рисунок 4).

Ведущим прогностическим признаком является активное воспаление в границах резекции удаленного препарата, в связи с чем изучение границ резекции при болезни Крона является очень важным диагностическим критерием, определяющим адекватность хирургического вмешательства. Патоморфологическое исследование границ резекции проводилось с учетом следующих критериев: деформация архитектоники, активность воспаления, наличия гранулем, изъязвлений, эрозий, фиброза, гиперплазии нейронов и метаплазия клеток Панета. Воспаление хотя бы в одном из краев резецируемой кишки расценивали как положительный край резекции (рисунок 5).

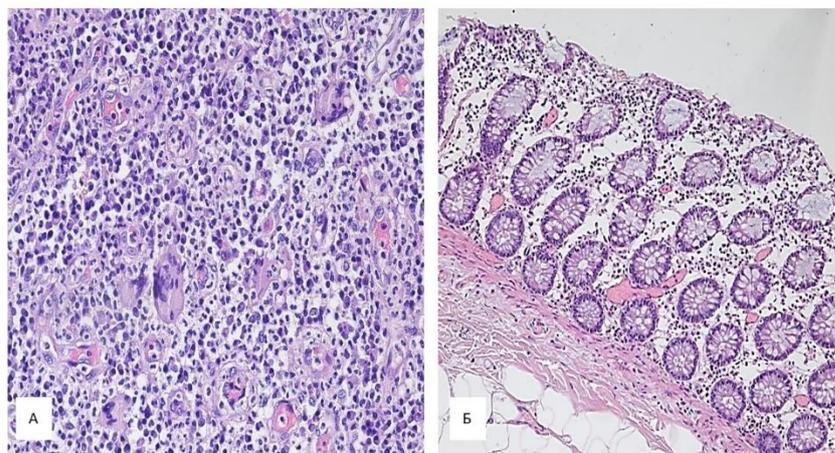


Рисунок 5. Гистологическое строение краев резекции: А – положительный край; Б – негативный край. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. x200 (А), x100 (Б).

**Эндоскопический мониторинг.** Для эффективного лечения в послеоперационном периоде всем пациентам в сроки через 3 и 6 месяцев после операции выполняли эндоскопическое исследование. Основной задачей эндоскопического мониторинга являлась ранняя диагностика проявлений заболевания и своевременная коррекция лекарственного лечения. Для эндоскопической оценки состояния слизистой использовали шкалу оценки эндоскопической активности болезни Крона Rutgeerts (приложение Г), которая считается «золотым стандартом» прогноза послеоперационного рецидива. При отсутствии эндоскопических признаков воспаления (i0) или наличии менее 5 афтозных язв (i1) состояние оценивали как эндоскопическую ремиссию. i3 и i4 в этой шкале являются подтвержденными пороговыми значениями для прогнозирования клинического рецидива заболевания. В модифицированной шкале Rutgeerts присутствует уточнение по степени i2, которое включает повреждения, ограниченные тонко-толстокишечным анастомозом (i2a), или умеренные поражения участка подвздошной кишки вблизи тонко-толстокишечного анастомоза. В связи с чем мы рекомендуем выполнять лестничную биопсию, аналогичную при диагностической биопсии: 1 фрагмент дистальнее анастомоза, 2 фрагмента из области анастомоза и 1 фрагмент проксимальнее анастомоза. При наличии изменений более i2

состояние расценивали как эндоскопический рецидив, менее i2 – эндоскопическая ремиссия.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения StatTech v.2.8.8 (Разработчик – ООО «Статтех», Россия), IBM SPSS Statistics 26 (разработчик – IBM Corporation, США).

## **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ СО СТРИКТУРИРУЮЩЕЙ БОЛЕЗНЬЮ КРОНА**

Принятие решения относительно тактики лечения каждого пациента осуществлялось мультидисциплинарной командой, в которую входят колопроктолог, гастроэнтеролог и рентгенолог, в определенных случаях, когда этого требовала ситуация и клиническое течение пациента, – команда специалистов дополнялась эндоскопическим хирургом, нутрициологом, патоморфологом и так далее. При неэффективности медикаментозной терапии (кортикостероиды, анти-ФНО) и наличии стриктуры по данным КТ-энтерографии принималось решение о необходимости хирургического лечения. При наличии абсцесса первым этапом выполняли дренирование, а затем в отсроченном периоде – хирургическое лечение. При продолжающемся септическом состоянии на фоне медикаментозной терапии также была показана операция. При необходимости пациента переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии для подготовки к хирургическому вмешательству (коррекция водно-электролитных расстройств и белкового дисбаланса). Из включенных в исследование пациентов, 18 пациентам требовалась интенсивная подготовка в условиях отделения реанимации (12,1%), предоперационная подготовка не превышала 36 часов, в большей части случаев – 24 часа (88,8%).

Пациентам из группы сравнения хирургические вмешательства выполнялись в период с октября 2015 года по декабрь 2020 года, в подавляющем большинстве случаев по срочным или экстренным показаниям в связи с возникновением клинической картины тонкокишечной непроходимости. Как правило, эти пациенты находились на плановой госпитализации в отделении патологии кишечника, где им проводились контрольные обследования и лекарственная терапия болезни Крона (гормональная терапия при обострении заболевания или очередное введение биологической терапии).

Пациентам основной группы, оперированных в отделении колопроктологии в период с января 2020 года по декабрь 2022 года, вмешательства в большинстве случаев выполнялись с использованием лапароскопического доступа. Возможность выполнения малоинвазивных вмешательств пациентам основной группы обусловлена отсутствием кишечной непроходимости и выраженной дилатации петель кишечника.

Мы придерживаемся концепции удаления большей площади (объема) брыжейки с измененными лимфоузлами (рисунок 6), так как это снижает риск возобновления воспалительных изменений в области анастомоза в ближайшие сроки после операции и появляется возможность оптимальной медикаментозной ремиссии.



Рисунок 6. Схема выполнения илеоцекальной резекции: 1 – стандартная илеоцекальная резекция; 2 – илеоцекальная резекция с расширенной резекцией брыжейки.

В связи с чем всем пациентам основной группы выполнялась илеоцекальная резекция с расширенной резекцией брыжейки (рисунок 7).



Рисунок 7. Илеоцекальная резекция с расширенной резекцией брыжейки: 1 – терминальный отдел подвздошной кишки; 2 – слепая кишка; 3 – брыжейка с сосудистой ножкой (a. et. v. ileo-colica); 4 – свищевое отверстие.

Пациентам, оперированным до 2020 года по срочным и экстренным показаниям, выполнялась стандартная илеоцекальная резекция с пересечением брыжейки в непосредственной близости от брыжеечного края кишки (рисунок 8). Пересечение брыжейки в непосредственной близости от кишечной стенки вызывает особые технические трудности: во-первых, воспалительная инфильтрация брыжейки затрудняет визуализацию сосудов, что удлиняет продолжительность оперативного вмешательства при прецизионной скелетизации аркадных сосудов; во-вторых, при пересечении массива измененной

брыжеечной ткани энергетическими инструментами (Enseal или Ligasure) происходит неполная коагуляция сосудистых структур, что приводит как к интраоперационным кровотечениям и необходимости конверсии, так и к отсроченным, что более опасно. Самым безопасным и эффективным способом пристеночного пересечения брыжейки является использование открытого доступа и поэтапное пересечение брыжейки на зажимах с прошиванием.

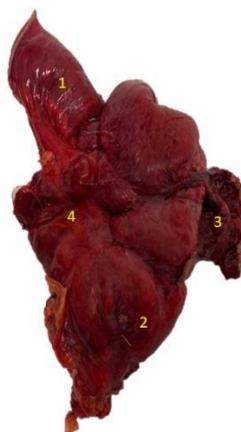


Рисунок 8. Стандартная илеоцекальная резекция с пересечением брыжейки в непосредственной близости к стенке кишки: 1 – терминальный отдел подвздошной кишки; 2 – слепая кишка; 3 – червеобразный отросток

Однако, с одной стороны, открытый доступ сам по себе приводит к увеличению интенсивности и продолжительности болевого синдрома, с другой – пересечение воспаленной и инфильтрированной брыжейки усиливает болевой синдром и отрицательно сказывается на активности перистальтики в раннем послеоперационном периоде.

При значительном утолщении брыжейки, наличии массивного инфильтрата завершали мобилизацию последней, выполняли мини-лапаротомию по средней линии живота, а пересечение сосудов и брыжейки осуществляли экстракорпоральным способом.

Пересечение подвздошной и восходящей ободочной кишки осуществлялось с помощью линейных сшивающих аппаратов 55 или 75 мм с регулируемой высотой закрытия скобок. Трехрядный шов обеспечивает максимальную герметичность степлерного шва, в связи с чем дополнительная перитонизация обеих культей рутинно не требовалась. Анастомоз формировали экстракорпорально, «бок в бок», антиперистальтический, ручной или с помощью линейного сшивающего аппарата, с ушиванием технологического отверстия. Предпочтение отдавали формированию ручного анастомоза, так как подобрать оптимальную высоту закрытия скобок крайне затруднительно ввиду частого несоответствия толщины стенки анастомозируемых участков. В ряде случаев вмешательства выполнялись при наличии кишечной непроходимости, при этом

проксимальная граница резекции проходила в пределах визуально неизменной стенки кишки (видимые проявления болезни Крона отсутствовали, однако имелось компенсаторное утолщение стенки кишки и ее дилатации). Вмешательство завершали установкой трубчатого дренажа в полость малого таза через троакар 10 мм в левой мезогастральной области. Всем пациентам с первых суток послеоперационного периода назначали парентеральное питание до появления явной перистальтики. Анальгетическая терапия проводилась путем введения анальгетика в перидуральное пространство с помощью эластометрической помпы. При отсутствии анальгетического эффекта – внутримышечное введение трамадола или морфина. Активизация пациентов осуществлялась с первых суток послеоперационного периода, удаление дренажа происходило, как правило, на 3-е сутки, выписка из стационара – шестые-седьмые сутки после операции.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Анализ факторов неэффективности медикаментозной терапии осложненного течения болезни Крона**

Основную I группу составили пациенты, которым вмешательства выполнялись в плановом порядке, то есть ни клинической, ни рентгенологической картины кишечной непроходимости у пациентов не отмечалось. Принятие решений о необходимости вмешательства базировались на данных КТ-энтерографии.

В основную группу включено 114 пациентов (таблица 2). Средний возраст составил 31 год (24–41). Средняя длительность заболевания от момента диагностики до хирургического вмешательства составила 1 год (0,3–5,0), однако средняя продолжительность симптоматического периода заболевания (от момента появления симптомов до операции) составила 5 лет (1,12–10). У 39 пациентов (34%) в анамнезе имелись вмешательства по поводу болезни Крона, средний интервал между вмешательствами составил 23 месяца (5–84).

Данные пациентов группы сравнения были получены из проспективно заполняемой базы данных, все пациенты оперированы по срочным и экстренным показаниям на основании клинико-инструментальной картины кишечной непроходимости. В связи с чем нами были проанализированы факторы неэффективности медикаментозного лечения и сформированы группы повышенного риска.

В группу сравнения (II группу) включено 34 пациента, средний возраст составил 33 года (29,73–36,88). Средняя длительность заболевания составила 3,5 года (1,25–9,5), длительность заболевания от момента установки диагноза болезнь Крона составила 1 год (3,5–1,88). У 10 пациентов (29,4%) в анамнезе имелись вмешательства на кишке по поводу

основного заболевания, средний интервал между вмешательствами составил 24 месяца (5,25–48).

По данным предоперационной КТ-энтерографии (исследование выполнялось всем без исключения пациентам группы сравнения, в сроки от 3 до 28 дней до операции): средняя толщина стенки в области стриктуры составила 10,35 мм (8,8–11,9), средний диаметр просвет в области стриктуры составил 2 мм (2–3), средняя протяженность поражения кишки составила 117,5 мм (52,5–282,5).

Таблица 2. Описательная статистика количественных переменных пациентов обеих групп.

Показатели	Основная группа (n=114)	Группа сравнения (n=34)	p
Возраст, Ме (полных лет)	31,00 (24,00 – 41,00)	33,00 (29,73 – 36,88)	0,234
ИМТ, Ме (кг/м <sup>2</sup> )	20,15 (18,20 – 24,00)	20,55 (17,77 – 22,98)	0,345
Послеоперационный койко-день, Ме (дни)	8,00 (7,00 – 10,00)	10,00 (7,00 – 13,00)	<b>0,023*</b>
Койко-день, Ме (дни)	10,00 (8,00 – 12,00)	15,00 (11,25 – 28,00)	<b>0,028*</b>
Длительность заболевания, Ме (годы)	5,00 (1,12 – 10,00)	3,50 (1,25 – 9,50)	0,065
Длительность заболевания с момента диагностики, Ме (годы)	1,00 (0,30-5,00)	1,00 (0,35 – 1,88)	0,781
Срок между операциями, Ме (мес.)	23,00 (5,00 – 84,00)	24,00 (5,25 – 48,00)	0,854
КТ – Утолщение стенки до, Ме (мм)	10,00 (8,00 – 12,00)	10,35 (8,80 – 11,90)	0,672
КТ – Сужение просвета до, Ме (мм)	3,00 (2,00 – 4,00)	2,00 (2,00 – 3,00)	0,067
Протяженность поражения кишки по данным КТ, Ме (мм)	150,00 (80,00 – 240,00)	117,50 (52,50 – 282,50)	0,089

Основным инструментальным методом подтверждения кишечной непроходимости является обзорная рентгенография органов брюшной полости. Нами был проведен анализ рентгенологических признаков кишечной непроходимости в зависимости от срочности выполнения оперативного вмешательства (таблица 3).

Таблица 3. Анализ рентгенологических признаков кишечной непроходимости в зависимости от срочности выполнения оперативного вмешательства.

Показатель	Категории	Операции по срочности выполнения		p
		Плановая	Экстренная	
Рентгенологические признаки кишечной непроходимости	Отсутствие	91 (79,8%)	4 (11,8%)	< 0,001*
	Наличие	23 (20,2%)	30 (88,2%)	

Примечание: \* различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Вероятность наличия рентгенологических признаков кишечной непроходимости в группе пациентов, подвергшихся экстренной операции, были выше в 21,76 раза по сравнению с группой пациентов с плановыми оперативными вмешательствами, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 6,826–69,374).

Абсолютно закономерным является тот факт, что наличие клиничко-инструментальной картины кишечной непроходимости является прямым показанием к срочному или экстренному хирургическому вмешательству. Мы попытались выяснить, какие предоперационные показатели влияют на выбор тактики лечения. Был проведен анализ влияния диаметра просвета кишки в области стриктуры на выбор хирургической тактики (таблица 4).

Таблица 4. Анализ влияния диаметра просвета кишки на срочность хирургического вмешательства.

Показатель	Категории	Сужение просвета до (мм)			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Операции по срочности выполнения	Плановая	4,00	3,00 – 4,00	114	< 0,001*
	Экстренная	1,50	1,00 – 2,00	34	

Исходя из полученных данных был сделан вывод, что при диаметре просвета кишки в области стриктуры менее 1,5 мм развивается клиническая картина кишечной непроходимости, в связи с чем нами обозначена нижняя граница диаметра просвета кишки в 3 мм для принятия решения о выполнении планового хирургического вмешательства.

При выполнении срочных и плановых вмешательств длина удаляемой кишки статистически различалась, в среднем при выполнении операции в срочном и экстренном порядке резецированный сегмент кишки был на 100 мм длиннее, чем при плановых вмешательствах.

Основными причинами удаления большей протяженности кишки при выполнении срочных вмешательств являются инфилтративные изменения стенки и технические сложности в оценке границы между пораженной и неизменной кишечной стенкой, а также наличие престенотического расширения. Как правило, более благоприятным завершением вмешательства является формирование первичного анастомоза, с этой целью проксимальную границу резекции намечают в области отсутствия дилатации и утолщения стенки кишки. По нашим данным, для формирования анастомоза приходилось удалять больший сегмент кишки, чем в случаях, когда операцию завершали формированием концевой стомы. Средняя разница удаляемого сегмента кишки составила  $130 \pm 25$  мм. В целях сохранения длины тонкой кишки и профилактики синдрома короткой кишки при выполнении срочных вмешательств при болезни Крона рекомендуется отдавать

предпочтение формированию концевой стомы с последующим отсроченным реконструктивным этапом (через 3 месяца).

Такие характеристики активности и распространенности поражения при БК, как толщина стенки кишки, диаметр просвета и протяженность поражения, так или иначе влияют на течение заболевания. Нами был проведен анализ КТ-семиотики в зависимости от срочности выполнения оперативного вмешательства (таблица 5).

Таблица 5. Анализ КТ-семиотики в зависимости от срочности выполнения оперативного вмешательства.

Показатели	Категории	Операции по срочности выполнения			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Утолщение стенки до (мм)	Плановая	8,0	7,0 – 2,0	114	<b>0,039*</b>
	Экстренная	10,0	11,0 – 3,0	34	
Сужение просвета до (мм)	Плановая	4,00	2,00 – 4,00	114	0,072
	Экстренная	2,00	2,00 – 3,00	34	
Протяженность поражения кишки по данным КТ (мм)	Плановая	117	53 – 283	114	<b>0,035*</b>
	Экстренная	150	80 – 240	34	

Примечание: \* различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Частота встречаемости фиброза по данным КТ-энтерографии в группе II были ниже в 3,35 раза по сравнению с основной группой, различия шансов были статистически значимыми (ОШ=0,30; 95% ДИ: 0,12–0,72). На основании полученных данных был сделан вывод, что при выполнении срочных и экстренных вмешательств кишечная непроходимость развивается не на фоне стойкого фиброза терминального отдела подвздошной кишки, процесс формирования которого может занимать несколько месяцев, а за счет активности воспалительного процесса. С другой стороны, наличие фиброза по данным КТ-энтерографии является ведущим показанием для выполнения илеоцекальной резекции в плановом (отсроченном) порядке.

Средняя протяженность поражения кишки по данным КТ-энтерографии составила 150 мм (80,0–240,0), по данным морфометрического исследования – 113,5 мм (4,50–182,50). На основании полученных данных нами сделан вывод, что планирование границ резекции с высокой уверенностью можно осуществлять на основании данных КТ-энтерографии.

Из 148 пациентов морфологически оценена активность воспаления по границам резекции у 140 пациентов, на основании данных морфологического исследования мы провели анализ наличия активного воспаления хотя бы по одной границе резекции в зависимости от срочности выполнения оперативного вмешательства (рисунок 9).

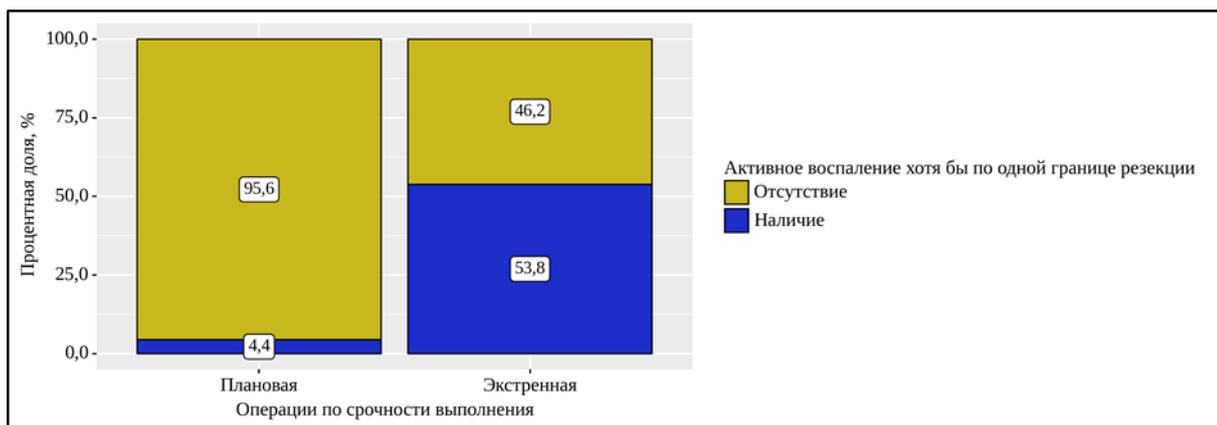


Рисунок 9. Влияние срочности хирургического вмешательства на получение активного воспаления в границах резекции.

Нами сделан вывод о том, что длина удаляемого препарата при выполнении вмешательства по срочным или экстренным показаниям не соответствует радикальности лечения болезни Крона. Риски наличия активного воспаления в группе пациентов с экстренным оперативным вмешательством были выше в 25,4 раза по сравнению с группой плановых операций, различия рисков было статистически значимыми (95% ДИ: 7,8–83,0). Несмотря на то, что при выполнении вмешательств в срочном и экстренном порядке средняя длина удаляемого препарата была больше на 100 мм, частота наличия активного воспаления в границах резекции была выше. В связи с чем можно сделать вывод о том, что наличие дилатации кишки (кишечная непроходимость) затрудняет выбор оптимального места пересечения кишки в пределах неизмененных тканей.

Нутритивная поддержка и продолжение терапии основного заболевания чаще требовались пациентам, подвергшимся экстренному оперативному вмешательству ( $p < 0,001$  и  $p = 0,007$  соответственно). Нутритивная коррекция требовалась значимо чаще пациентам, которым выполнялись экстренные вмешательства, как на дооперационном этапе, так и в послеоперационном периоде. Как правило, пациенты с болезнью Крона, осложненной кишечной непроходимостью, требуют перевода из отделения гастроэнтерологии в отделение колопроктологии, а в тяжелых случаях – в отделение реанимации для подготовки к срочному хирургическому вмешательству и коррекции водно-электролитного и белкового дисбаланса, что увеличивает расходы на лечение как на дооперационном этапе, так и в послеоперационном периоде.

Также было установлено, что продолжительность пребывания в стационаре, в том числе послеоперационный койко-день, длительность нахождения в ОАиР, длительность стояния дренажа, максимальный дебит в сутки по дренажу, продолжительность использования трансуретрального катетера были статистически значимо выше в группе пациентов, оперированных экстренно. Как правило, наличие кишечной непроходимости

является абсолютным показанием к экстренной операции, в связи с чем проведение коррекции водно-электролитных и белковых нарушений не достигает планируемого эффекта на подготовительном этапе к вмешательству (таблица 6).

Таблица 6. Анализ периоперационных показателей в зависимости от срочности выполнения оперативного вмешательства.

Показатели	Категории	Операции по срочности выполнения			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Продолжительность пребывания в стационаре (дни)	Плановая	10,0	8,0 – 12,0	114	<b>&lt;0,001*</b>
	Экстренная	15,0	11,3–28,0	34	
Продолжительность пребывания в стационаре после операции (дни)	Плановая	8,0	7,0 – 10,0	114	<b>0,018*</b>
	Экстренная	10,0	7,0 – 13,0	34	
Объем гемотрансфузии (мл)	Плановая	434±166	169 – 698	4	0,365
	Экстренная	621±353	183–1059	5	
	Экстренная	3,0	2,0 – 4,0	34	
Длительность нахождения в ОАиР (часы)	Плановая	5,0	3,0 – 18,0	114	<b>0,011*</b>
	Экстренная	19,0	4,0 – 55,5	34	
Продолжительность антибактериальной терапии (дни)	Плановая	4,0	3,0 – 5,0	114	0,095
	Экстренная	5,0	4,0 – 6,0	34	
Длительность дренирования брюшной полости (дни)	Плановая	3,0	3,0 – 4,0	114	<b>0,047*</b>
	Экстренная	4,0	3,0 – 5,0	34	
Максимальный дебит в сутки по дренажу (мл)	Плановая	150	100 – 200	114	<b>0,013*</b>
	Экстренная	200	113 – 288	34	
Трансуретральный катетер (дни)	Плановая	1,0	1,0 – 2,0	114	<b>&lt;0,001*</b>
	Экстренная	2,5	1,0 – 3,8	34	
Стул (сутки)	Плановая	3,0	2,0 – 4,0	114	0,974

Примечание: \*различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Послеоперационные хирургические осложнения статистически значимо чаще были диагностированы у пациентов, оперированных в срочном и экстренном порядке (p=0,013). Высокая частота осложнений в послеоперационном периоде у пациентов, оперируемых в экстренных условиях, это закономерное явление, которое обусловлено транслокацией патогенной микрофлоры и контаминацией раневых поверхностей. Факторами риска у данной категории пациентов являются водно-электролитные и белковые расстройства, возникающие на фоне кишечной непроходимости. Как следствие, заживление раны вторичным натяжением (рисунок 4.8) статистически значимо чаще регистрировалось у пациентов из группы сравнения (p<0,001). Риски гнойно-септических раневых осложнений в группе II были выше в 11,21 раз по сравнению с группой плановой операции, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 3,77–33,37).

Нами была предложена оценка неэффективности консервативной терапии и риск хирургического лечения путем анализа факторов, которые имели значимое различие в

сравниваемых группах. К ним мы отнесли нутритивную недостаточность, требующей коррекции, а именно снижение уровня общего белка ниже 47 г/л ( $p<0,001$ ); снижение уровня альбумина ниже 23 г/л ( $p<0,001$ ); протяженность поражения кишки по данным КТ-энтерографии более 270 мм ( $p=0,002$ ); утолщение стенки кишки по данным КТ-энтерографии в области стриктуры более 8 мм ( $p=0,0001$ ); уменьшение диаметра просвета кишки в области стриктуры менее 3 мм ( $p=0,023$ ); наличие фиброза по данным КТ-энтерографии ( $p=0,005$ ); инфильтративно-воспалительный тип поражения кишки ( $p=0,044$ ); наличие межкишечных и наружных кишечных свищей ( $p=0,00003$ ) и наличие клостридиальной инфекции ( $p<0,001$ ). Наличие каждого фактора риска оценивается в 1 балл (всего 9), при сумме баллов  $\geq 4$  риск является повышенным и необходимо рассматривать вопрос о хирургическом лечении.

### Послеоперационные осложнения и их предикторы

Факторы риска послеоперационных осложнений условно можно разделить на предоперационные (нутритивная недостаточность, анемия), интраоперационные (кровопотеря, непреднамеренная перфорация кишки) и специфические факторы, связанные непосредственно с болезнью Крона (фенотип заболевания, распространенность поражения). Для улучшения результатов хирургического лечения пациентов с болезнью Крона нами были проанализированы послеоперационные осложнения и их причины.

У 12 пациентов (10,5%) основной группы в послеоперационном периоде были диагностированы следующие осложнения по классификации Clavien-Dindo: осложнения I имели место у 5 пациентов, II – у 2, IIIa – у 2, IIIb – у 3. Среди пациентов группы сравнения осложнения выявлены у 13 больных (38,2%), осложнения I имели место у 2 пациентов, II – у 3 пациентов, IIIa – 2, IIIb – у 4, IV – у 1, V – у 1 пациента (таблица 7).

Таблица 7. Сравнительная характеристика послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo.

	Группа I n=114	Группа II n=34	p
I	5 (4,3%)	2 (5,8%)	<b>0,013*</b>
II	2 (1,7%)	3 (8,8%)	
IIIa	2 (1,7%)	2 (5,8%)	
IIIb	3 (2,6%)	4 (11,7%)	
IV	0	1 (2,9%)	
V	0	1	

Примечание: \* различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

Риск развития хирургических осложнений в группе сравнения (II) был выше в 3,45 раза по сравнению с основной группой (I), различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,25–9,51).

Группы различались как по общему количеству послеоперационных, так и по количеству клинически значимых осложнений (Шб и более). К осложнениям II класса следует отнести: нагноение послеоперационной раны и формирование подкожного абсцесса, хирургические манипуляции при этом не проводились, однако рана активно промывалась растворами антисептиков и была назначена антибактериальная терапия согласно посевам. Из осложнений IIIа класса имели место гнойно-септический раневые осложнения, формирование абсцесса брюшной полости и малого таза. Гнойно-септические раневые осложнения чаще встречались у пациентов группы сравнения, в большинстве наблюдений требовавшие снятия швов и разведения краев раны, а также дренирования абсцесса под УЗ- и РТВ-контролем без анестезиологического пособия. Заживление вторичным натяжением значительно увеличивало сроки пребывания в стационаре, в связи с чем часть пациентов переводилась в амбулаторный режим лечения при отсутствии острофазовых маркеров (число лейкоцитов и С-реактивный белок) и наличии грануляций.

К Шб классу осложнений следует отнести: абсцесс передней брюшной стенки, жидкостное скопление брюшной полости и кровотечение из зоны анастомоза, те вмешательства, которые требовали интервенционных действий под общей анестезией. Осложнения IV (перфорация ниже-горизонтальной части двенадцатиперстной кишки) и V класса (летальный исход в следствие несостоятельности анастомоза, перитонита и септического шока) имели место только у пациентов группы сравнения.

В ходе анализа факторов, приводящих к развитию послеоперационных осложнений, обращает на себя внимание, что увеличение уровня СРБ более 105,69 мг/мл значительно увеличивает риск развития послеоперационных осложнений. Следует отметить, что корреляция лабораторных показателей рассматривается только в отношении гнойно-септических осложнений. При оценке других лабораторных данных нам не удалось установить статистически значимых различий (рисунок 10).

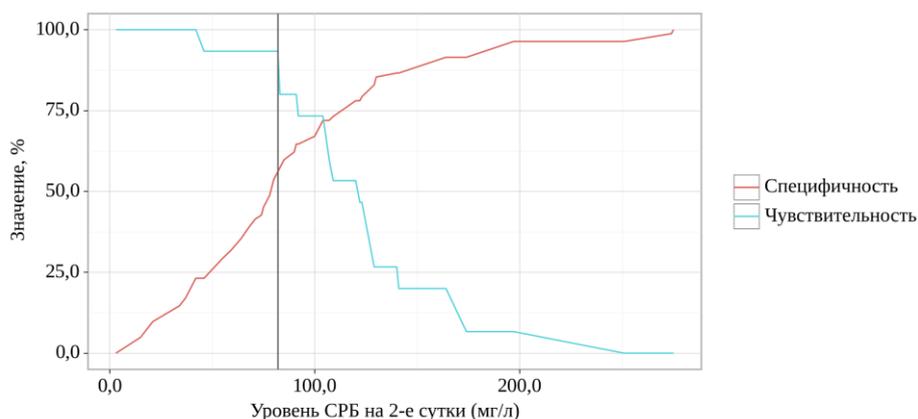


Рисунок 10. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений уровня СРБ на 2-е сутки.

Следует отметить, что применение глюкокортикостероидов в предоперационном периоде значимо увеличивало риск развития осложнений ( $p=0,015$ ), а именно гнойно-септических раневых осложнений ( $p=0,001$ ). При этом имелись различия при использовании различных форм ГКС, так, например, было выявлено, что больший вклад в структуру осложнений вносит метилпреднизолон.

Несмотря на тот факт, что при кишечной непроходимости выполнение лапароскопии затруднительно и даже опасно, в нашем исследовании использование лапароскопического доступа в группах значимо не различалось и применялось в 22,8% и 15,4% наблюдений соответственно. Также следует обратить внимание, что при поражении тонкой кишки чаще выполнялись лапароскопические вмешательства, при илеоколите – открытые ( $p=0,017$ ). Это можно объяснить анатомическими особенностями тонкой и толстой кишки (мезоперитонеальное расположение правых и левых отделов ободочной кишки, наличие мобильной брыжейки тощей и подвздошной кишки).

В ходе анализа было показано, что выполнение вмешательства по срочным и экстренным показаниям (группа сравнения) значимо повышает риск развития послеоперационных осложнений, чаще гнойно-септических, что обусловлено транслокацией микрофлоры и расстройством гомеостаза по сравнению с плановыми вмешательствами (30,8% против 11,4%,  $p=0,013$ ). Аналогичные данные были получены в случаях, когда вмешательство завершалось формированием стомы (29% против 11%,  $p=0,013$ ).

Выполнение малоинвазивных вмешательств имело значимую корреляцию в снижении риска послеоперационных осложнений (3,3% против 18,2%,  $p=0,043$ ). Риск развития осложнений при выполнении малоинвазивных вмешательств был ниже в 6,444 раза, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,155; 95% ДИ: 0,020–1,207).

Дренаж, устанавливаемый интраоперационно, не всегда выполняет свою функцию из-за секвестрации. Отграниченные жидкостные скопления в брюшной полости требуют обязательной верификации (транссудат или экссудат) путем выполнения пункции. В связи с полученными результатами, нами рекомендуется всем пациентам в послеоперационном периоде выполнять УЗИ органов брюшной полости и малого таза на 2-е и 5-е сутки, а также пункцию жидкостных скоплений с бактериологическим посевом. Из 22-х пациентов, у которых по данным УЗИ органов брюшной полости определялись отграниченные жидкостные скопления, в послеоперационном периоде имели место осложнения у 9 (40,9%). Следует отметить, что 8 пациентам (2 пациента из основной группы и 6 из группы сравнения) выполнялась пункция и дренирование жидкостных скоплений, у 6 (2 пациента

из основной группы и 4 пациента из группы сравнения) из которых осложнений выявлено не было (75%,  $p=0,03$ ). Раннее УЗИ органов брюшной полости и малого таза (1-е сутки после операции) позволяет диагностировать отграниченные скопления жидкости в брюшной полости и малом тазу, что является показанием для дренирования и профилактической мерой в отношении риска развития послеоперационных осложнений.

Следует отметить, что на риск развития послеоперационных осложнений влияют несколько групп факторов: связанных с заболеванием (прием глюкокортикоидов, предшествующие хирургические вмешательства по поводу основного заболевания, тяжесть и активность заболевания), связанных с компенсацией функций организма на дооперационном этапе (нутритивный статус, клиническая картина кишечной непроходимости, наличие гнойно-воспалительного очага инфекции), интраоперационные (инвазивность вмешательства, необходимость формирования стомы). В связи с чем нами был разработан алгоритм подготовки к операции пациентов со стриктурирующей болезнью Крона (рисунок 11).



Рисунок 11. Алгоритм подготовки пациента со стриктурирующей болезнью Крона к операции.

### **Особенности анестезиологического пособия и аналгезия в послеоперационном периоде**

Основным методом повышения эффективности и качества хирургии является программа ускоренного восстановления, характеризующаяся минимизацией наступления анестезиолого-хирургического стресса и мультимодальная аналгезия. Наиболее эффективными методами являются эпидуральная анестезия и TAP-блок (Transversus Abdominis Plane Block).

В послеоперационном периоде необходимость дополнительной анальгезии препаратами из группы опиоидов при использовании эпидуральной анестезии отсутствовала ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона). При сопоставлении болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде были выявлены существенные различия ( $p < 0,001$  во всех случаях) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). Несмотря на отсутствие необходимости использования НПВС и значительное снижение в потребности опиоидных анальгетиков в раннем послеоперационном периоде, имелось значимое уменьшение интенсивности болевого синдрома при выполнении эпидуральной анестезии. Аналогичная корреляция наблюдалась при использовании пролонгированной анальгезии с помощью эластометрической помпы ропивакаином и ТАР-блока в послеоперационном периоде, средний уровень болевого синдрома в 1-е сутки после операции не превышал 3-х баллов по ВАШ, а начиная с 3-х суток – не превышал в среднем 2-х баллов по ВАШ.

В результате совместного включения всех параметров в регрессионную модель оказалось, что пол, возраст, ИМТ, предшествующие оперативные вмешательства исключены из набора факторов, влияющих на интенсивность болевого синдрома, а реальными независимыми предикторами являются только лапароскопический доступ OR 1,5 (95% ДИ: 1,2; 1,9,  $p = 0,002$ ) и продленная эпидуральная анестезия (именно комбинация эпидурального блока и пролонгированной анестезии с помощью инфузии ропивакаина в послеоперационном периоде) OR 0,4 (95% ДИ: 0,2; 0,5,  $p = 0,001$ ).

Следует отметить, что, во-первых, независимо от срочности хирургического вмешательства и использования малоинвазивных технологий, применение эпидуральной анестезии (блока) статистически значимо снижает выраженность болевого синдрома и потребность в использовании опиоидных анальгетиков в раннем послеоперационном периоде, рекомендуется как стандартный компонент комбинированной анестезии; во-вторых, использование пролонгированной анальгезии с помощью эластометрической помпы снижает выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде (с 1-х по 5-е сутки), в-третьих, целесообразно использование ТАР-блока в тех случаях, когда выполнение эпидуральной анестезии связано с определенными рисками (гипокоагуляция, экстренные показания к операции).

### **Отдаленные результаты и предикторы рецидива**

В послеоперационном периоде всем без исключения пациентам проводилось контрольное эндоскопическое исследование через 3 и 6 месяцев, в связи с чем по данным

эндоскопического исследования диагностировали «эндоскопический» рецидив при наличии характерных изменений. «Клинический» рецидив расценивали при манифестации у пациента клинической картины (появление урчания в животе, тошноты, рвоты, болевого абдоминального синдрома, учащение стула и так далее).

Таблица 8. Анализ исходов в зависимости от активного воспаления хотя бы по одной из границ резекции.

Показатели	Категории	Активное воспаление хотя бы по одной границе резекции		p
		Отсутствие	Наличие	
Летальный исход	Отсутствие	121 (100,0%)	18 (94,7%)	0,136
	Наличие	0 (0,0)	1 (5,3%)	
Эндоскопический рецидив через 3 мес.	Отсутствие	115 (95,0%)	6 (31,6%)	< 0,001*
	Наличие	6 (5,0%)	13 (68,4%)	
Эндоскопический рецидив через 6 мес.	Отсутствие	111 (91,7)	8 (42,1)	< 0,001*
	Наличие	10 (8,3)	11 (57,9)	
Клинический рецидив	Отсутствие	113 (93,4)	4 (21,1)	< 0,001*
	Наличие	8 (6,6)	15 (78,9)	
Повторная операция	Отсутствие	120 (99,2)	18 (94,7)	0,254
	Наличие	1 (0,8)	1 (5,3)	

Примечание: \* различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Риск развития эндоскопического рецидива через 3 месяца при наличии активного воспаления были выше в 41,5 раза (95% ДИ: 11,7–147,7). Наличие клинического рецидива – это не абсолютное показание к хирургическому лечению, в связи с этим не обнаружено корреляции между развитием рецидива и повторной операцией (таблица 8).

Средняя длительность до появления клинической симптоматики после операции составила 4,95 месяца при наличии активного воспаления в границах резекции и 36 месяцев при отсутствии воспалительных изменений по данным эндоскопического исследования. Риск развития клинического рецидива при наличии активного воспаления был выше в 53,0 раза (95% ДИ: 14,2–197,4).

Нами была проведена оценка зависимости вероятности наличия клинического рецидива от длины удаленного участка кишки (рисунок 12). Полученные результаты продемонстрировали, что пороговое значение длины удаленного участка кишки в точке cut-off составило 450 мм. Наличие прогнозировалось при значении длины удаленного участка кишки выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 73,9% и 69,6% соответственно.

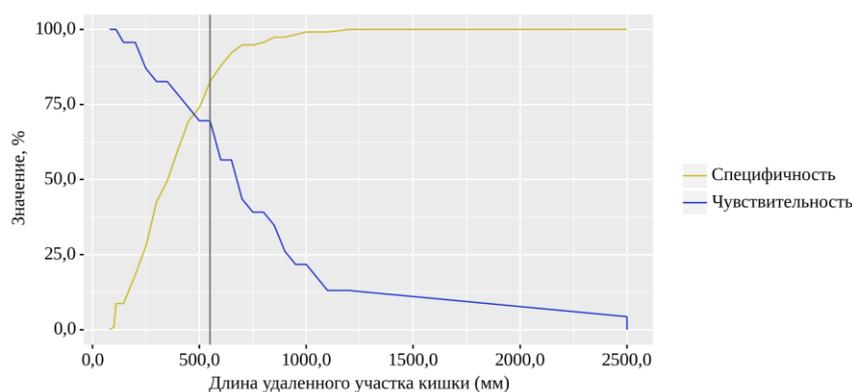


Рисунок 12. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений длины удаленного участка кишки.

Однако помимо активного воспалительного процесса в границах резекции, нами было продемонстрировано, что наличие инфильтрата повышает риск развития клинического рецидива (95% ДИ: 1,36–8,88). По нашему мнению, наличие воспалительного инфильтрата требует назначения глюкокортикостероидов и решение вопроса о хирургическом лечении в плановом порядке после их полной отмены. Наличие в раннем послеоперационном периоде осложнений является неблагоприятным фактором прогноза болезни Крона. Риск развития клинического рецидива при наличии осложнений был выше в 4,267 раза, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,517–11,997). Проведен анализ безрецидивного периода, в основной группе медиана не была достигнута, медиана безрецидивного периода в группе сравнения составила 86,27 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 26,77–95,03 мес.) (рисунок 13).

Различия безрецидивного периода, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимыми ( $p=0,005$ ). Операция, выполненная по срочным или экстренным показаниям, сочетает в себе целый ряд неблагоприятных факторов, которые в конечном счете увеличивают риск развития рецидива болезни Крона в 3,471 раза.

Полученные данные свидетельствуют о том, что 75 перцентиль срока безрецидивного периода в основной группе составил 81,00 месяц от начала наблюдения (95% ДИ: 48,10 –  $\infty$  мес.), 75 перцентиль срока безрецидивного периода в группе сравнения составил 26,77 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 14,53–78,80 мес.), а также что 25 перцентиль безрецидивного периода в основной группе не был достигнут, 25 перцентиль безрецидивного периода в группе сравнения составил 103,43 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 86,27–103,43 мес.).

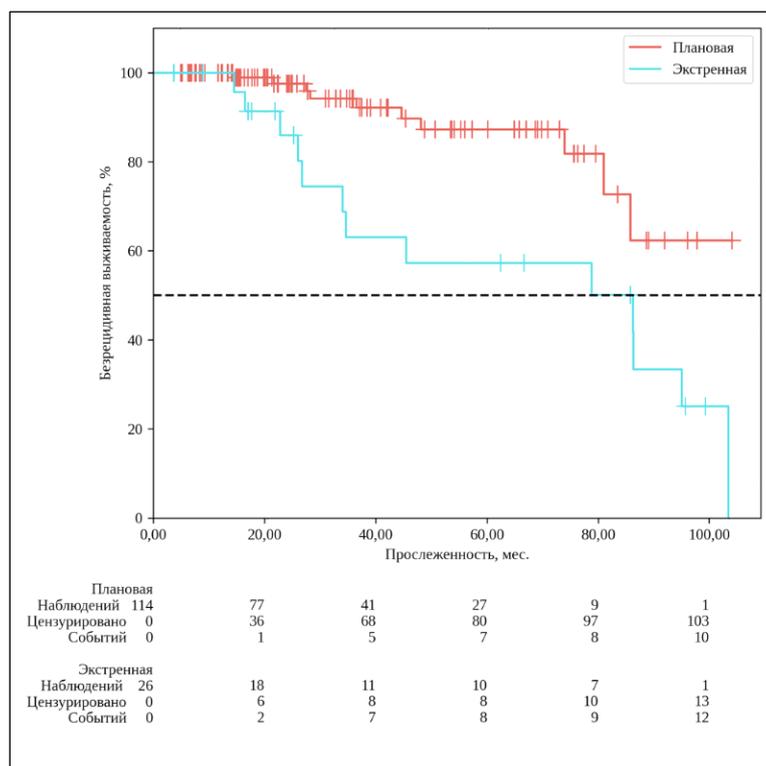


Рисунок 13. Кривая безрецидивного периода жизни в зависимости от срочности выполнения оперативного вмешательства.

### HLA-ТИПИРОВАНИЕ И ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА БОЛЕЗНИ КРОНА

HLA-типирование проведено 74 пациентам (52,8%), которым выполнено оперативное вмешательство по поводу болезни Крона, из них мужчин – 46 (62,2%), женщин – 28 (37,8%). Средний возраст пациентов составлял  $32,02 \pm 14,02$  лет, минимальный возраст – 18 лет, максимальный – 75 лет.

Были изучены следующие аллели гена HLA: HLA-A al1, HLA-A al2, HLA-B al1, HLA-B al2, HLA-C al1, HLA-C al2, HLA-DQB1 al1, HLA-DBQ1 al2, HLA-DRB1 al1 и HLA-DRB1 al2. Максимально было изучено до 9 различных аллелей (HLA-DRB1 al1 и HLA-DRB1 al2). Для простоты статистического анализа в каждом аллеле были вычленены следующие фрагменты: A\*01, A\*02, A\*03, A\*11, A\*23, A\*24, A\*25, A\*26, A\*29, A\*30, A\*31, A\*32, A\*33, A\*66, A\*68, B\*07, B\*13, B\*14, B\*15, B\*18, B\*27, B\*35, B\*37, B\*38, B\*39, B\*40, B\*41, B\*44, B\*48, B\*49, B\*51, B\*52, B\*55, B\*56, B\*57, B\*58, C\*01, C\*02, C\*03, C\*04, C\*05, C\*06, C\*07, C\*08, C\*12, C\*14, C\*15, C\*16, C\*17, C\*18, DQB1\*01, DQB1\*02, DQB1\*03, DQB1\*04, DQB1\*05, DQB1\*06, DRB1\*01, DRB1\*03, DRB1\*04, DRB1\*07, DRB1\*08, DRB1\*10, DRB1\*11, DRB1\*12, DRB1\*13, DRB1\*14, DRB1\*15 и DRB1\*16.

Было показано, что частота встречаемости различных аллелей варьирует от 34% до 0,7%. Конечными первичными точками для оценки прогноза стали развитие послеоперационных осложнений и рецидива болезни Крона в ближайшем периоде наблюдения и в отдаленные сроки.

Для проведения исследования использовалась цельная кровь пациентов, взятая из локтевой вены в одноразовую стерильную пробирку с антикоагулянтом К3-ЭДТА. ДНК выделяли с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия) и автоматизированной системы выделения ДНК QIAcube (Qiagen, Германия) в соответствии с рекомендациями производителя. Для работы использовались образцы ДНК, доведенные до концентрации 25 нг/мкл. Измерение концентрации образцов ДНК проводили флуориметрическим методом на флуориметре Qubit 4 с помощью набора Qubit dsDNA BS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Всем пациентам было выполнено HLA-типирование пяти локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQB1, HLA-DRB1 с использованием наборов Omixon и последующим секвенированием на платформе MiSeq (Illumina, США). Анализ полученных в результате секвенирования последовательностей HLA-генов проводили при помощи программного обеспечения HLA Twin™ (Omixon) базы данных IPD-IMGT/HLA.

В ходе анализа было выявлено, что **наличие гаплотипов HLA-A\*03:01:01 и HLA-A\*03:01:01G, характеризуется сниженным риском развития осложнений** (как осложненного течения самого заболевания, так и осложнений, которые могут развиваться в послеоперационном периоде). То есть у всех 18 пациентов с гаплотипами HLA-A\*03:01:01 и HLA-A\*03:01:01G в послеоперационном периоде осложнений зафиксировано не было (рисунок 14).

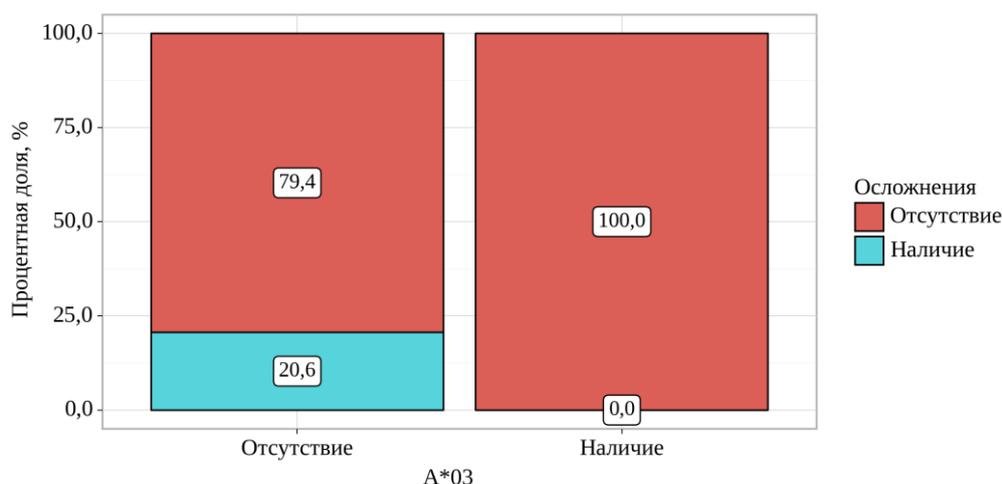


Рисунок 14. Анализ осложнений в зависимости от гаплотипа HLA-A\*03.

Риск развития эндоскопического рецидива при наличии гаплотипа HLA-C\*03 был выше в 3,303 раза по сравнению с его отсутствием, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,086–10,050). **Наличие следующих гаплотипов HLA-C\*03:04:01, HLA-C\*03:03:01G, HLA-C\*03:02:01G, HLA-C\*03:04:01G и HLA-C\*03:02:02 характеризуется повышенным риском развития раннего эндоскопического рецидива.** Следовательно, пациентам с вышеуказанными гаплотипами необходим персонализированный подход в послеоперационном мониторинге и лечении. В таблице 5.14 продемонстрирована частота встречаемости аллелей HLA-C и влияние на развитие эндоскопического рецидива через 6 месяцев.

При наличии эндоскопического рецидива и своевременно начатой терапии, клинический рецидив развивается на 100% случаев. При этом было показано, что повышенный риск развития клинического рецидива ассоциирован с другими гаплотипами. Риск развития клинического рецидива при наличии гаплотипа HLA-C\*02 был выше в 5,182 раза по сравнению с его отсутствием, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,204–22,293). Пациенты, имеющие гаплотипы HLA-C\*02:02:02G и HLA-C\*02:02:02, имеют повышенный риск развития клинического рецидива заболевания в раннем послеоперационном периоде (рисунок 15).

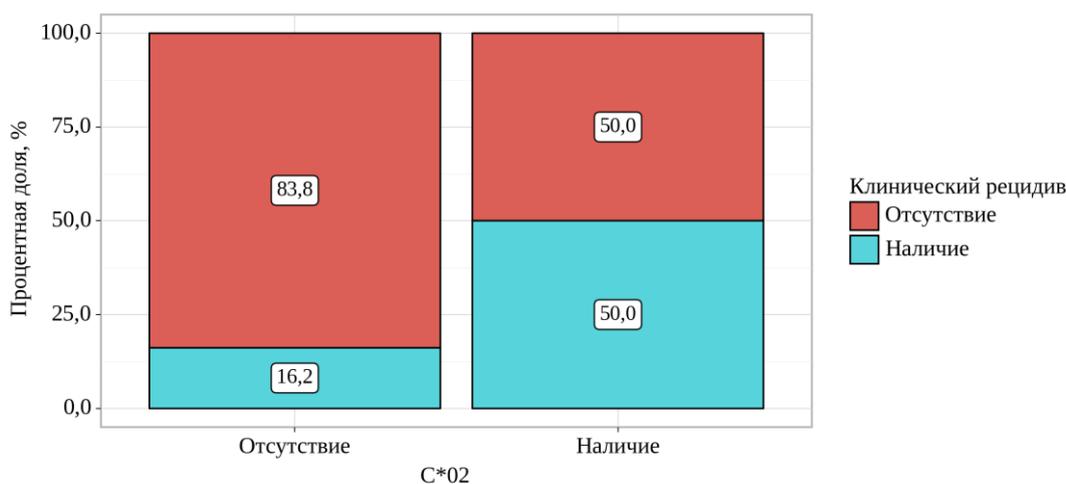


Рисунок 15. Анализ клинического рецидива в зависимости от аллелей HLA-C\*02.

Помимо этого, было продемонстрировано, что наличие гаплотипов HLA-C\*03:04:01, HLA-C\*03:03:01G, HLA-C\*03:02:01G, HLA-C\*03:04:01G и HLA-C\*03:02:02 характеризуется повышенным риском развития клинического рецидива болезни Крона. Риск развития клинического рецидива при наличии аллеля HLA-C\*03 был выше в 3,143 раза по сравнению с его отсутствием, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,110–8,898). **В 96,4% случаев наличия гаплотипов HLA-C\*12:02:02, HLA-**

**C\*12:03:01G, HLA-C\*12:03:01, HLA-C\*12:03:08 и HLA-C\*12:02:01G клинический рецидив болезни Крона не развивался.**

## **ВЫВОДЫ**

1. К факторам риска хирургии у пациентов с осложненным течением БК относятся: нутритивная недостаточность, требующая коррекции, со снижением уровня общего белка ниже 47 г/л, уровня альбумина ниже 23 г/л, протяженность поражения кишки по данным КТ-энтерографии более 270 мм, утолщение стенки кишки по данным КТ-энтерографии в области стриктуры более 8 мм, уменьшение диаметра просвета кишки в области стриктуры менее 2 мм, наличие фиброза по данным КТ-энтерографии, инфильтративно-воспалительный тип поражения кишки, наличие межкишечных и наружных кишечных свищей и наличие клостридиальной инфекции. Наличие каждого фактора риска оценивается в 1 балл (всего 9), при сумме баллов  $\geq 4$  – риск является повышенным, и необходимо рассматривать вопрос о хирургическом лечении.
2. Наличие гаплотипов HLA-A\*03:01:01, HLA-A\*03:01:01G, HLA-C\*12:02:02, HLA-C\*12:03:01G, HLA-C\*12:03:01, HLA-C\*12:03:08 и HLA-C\*12:02:01G связано с пониженным риском развития осложнений в послеоперационном периоде или их отсутствием, однако значимой взаимосвязи между наличием определенного аллеля и риском развития осложнений не выявлено. Наличие гаплотипов HLA-C\*03:04:01, HLA-C\*03:03:01G, HLA-C\*03:02:01G, HLA-C\*03:04:01G и HLA-C\*03:02:02 характеризуется повышенным риском развития раннего эндоскопического рецидива. Наличие гаплотипов HLA-C\*02:02:02G, HLA-C\*02:02:02, HLA-C\*03:04:01, HLA-C\*03:03:01G, HLA-C\*03:02:01G, HLA-C\*03:04:01G, HLA-C\*03:02:02, а также HLA-C\*12:03:01G и HLA-C\*12:02:01G связано с повышенным риском развития клинического рецидива заболевания.
3. Средняя протяженность поражения кишки по данным КТ-энтерографии составила 150 мм (80,0–240,0), по данным морфометрического исследования – 113,5 мм (4,50–182,50). Специфичность КТ-энтерографии в отношении оценки толщины стенки кишки в области стриктуры до 5 мм составила 87%, более 5 мм – 74%. Специфичность КТ-энтерографии оценки протяженности поражения кишки до 100 мм составила 91%, более 100 мм – 85%. Специфичность КТ-энтерографии в отношении фиброза составила 89%. Специфичность КТ-энтерографии в отношении инфильтрата составила 70%, в отношении межкишечных свищей – 35%.

4. На основании полученных данных всем пациентам с БК рекомендуется выполнение HLA-типирование в кратчайшие сроки после установки диагноза. При наличии аллелей HLA-C\*03:04:01, HLA-C\*03:03:01G, HLA-C\*03:02:01G, HLA-C\*03:04:01G, HLA-C\*03:02:02, HLA-C\*02:02:02G, HLA-C\*02:02:02, HLA-C\*03:04:01, HLA-C\*03:04:01G, HLA-C\*03:02:02, HLA-C\*12:03:01G и HLA-C\*12:02:01G имеется повышенный риск послеоперационного рецидива, в связи с чем данной группе пациентов требуется более тщательное обследование (КТ-энтерография и колоноилеоскопия не менее 1 раза в год). Показаниями к хирургическому лечению являются следующие изменения на КТ-энтерографии: утолщение стенки кишки более 8 мм и уменьшение диаметра просвета кишки в области стриктуры менее 2 мм, а также наличие фиброза.
5. Применение эпидуральной анестезии и продленной анальгезии в послеоперационном периоде с использованием эластометрической помпы (скорость 6 мл/ч) обеспечивает купирование болевого синдрома до минимальных значений по ВАШ (1-е сутки – 3 балла, 2-е сутки – 3 балла, 3-и сутки – 2 балла, 4-е сутки – 2 балла, 5-е сутки – 1 балл, значительно снижает потребность в опиоидах и их количество, а также необходимость использования НПВС. При наличии противопоказаний (травмы позвоночника, межпозвоночные грыжи, гипокоагуляция и т. д.) целесообразно использование ТАР-блока по завершению операции (1-е сутки – 5 баллов, 2-е сутки – 4 балла).
6. Эндоскопический контроль в ранние сроки после операции (через 3 месяца) позволяет диагностировать воспалительные изменения зоны анастомоза и ранний эндоскопический рецидив, тем самым улучшая результаты лечения (назначение, эскалация дозы, замена). По данным эндоскопии через 3 месяца после операции диагностирован рецидив БК у 19 пациентов (12,8%), через 6 месяцев – у 21 (14,1%). Следует отметить, что у 5 (26,3%) пациентов с эндоскопическим рецидивом через 3 месяца отсутствовали изменения при эндоскопическом контроле через 6 месяцев.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Течение болезни Крона имеет множество различных вариаций, успех лечения зависит от своевременности принятых решений, в связи с чем рекомендуется проводить скрининг с помощью HLA-типирования и стратифицировать пациентов на группы высокого и низкого риска осложненного течения.
2. Обязательным условием для решения вопроса о необходимости и целесообразности выполнения хирургического вмешательства является проведение КТ-энтерографии для оценки распространенности поражения.
3. При технической возможности выполнять вмешательства малоинвазивным способом, пересекать сосуды брыжейки селективно у устья с целью снижения интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде и ускоренного восстановления функции кишечника. С той же целью рекомендуется использовать КПА (контролируемой пациентом анальгезию) – эластометрической помпы с регулируемой скоростью инфузии ропивакаина.
4. При выполнении резекции пораженного участка кишки необходимо руководствоваться данными КТ-энтерографии и планировать резекцию в пределах неизменной стенки кишки, следует выполнять расширенную резекцию брыжейки с измененными лимфоузлами.
5. Необходимо в ранние сроки (1–3 месяца) проводить эндоскопический мониторинг с целью выявления эндоскопического рецидива и определения тактики дальнейшего лечения.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Данилов М.А. Непроходимость кишечника – следствие капсульной эндоскопии у пациента с болезнью Крона (клинический случай). Данилов М.А., Атрощенко А.О., Чудных С.М., Щербаков П.Л., Хатьков И.Е. Доктор.Ру. - 2016. - №1 (118). - С. 54-58.
2. Коваленко Д.Е. Малоинвазивные методы лечения геморроидальной болезни у больных воспалительными заболеваниями кишечника (обзор литературы). Коваленко Д.Е., Атрощенко А.О., Варданян А.В., Хатьков И.Е., Чудных С.М., Поздняков С.В., Данилов М.А., Саакян Г.Г., Долгопятов И.А., Абдулатипова З.М. Колопроктология. - 2018. - №3 (65). - С. 75-78.
3. Данилов М.А. VAAFT (Video-Assisted Anal Fistula Treatment) в лечении перианальных проявлений болезни Крона. Данилов М.А., Поздняков С.В., Атрощенко А.О., Николаева А.О. Московский хирургический журнал. - 2019. №1 (65). - С. 40-45.
4. Данилов М.А. Лапароскопическая илео-цекальная резекция при болезни Крона у пациентов после повторных вмешательств на брюшной полости. Данилов М.А., Леонтьев А.Б., Абдулатипова З.М., Саакян Г.Г., Стрельцов Ю.А., Долгопятов И.А., Николаева А.О. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2020. - №1: - С. 248.
5. Данилов М.А. Меры по снижению частоты периоперационных осложнений в хирургии болезни Крона. Данилов М.А., Леонтьев А.Б., Абдулатипова З.М., Байчоров А.Б., Саакян Г.Г., Стрельцов Ю.А., Долгопятов И.А., Николаева А.О. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2020. - №1: - С. 254.
6. Фадеева Н.А. Клинический случай осложненного течения болезни Крона. Фадеева Н.А., Князев О.В., Данилов М.А., Хомерики С.Г., Никольская К.А., Жулина Е.Ю., Павлов М.В., Никитин Б.С., Бордин Д.С. Эффективная фармакотерапия. - 2021. - Т. 17. - №16. - С. 62-69.
7. Хлебников Е.П. Обоснование антибиотикопрофилактики у больных при операциях с воспалительными заболеваниями толстой кишки. Хлебников Е.П., Складан Г.Е., Данилов М.А., Цвиркун В.В., Ефанов М.Г., Саакян Г.Г., Терапевтический архив. – 2022. - Том 93. – №2. Материалы 47-й конференции сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Гастроэнтерология в меняющейся реальности». 4-5 марта 2021 г., Москва. – С. 25-26.
8. Danilov M.A. Laparoscopic ileocecal resection in Crohn`s disease: experience of one institution. Baychorov A.B., Leontev A.V. J Surg. – 2021. (17). - P. 008.

9. Данилов М.А. Ранняя илеоцекальная резекция в лечении стриктурирующей болезни Крона. Данилов М.А., Леонтьев А.Б., Байчоров А.Б., Абдулатипова З.М., Саакян Г.Г., Демидова А.А. Терапевтический архив. - 2022. - Т. 94. – №2 (приложение). - С. 330-331.
10. Демидова А.А. Расширенная резекция брыжейки тонкой кишки при болезни Крона (обзор литературы). Демидова А.А., Данилов М.А., Леонтьев А.В., Абдулатипова З.М., Саакян Г.Г. Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2022. - Т. 10. - № 2. - С. 213-224.
11. Демидова А.А. Ранняя илеоцекальная резекция в лечении стриктурирующей болезни Крона. Демидова А.А., Саакян Г.Г., Данилов М.А. «Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского». – 2022. - №1. - С. 34.
12. Данилов М.А. Лапароскопическая илеоцекальная резекция в лечении болезни Крона. Опыт МКНЦ им. А.С.Логина. Данилов М.А., Леонтьев А.В., Байчоров А.Б., Абдулатипова З.М., Саакян Г.Г., Демидова А.А. Хирургическая практика. - 2022. - №4 (45). - С. 15-22.
13. Данилов М.А. Стриктуропластика или резекция? Оптимальная тактика при фиброзноотечной болезни Крона. Данилов М.А., Леонтьев А.В., Абдулатипова З.М., Демидова А.А. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2022. - №2. - С. 100-103.
14. Данилов М.А. Роль генов системы HLA в прогнозировании тяжести течения болезни Крона. Данилов М.А., Леонтьев А.В., Чегодарь А.С., Бодунова Н.А. Consilium medicum. - 2024. - Т. 26. (приложение). - С. 33-34.
15. Данилов М.А. Послеоперационный болевой синдром у пациентов с болезнью Крона. Данилов М.А., Демидова А.А. Доказательная гастроэнтерология. - 2023. - Т. 12. - № 1. - С. 37-41.
16. Данилов М.А. Хирургическое лечение болезни Крона: риск развития осложнений. Данилов М.А., Леонтьев А.В., Байчоров А.Б., Абдулатипова З.М., Саакян Г.Г., Демидова А.А. Хирургическая практика. - 2023. - №8 (1). - С. 45-52.
17. Данилов М.А. Роль генетических предикторов в прогнозировании тяжести болезни Крона. Данилов М.А., Чегодарь А.С., Бодунова Н.А., Хатьков И.Е., Быкова С.В. Клиническая медицина. Серия: Естественные и технические науки. - 2023. - №7. - С. 150-155.
18. Данилов М.А. Ранняя илеоцекальная резекция при болезни Крона. Данилов М.А., Демидова А.А., Леонтьев А.В., Цвиркун В.В. Доказательная гастроэнтерология. - 2023. - Т.12. - №3. - С. 10-17.

19. Данилов М.А. Воспаление в границах резекции как предиктор раннего эндоскопического рецидива болезни Крона. Данилов М.А., Леонтьев А.В., Карнаухов Н.С., Шишин К.В., Демидова А.А. Доказательная гастроэнтерология. - 2023. - Т.12. - №3. - С. 18-23.
20. Данилов М.А. Прогностическое значение лабораторных маркеров в выявлении послеоперационных осложнений у пациентов с болезнью Крона. Данилов М.А., Демидова А.А., Князев О.В., Каграманова А.В. Доказательная гастроэнтерология. - 2023. - Т.12. - №3. - С. 24-28.

#### **ПАТЕНТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ:**

Способ хирургического лечения пациентов со стриктурирующей формой болезни Крона / Чудных С.М., Данилов М.А., Демидова А.А., Леонтьев А. В. - Патент RU 2806298 С1, 30.10.2023.

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АПК – антигенпрезентирующие клетки
- АССА – антитела к хитобиозному олигосахариду
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- БК – болезнь Крона
- ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВКЭ – видеокапсульная эндоскопия
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДИ – доверительный интервал
- ЕССО – European Crohn's and Colitis Organisation (Европейская организация по изучению болезни Крона и язвенного колита)
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИМТ – индекс массы тела
- КРР – колоректальный рак
- КТ-энтерография – исследование кишечника с помощью компьютерной томографии

МР-энтерография – исследование кишечника с помощью магнитно-резонансной томографии

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПЭГ – полиэтиленгликоль

РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация

СП – стриктуропластика

СРБ – С-реактивный белок

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УФ-облучение – ультрафиолетовое облучение

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография

ЯК – язвенный колит

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

ACG – American College of Gastroenterology (Американская ассоциация гастроэнтерологов)

ALCA – антитела к полисахариду ламинарибиозе

AMCA – антитела к олигосахариду маннобиозе

ASCA – антитела к IgG *Saccharomyces cerevisiae*

CARD15 – ген, который кодирует белок, содержащий домен активации каспазы – caspase recruitment domain-containing protein 15.

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (шкала общего состояния больного)

ESCP – European Society of Coloproctology (Европейская ассоциация колопроктологов)

GWAS – genome-wide association study (исследование полногеномного анализа ассоциаций)

HLA – Human Leukocyte Antigens (человеческий лейкоцитарный антиген)

NICE – British National Institute for Health and Care Excellence

NOD2 – ген, расположенный на длинном плече хромосомы 16, впоследствии его название изменено на CARD15.