

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БЕРЕЗНЯК Никита Витальевич

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ КРОНА

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук,
профессор В.В. Рыбачков

Научный консультант –
доктор медицинский наук, профессор,
член-корреспондент РАН А.Л. Хохлов

Ярославль – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1. Определение, эпидемиология и классификация болезни Крона.....	9
1.2. Этиология и патогенез болезни Крона	18
1.3. Результаты консервативного и хирургического лечения пациентов с болезнью Крона.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Характеристика клинических наблюдений.....	36
2.2. Методы исследования.....	42
2.2.1. Лабораторные исследования и показатели сердечно-сосудистой системы.....	43
2.2.2. Инструментальные методы исследования.....	44
2.2.3. Интраоперационные данные.....	46
2.2.4. Гистологические исследования.....	50
2.2.5. Оценка качества жизни больных.....	50
2.2.6. Исследование состояния вегетативной нервной системы.....	53
2.2.7. Генетические маркеры болезни Крона.....	55
2.2.8. Статистический анализ данных.....	59
2.3. Заключение.....	59
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА.....	62
3.1. Клинические проявления	62
3.2. Показатели периферической крови.....	68
3.3. Показатели гемодинамики.....	71
3.4. Показатели вариационной пульсометрии.....	74
3.5. Особенности морфологических изменений.....	80
3.6. Заключение.....	85
ГЛАВА 4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ КРОНА	87
4.1. Генетические аспекты болезни Крона.....	87

4.2. Заключение.....	96
ГЛАВА 5. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА БОЛЕЗНИ КРОНА	98
5.1. Качество жизни пациентов с болезнью Крона.....	98
5.2. Возможности прогнозирования течения болезни Крона.....	106
5.3. Заключение.....	111
ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
ВЫВОДЫ.....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона — это хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неуточненной этиологии, характеризующееся трансмуральным сегментарным распространением воспалительного процесса с развитием местных и системных осложнений. Характеризуется чередованием периодов обострений и ремиссий (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017).

В современном мире общее количество больных, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, составляет около 5 млн человек (Burisch J. et al., 2015). Причем за последние 20 лет рост заболеваемости болезнью Крона опережает рост заболеваемости язвенным колитом. (Ткачев А.В с соавт., 2012). Особенно прослеживается тенденция к росту заболеваемости и распространенности заболевания в странах Северной Америки и Северной Европы (Burisch J. et al., 2013; Ponder A. et al., 2013). Однако по последним данным заболеваемость так же растет в странах Восточной Европы и Азии. (Vegh Z. et al. 2017.; Burisch J. et al., 2014). Наивысший уровень заболеваемости был зарегистрирован в Канаде (20,2 на 100000 человек) (Bernstein C.N. et al., 2006), Северной Европе (10,6 на 100000 человек в Великобритании) (Thompson N.P. et al., 1998) и Австралии (29,3 на 100000 человек) (Wilson J. H.C. et al., 2010).

Данные о заболеваемости и распространенности болезни Крона в Российской Федерации ограничены. В настоящее время по данным Государственного Научного Центра Колопроктологии заболеваемость болезнью Крона составляет 0,3 на 100000 человек, а распространенность – 3,5 на 100000 человек. По данным Дерлештер В.М. с соавт., 2018 г., в 2015 году в России число госпитализированных пациентов с болезнью Крона составило 7687 человек, из них по экстренным показаниям 30% (2375 пациентов), а летальность при тяжелых формах составила 8,5%.

По современным представлениям в возникновении болезни Крона играют роль внешние факторы среды на фоне генетической предрасположенности. (Satsangi J., 1998; Satsangi J. et al., 1997; Schmidt C. et al., 2005; Wang M.H. et al., 2013). В подтверждение генетической теории возникновения болезни Крона в 2001 г. была выявлена связь развития заболевания с вариациями гена NOD2, так же известного как CARD15. (Hugot J-P. et al., 2001; Ogura Y. et al., 2001), а затем и с вариациями гена рецептора ИЛ-23. (Duerr R.H. et al., 2006; Cho J.H. et al., 2011). Была доказана

связь мутаций в гене NOD2/CARD15 с возникновением именно терминального илеита. (Vermeire S. et al., 2002; Hampe J. et al., 2002; Cuthbert A.P. et al., 2002; Ahmad T. et al., 2002). По данным Sands B.E et al. (2010 г.), около 20-30% пациентов с болезнью Крона имеют мутацию в гене NOD2/CARD15.

Большинство пациентов с болезнью Крона переносят за свою жизнь хотя бы одну операцию на органах желудочно-кишечного тракта (Mosli M., 2014). По данным Е.А. Белоусовой (2002 г.), необходимость хирургического лечения больных с поражением подвздошной кишки возникает в 90% случаев в течение первых 10 лет заболевания. Согласно современным рекомендациям при возможности следует прибегнуть к органосохраняющим операциям, а при отсутствии таких возможностей выполнение резекции должно быть ограниченным. (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017; Strong S.A. et al., 2007).

Изложенное выше свидетельствует об актуальности проблемы, противоречивости имеющихся данных и, в определенной степени, их низкой доказательности. Имеющиеся предпосылки являются основой для проведения дальнейших исследований в данном направлении.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – улучшить результаты лечения пациентов с болезнью Крона.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Изучить частоту клинических проявлений в острой стадии болезни Крона в зависимости от локализации патологического процесса.
2. Изучить состояние вегетативной нервной системы при болезни Крона и ее влияние на течение заболевания.
3. Изучить клиническую значимость частоты полиморфизма гена CARD15/NOD2 при данной патологии.
4. Изучить ближайшие и отдаленные результаты хирургического и консервативного лечения болезни Крона.
5. Выявить критерии для прогнозирования течения болезни Крона.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Установлено, что прогрессирование болезни Крона сопровождается повышением симпатической активности. Выраженность отклонений определяется локализацией патологического процесса и более значительна при терминальном илеите.

2. Выявлено, что частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 ассоциируется с манифестацией заболевания в молодом возрасте, его тяжестью, локализацией, риском оперативного вмешательства и качеством жизни пациентов. При терминальном илеите и рецидивном течении заболевания частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 по гетерозиготному варианту достигает 66-100%. Увеличение частоты полиморфизма гена CARD15/NOD2 сопровождается повышением симпатической активности.

3. Установлено, что качество жизни пациентов улучшается при снижении частоты полиморфизма гена CARD15/NOD2. В прогнозировании течения заболевания наибольшее значение имеют возраст больных, локализация патологического процесса и частота полиморфизма гена CARD15/NOD2.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

1. Определена выраженность клинических проявлений болезни Крона в зависимости от локализации патологического процесса.

2. Выявлена клиническая значимость дискоординации вегетативной нервной системы в прогрессировании течения заболевания.

3. Установлена степень ассоциации частоты полиморфизма гена CARD15/NOD2 с течением заболевания и качеством жизни пациентов.

4. Выявлены факторы, влияющие на качество жизни пациентов в ближайшем и отдаленном периоде при болезни Крона.

5. Установлены критерии, необходимые для прогнозирования течения заболевания.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Болезнь Крона чаще всего развивается у больных работоспособного возраста. Гендерных различий не прослеживается. Выраженность клинических проявлений определяется локализацией процесса. Частота клинических проявлений снижается при поражении толстой кишки.
2. Частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 наиболее значительна при терминальном илеите, рецидивном течении заболевания и ассоциирована с повышенным риском оперативного вмешательства. Отсутствие полиморфизма гена CARD15/NOD2 при клинической манифестации патологии может ассоциироваться с поражением толстой кишки.
3. Качество жизни пациентов при болезни Крона определяется локализацией патологического процесса, характером лечебных мероприятий и ассоциируется с частотой полиморфизма гена CARD15/NOD2.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Основные положения диссертации нашли применение в практической деятельности ГАУЗ ЯО «Клиническая больница № 9» г. Ярославль.

Результаты исследования используются при проведении учебного процесса со студентами V и VI курсов лечебного факультета и клиническими ординаторами Ярославского государственного медицинского университета.

ПУБЛИКАЦИЯ И АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Основные положения диссертации доложены на II съезде хирургов Приволжского федерального округа с международным участием, (г. Нижний Новгород, 2018); заседании Ярославского областного общества хирургов (г. Ярославль, 2018); XIV Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы хирургии», посвященной памяти академика Л. В. Полуэктова (г. Омск, 2019); Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным

участием «Актуальные вопросы медицинской науки» (г. Ярославль, 2018-2019 г).

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 в журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки России.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материал изложен на 157 страницах компьютерной печати. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 11 рисунками. Список литературы включает 79 отечественных и 238 зарубежных источников.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение, эпидемиология и классификация болезни Крона

Болезнь Крона является одной из самых проблематичных патологий пищеварительной системы ввиду ее недостаточной изученности. Заболевание получило название в честь доктора Беррилла Б. Крона, который впервые описал болезнь в 1932 году вместе с коллегами: доктором Леном Гинзбургом и доктором Гордоном Д. Оппенгеймером (Парфенов А.И., 2013). Болезнь Крона относится к группе состояний, известных как воспалительные заболевания кишечника.

Болезнь Крона — это хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неуточненной этиологии, характеризующееся трансмуральным сегментарным распространением воспалительного процесса с развитием местных и системных осложнений (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017). Спецификой заболевания является чередование периодов обострений и ремиссий (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017).

Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению болезни Крона Российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника, (2009), выделяется понятие «Ранний рецидив», возникший менее чем через 3 месяца после медикаментозно достигнутой ремиссии (Белоусова Е.А., 2009).

По данным W.J. Sandborn et al., (2002), существуют клиническая, эндоскопическая и гистологическая шкалы активности заболевания. Клиническая ремиссия – отсутствие типичных симптомов.

Эндоскопическая ремиссия – отсутствие макроскопических признаков заболевания, выявленных при эндоскопическом исследовании (Reinisch W. et al., 2010). Для оценки эндоскопической активности используются следующие показатели: The Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) and Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD).

Гистологическая ремиссия выставляется исходя из оценки материала, взятого путем биопсии слизистой оболочки кишки. Colombel J.F et al., (2010), в целом, не рекомендуют оценку активности заболевания исключительно по данным эндоскопического или гистологического исследования, так как клиническая ремиссия совпадает с эндоскопической лишь у 1/5 пациентов.

Согласно Lennard-Jones J.E. et al., (1997), можно выделить несколько макро- и микроскопических критериев диагноза «болезнь Крона». К ним относятся: поражение от полости рта до анального канала, прерывистый характер поражения, трансмуральный характер поражения (язвы-трещины, абсцессы, свищи), фиброз тканей (стриктуры), лимфоидная ткань (афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления при гистологическом исследовании), муцин (нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки при гистологическом исследовании), наличие саркоидной гранулемы при гистологическом исследовании. Диагноз болезнь Крона считается достоверным при наличии 3 любых признаков или при обнаружении гранулемы в сочетании с любым другим признаком. Данные критерии по Lennard-Jones не потеряли своей актуальности по сей день (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017).

Во многих источниках сведения о болезни Крона представлены неотделимо от понятия воспалительные заболевания кишечника, в которые помимо болезни Крона входит язвенный колит. В современном мире общее количество больных, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, составляет около 5 млн человек (Burisch J. et al., 2015). Причем за последние 20 лет рост заболеваемости болезнью Крона опережает рост заболеваемости язвенным колитом (Ткачев А.В с соавт., 2012).

С середины XX века показатели заболеваемости и распространённости увеличиваются во всех странах, что по-видимому, связано с развитием диагностических возможностей в медицине.

Особенно прослеживается тенденция к росту заболеваемости и распространённости заболевания в странах Северной Америки и Северной

Европы (Burisch J. et al., 2013; Ponder A. et al., 2013). Однако по последним данным заболеваемость так же растет в странах Восточной Европы и Азии. (Vegh Z. et al. 2017.; Burisch J. et al., 2014)

Наивысший уровень заболеваемости был зарегистрирован в Канаде (20,2 на 100000 человек) (Bernstein C.N. et al., 2006), Северной Европе (10,6 на 100000 человек в Великобритании) (Thompson N.P. et al., 1998) и Австралии (29,3 на 100000 человек) (Wilson J. H.C. et al., 2010).

Распространенность в Европе была самой высокой в Италии (322 на 100000 человек) (Cottone M. et al., 2006) и Канаде (319 на 100000 человек) (Bernstein C.N. et al., 2006).

На Западе заболеваемость и распространенность болезни Крона среди воспалительных заболеваний кишечника за последние 50 лет увеличилась до 6-15/100000 и 50-200/100000 человек, соответственно (Cosnes J. et al., 2011).

Воспалительные заболевания кишечника стали чаще отмечаться в странах, в которых редко сообщалось о них ранее, к примеру, в Латинской Америке. (Yamamoto-Furusho J.K., 2017)

В Азии в последние десятилетия отмечается рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника, в том числе болезнью Крона. (Ouyang Q. et al., 2005; Thia K.T. et al., 2008; Goh K.L. et al., 2009; Wang Y.F. et al., 2010)

В Японии в 1974 году заболеваемость и распространённость составляли 0,08 и 5.8 на 100000 человек (Ishikawa M. et al., 1976), а в 1991 году уже 0,5 и 21,2 на 100000 человек соответственно (Morita N. et al., 1995).

Подобная ситуация наблюдалась и в Южной Корее, где в десятилетний период с 1990 по 2001 год заболеваемость болезнью Крона выросла больше чем в 2 раза: от 0,5 на 100000 человек до 1,3 на 100000 человек (Yang. S.K. et al., 2008). В Великобритании в 1951 году заболеваемость болезнью Крона составляла 0,7 на 100000 человек, а 1985 возросла до 6,7 на 100000 человек (Fellows I.W. et al., 1990).

В Дании в 2007 году был проведен ретроспективный анализ эпидемиологической картины воспалительных заболеваний кишечника. Выявлен рост заболеваемости и распространенности болезни Крона в период с 1962 по 2005 г. Сократилось время от появления первых симптомов до выставления диагноза болезнь Крона (Jess T. et al., 2007).

В США в 2005 году распространённость составляла 151 на 100000 человек, включая детей (Karpelman. M.D. et al., 2007). По данным С. Kaplan, (2005), распространённость болезни Крона в США варьирует от 20 до 199 на 100000 человек.

В Украине исходя из статистических данных за 2014-2015 гг. (Ю.М. Степанов с соавт., 2017), растут показатели заболеваемости и распространенности болезни Крона. В 2015 году впервые выявленных пациентов с болезнью Крона — 79 человек (темп прироста – 28,1%). (Ю.М. Степанов Ю.М. с соавт., 2017)

В Республике Беларусь в 2017 г., абсолютное количество пациентов в данной патологией с 2008 г по 2016 г увеличилось более чем в 3 раза (Горгун Ю.В., 2017).

Данные о заболеваемости и распространенности болезни Крона в Российской Федерации ограничены. В настоящее время по данным Государственного Научного Центра Колопроктологии заболеваемость болезнью Крона составляет 0,3 на 100000 человек, а распространенность – 3,5 на 100000 человек.

Впервые статистическое исследование эпидемиологии данного заболевания было сделано в 1997 году. Оно охватывало период с 1981 по 1997 гг. (Никулина И.В. с соавт., 1997). За это время в Московской области было зарегистрировано 153 больных болезнью Крона. Распространённость составляла 3,0 на 100000 человек. Аналогичное исследование было проведено в Красноярском крае в 2004 г. (Николаева Н.Н. с соавт., 2004). Согласно полученным данным распространённость болезни Крона в Красноярском крае и в Красноярске, в частности, составляла 1,2 и 1,04 на 100000 населения

соответственно. По данным С.Н. Стяжкиной с соавт., (2016), в г. Ижевск за период 2016 г. с клиническим диагнозом болезни Крона проходили лечение 16 пациентов. А уже в 2018 г. С.Н. Стяжкина с соавт. сообщают о том, что в г. Ижевск в период с 2013 по 2017 г. было пролечено 104 пациента с болезнью Крона. В Краснодарском крае, по данным В.М. Дурлештер, (2018)., количество пациентов с болезнью Крона в период с 2014 по 2016 гг. увеличилось в 3,2 раза. В Рязанской области в 2013 году было проведено исследование распространенности болезни Крона, согласно которому она составляла 4,5 на 100000 человек (Низов А.А. с соавт., 2013).

По данным Дурлештер В.М. с соавт., (2018), в 2015 году в России число госпитализированных пациентов с болезнью Крона составило 7687 человек, из них по экстренным показаниям 30% (2375 пациентов), а летальность при тяжелых формах составила 8,5%.

Болезнь Крона встречается у пациентов различного возраста. Считается, что болезнь манифестирует в возрасте от 15 до 30 лет (Abraham C. et al., 2009; Sands В.Е. et al., 2010; Burisch J. et al., 2013) или в возрасте от 20 до 40 лет (Воробьев Г.И., Халиф И.Л., 2008).

Примечательно, что по некоторым данным, имеются два пика манифестации заболевания: первый - в возрасте от 20 до 40 лет, второй – от 60 до 70 лет (Увалиева А.Е. с соавт., 2018; Ananthakrishnan A.N., 2015).

Большинство авторов сообщали о том, что болезнь Крона примерно в равной степени встречается у лиц обоих полов. Данные о распространенности болезни Крона в популяции в зависимости от пола, согласно M.D. Kappelman et al., (2007), следующие: 183 на 100000 населения среди мужчин и 216 на 100000 среди женщин (Kappelman. M.D. et al. 2007; Bernstein C.N. et al., 2006).

Мало изучен вопрос о распространенности болезни Крона среди людей разной расовой принадлежности. Считается, что чаще болеют люди европеоидной расы. Однако существуют исследования, согласно которым наблюдается рост заболеваемости среди азиатов и латиноамериканцев (Hou J.K. et al., 2009).

По данным различных авторов отмечено, что заболевание часто встречалось среди евреев (Главнов П. В. с соавт., 2015, Rivas M.A. et al., 2016).

По данным C.N. Bernstein et al., (2008), подвержены риску люди, переехавшие из Азии в Европу, особенно их дети в первом поколении. Подобные данные приводит Shanahan F., (2012), согласно которым повышенному риску подвержены лица, мигрировавшие из Азии, к примеру, из Индии или Индокитая, в Европу и Северную Америку.

Следует отметить, что клиническая манифестация болезни Крона в острой стадии заболевания в большинстве случаев не позволяет своевременно поставить диагноз (Сорока Н.Ф. et al., 2018). По данным существующих исследований болезнь Крона диагностируется как острый аппендицит (Костенко Н.В., 2016), синдром раздраженного кишечника (Белюсова Е.А., 2009), ишемический колит (Левитан М.Х. с соавт., 1981), туберкулез толстой кишки (Marshak R., Linder, 1972; Левитан М.Х. с соавт., 1980), острая кишечная непроходимость (Гелесевич Е.С., 1968; Левитан М.Х. с соавт., 1980). Окончательный диагноз формируется по совокупности клинических проявлений, длительности заболевания и частоте рецидивов (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017).

В 1998 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Вене была представлена классификация болезни Крона взамен существующей на тот момент, утвержденной в Риме в 1991 г.

Согласно данной классификации учитывались три показателя: возраст начала заболевания, локализация процесса и характер течения заболевания.

Монреальский пересмотр Венской классификации в 2005 г. не изменил три основных параметра, лишь внес изменения в каждый из них. (Silverberg M.S. et al., 2005). В Таблице 1 представлено сравнение показателей Венской и Монреальской классификации.

Венская и Монреальская классификации болезни Крона

Показатель	Венская классификация, 1998 г.	Монреальская классификация, 2005 г.
Возраст постановки диагноза	A1 - моложе 40 лет A2 - старше 40 лет	A1 - моложе 16 лет A2 - от 17 до 40 лет A3 - старше 40 лет
Локализация процесса	L1 - в подвздошной кишке L2 - в толстой кишке L3 - в подвздошной и толстой кишках L4 - поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта	L1 - в подвздошной кишке L2 - в толстой кишке L3 - в подвздошной и толстой кишках L4 - изолированное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта
Характер поражения	B1 - нестенозирующий, непенетрирующий B2 - стенозирующий B3 – пенетрирующий	B1 - нестенозирующий, непенетрирующий B2 - стенозирующий B3 - пенетрирующий р - модификатор, отражающий наличие изменений в перианальной области

Отличиями в классификациях, как мы видим являются разные критерии возраста постановки диагноза.

Согласно проекту Национальных клинических рекомендаций Российской Гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона (2017), для классификации болезни Крона, следует использовать следующие показатели: локализацию процесса, распространенность поражения, характер течения, тяжесть текущего обострения, фенотипический вариант поражения, наличие внекишечных проявлений, эффект от гормональной терапии.

Вышеуказанные показатели используются для формулировки развернутого диагноза конкретному пациенту с болезнью Крона.

Для классификации болезни по локализации процесса в настоящее время используется Монреальская классификация (Van Assche G. et al., 2013;

Ивашкин В.Т. с соавт., 2017; Dignass A. et al., 2012). Болезнь разделена на терминальный илеит, колит, илеоколит с наличием или отсутствием поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и/или аноректальной зоны.

Классификация, предложенная А.И. Парфеновым (2003), подразумевает 5 типов болезни Крона: тип 1а — поражен участок тонкой кишки; тип 1б — поражение в илеоцекальной области; тип 1в — поражен участок толстой кишки; тип 2а — патологический процесс локализуется и в тонкой, и в толстой кишке; тип 2б — сочетанное поражение кишки и верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

По данным разных авторов на долю терминального илеита приходится около 30% (Sands В.Е. et al., 2010; Jess Т. et al., 2007; Кузьмина Т.Н., 2016). По данным D. Baumgart et al. (2012), болезнь Крона в форме илеита возникает примерно у 45%, в форме илеоколита — у 19%, в форме колита — у 32% и в верхнем отделе ЖКТ — у 4%.

Исходя из исследования, проведенного M.L. Annunziata et al. (2012), около 16% случаев болезни Крона сопровождаются воспалительным процессом в верхних отделах желудочно-кишечного тракта.

По данным, опубликованным в 2011 г. проф. А.Э. Дорофеевым (Донецкой Национальный Медицинский Университет им. М. Горького) изолированное поражение терминальных отделов тонкой кишки было выявлено у 17,6 % больных, признаки илеоколита выявлены у 59,3 % пациентов. Изолированные изменения толстой кишки диагностированы у 23,1% пациентов с болезнью Крона, а поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта диагностированы только у 3,3 % больных.

Перианальные проявления по данным разных авторов встречаются в 26-54% случаев заболевания (Щукина О.Б., 2008; Keighley M.R. et al., 1986; Tang L.Y. et al., 2006).

Так же выделяются внекишечные проявления болезни Крона, которые можно разделить на три группы (Ивашкин В.Т. с соавт., 2008; Маев И.В. et al., 2014; Colia R. et al., 2016):

1. Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания: артропатии (артралгии, артриты); поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия); поражение СО (афтозный стоматит); поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит).

2. Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания: ревматоидный артрит (серонегативный); анкилозирующий спондилоартрит, сакроилеит; первичный склерозирующий холангит; остеопороз, остеомалация; псориаз.

3. Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями: холелитиаз; стеатоз печени, стеатогепатит; тромбоз периферических вен, тромбоз эмболия легочной артерии; амилоидоз.

Согласно данным Vavricka S.R et al., (2011), появление и тяжесть внекишечных проявлений связана с тяжестью течения болезни Крона и локализацией процесса в толстой кишке.

Как уже было отмечено, заболевание протекает в виде чередования периодов обострения и ремиссий. Поэтому по характеру течения J. Cosnes et al. (2002), выделил: острое течение, хроническое непрерывное течение и хроническое рецидивирующее течение.

Характер течения классифицируется как острый в том случае, когда от начала заболевания прошло менее 6 месяцев. Хроническое течение разделено на непрерывное и рецидивирующее в зависимости от наличия 6-месячных периодов ремиссии на фоне консервативной терапии. Хроническое рецидивирующее с учетом частоты рецидивов разделено на часто рецидивирующие (два обострения в год и чаще) и редко рецидивирующее (одно обострение в год и реже) (Cosnes J. et al., 2002).

По фенотипическому варианту, т.е. по характеру поражения болезнь Крона в настоящее время разделяется, как и в Монреальской классификации

на нестриктурирующую и непенетрирующую, стриктурирующую (стенозирующую), пенетрирующую (свищевую).

В дополнение к каждому из вариантов или как самостоятельное проявление болезни Крона выделяют перианальные поражения, такие как свищи, анальные трещины, гнойные парапроктиты.

В настоящее время к существующим трем фенотипическим вариантам О.Б. Щукина с соавт. (2015), предложили добавить четвертый смешанный вариант, подразумевающий под собой пенетрирующую со стриктурами форму болезни Крона.

По эффективности гормональной терапии выделяется стероидорезистентность и стероидозависимость. Около трети случаев заболевания сопровождаются резистентностью или зависимостью от глюкокортикостероидов (Belousova E. et al., 2012).

1.2. Этиология и патогенез болезни Крона

По современным представлениям в возникновении болезни Крона играют роль внешние факторы среды на фоне генетической предрасположенности (Satsangi J., 1998; Satsangi J. et al., 1997; Schmidt C. et al., 2005; Wang M.H. et al., 2013).

На основании этого можно говорить, что при прежнем генотипе изменение окружающей среды повышает риск развития заболевания (Shanahan F., 2012).

К внешним факторам риска относят курение, питание, прием пероральных контрацептивов, антибиотиков, аппендэктомия, инфекции и вакцинации, гигиенические факторы, социально-экономические факторы (Fiocchi C., 2015).

По данным мета-анализа 33 исследований, проведенного в 2016 г., курение увеличивает частоту рецидивов, потребность в первой и повторных операциях. По данным этого же мета-анализа у курящих больных частота

операций и вероятность осложнений заболевания выше почти в 2 раза, чем у некурящих (То N. et al., 2016).

К гигиеническим факторам в данном контексте относятся проживание в сельской местности, большое количество членов семьи, употребление непастеризованного молока, контакт с домашними животными. Эти факторы по данным некоторых исследований снижали риск возникновения болезни Крона (Bernstein C. N. et al., 2006.; Timm S. et al., 2014.; Koloski N.A. et al., 2008).

По данным R.V. Gearry et al., (2010), повышал риск возникновения болезни Крона анамнез, отягощенный аппендэктомией, тонзилэктомией, инфекционным мононуклеозом и астмой.

Некоторые исследования указывают на высокую распространённость болезни Крона среди городского населения в сравнении с сельскими жителями (Soon I.S. et al., 2012; Klement E. et al., 2008; Loftus, E. V. Jr. et al. 2000).

По данным J.F Blanchard et al., (2001), люди в более обеспеченных семьях подвержены более высокому риску возникновения воспалительных заболеваний кишечника, в том числе болезни Крона.

По данным J. R Goodhand, et al., (2011), прием антидепрессантов снижает количество рецидивов у больных в стадии ремиссии. Однако вопрос влияния стресса на возникновение воспалительных заболеваний кишечника остается спорным. В литературе встречаются исследования, свидетельствующие об отсутствии данной корреляции (Timmer, A. et al., 2011).

По данным А.О. Головенко с соавт., (2012), факторами риска развития послеоперационного рецидива заболевания являются курение, две и более резекции кишки в анамнезе, протяженные резекции тонкой кишки в анамнезе (>50 см), перианальные поражения, пенетрирующий фенотип.

Остается открытым вопрос о влиянии генетических факторов на появление заболевания. Впервые ассоциация воспалительных заболеваний

кишечника с наследственной предрасположенностью была прослежена в 1963 г. (Kirsner J.B., Spencer J.A. 1963).

В дальнейшем было проведено немало исследований наследственной предрасположенности болезни Крона (Costello C.M. et al., 2005; Bengtson M.B. et al., 2010; Дорофеев А.Э. с соавт., 2010). По данным некоторых исследований у 10-20% пациентов в семьях есть родственники первой степени родства, так же страдающие болезнью Крона (Peeters M. et al., 1998; McGovern D.P.B. et al., 2001; Orholm M. et al., 1991)

В подтверждение генетической теории возникновения болезни Крона в 2001 г. была выявлена связь развития заболевания с вариациями гена NOD2, так же известного как CARD15 (Hugot J-P. et al., 2001; Ogura Y. et al., 2001), а затем и с вариациями гена рецептора ИЛ-23 (Duerr R.H. et al., 2006; Cho J.H. et al., 2011).

Была доказана связь мутаций в гене NOD2/CARD15 с возникновением именно терминального илеита (Vermeire S. et al., 2002; Hampe J. et al., 2002; Cuthbert A.P. et al., 2002; Ahmad T. et al., 2002). По данным Sands B.E et al., (2010), около 20-30% пациентов с болезнью Крона имеют мутацию в гене NOD2/CARD15.

Среди других возможных генетических причин возникновения заболевания наиболее значимые - это мутации в генах, регулирующих процессы аутофагии, дифференцировки лимфоцитов и распознавания бактерий (Lee Y.H. et al., 2012; Tsianos E.V. et al., 2012; Маев И.В. с соавт., 2014; Mathew C.G., 2008; Rioux J.D. et al. 2007; Lee Y.H. et al., 2012).

По данным J.C.Barrett et.al., (2008), имеют значение 32 локуса, ассоциированные с возникновением болезни Крона. Причем более поздние исследования свидетельствуют о влиянии определенных локусов на возникновение заболевания в разных периодах жизни (Imielinski M. et al., 2009; Henckaerts L. et al., 2009)

Ряд авторов указывали на роль генов аутофагии в развитии болезни Крона (Parkes M, et al. 2007; Hampe J. et al., 2007; Rioux J.D. et al., 2007). По

данным V. Deretic (2009 г.), у части пациентов с болезнью Крона имеются полиморфизмы генов аутофагии ATG16L1 и IRGM. При этом нарушаются процессы переработки продуктов распада клеток и бактерий.

Также эти полиморфизмы срывают работу клеток Панета, находящихся в криптах тощей и подвздошной кишки, влияя на их способность секретировать антибактериальные белки, в результате чего изменяется бактериальная флора кишечника (Cadwell K. et al., 2009; Menendez A. et al., 2010; Nuding S. et al., 2007)

Определенное место отводится мутациям гена NOD2/CARD15. Белок NOD2 индуцирует процессы аутофагии при непосредственном взаимодействии с продуктом гена ATG16L1 (Maev I.V., Andreev D.N., 2014; Cooney R. et al., 2010; Travassos L.H. et al., 2010).

Примечательно, что влияние генетического тестирования на возникновение болезни Крона различно в различных популяциях. Такие различия особенно показательны в популяциях Запада и Востока. Так у японцев и китайцев не определяется связь между NOD2 и генами аутофагии с возникновением заболевания (Fiorchi C., 2015). Однако полиморфизмы гена TNFSF15, кодирующего TL1A (представителя надсемейства фактора некроза опухоли) встречаются у пациентов и из Азии, и из Европы, и из Северной Америки (Yamazaki K. et al., 2007; Thiebaut R. et al., 2009; Michelsen K.S., 2009)

Генетические тесты позволяли не только проводить дифференциальную диагностику между болезнью Крона и язвенным колитом (von Stein P. et al., 2008), но и прогнозировать дальнейшее развитие заболевания (Weersma R.K. et al., 2009).

По данным Е.В. Степановой, (2009), установлена достоверная связь полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15 с болезнью Крона у пациентов, проживающих на территории Российской Федерации.

Существует точка зрения о влиянии кишечной микрофлоры на развитие заболевания. Этот вопрос на протяжении десятилетий был предметом для

обширных споров. И до сих пор существует ряд неизученным вопросов в этой области (Sartor R.B., 2011).

Одной из изучаемых бактерий была *Mycobacterium avium paratuberculosis*, о влиянии которой на возникновение болезни Крона сообщили Chiodini R.J. et al. еще в 1984 г.

В дальнейшем были опубликованы работы и подтверждающие, и опровергающие этот факт (Hermon-Taylor J. et al., 2000). Точку в этом споре поставили Selby W. et al. (2007 г.), по данным которых эта бактерия не оказывает значимого влияния на течение болезни Крона. Однако, и в настоящее время продолжается изучение роли данного микроорганизма в патогенезе болезни Крона (Das K.M. et al., 2012).

Очередным достижением в изучении влияния микрофлоры на болезнь Крона стало открытие в 1998 г. штаммов *Escherichia coli*, способных прикрепляться и внедряться в эпителий кишечника (Darfeuille-Michaud A. et al., 1998). Позднее была доказана специфичность наличия этих адгезивно-инвазивных *Escherichia coli* для терминального илеита, однако редко эти же штаммы могут обнаруживаться у здоровых и у больных язвенным колитом людей (Darfeuille-Michaud A. et al., 2004; Nickerson K.P. et al., 2012; Smith E.J. et al., 2013).

Весомым доводом того, что этот штамм кишечной палочки не влияет на возникновение и течение заболевания, является тот факт, что антибиотики, действующие на эти бактерии были неэффективны в лечении пациентов с болезнью Крона (Rolhion N. et al., 2007).

Согласно современным представлениям о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника у больных определяется иммунная реактивность, направленная на кишечную микрофлору, при наличии наследственной предрасположенности. (Ахриева Х.М. с соавт., 2017; Vilela E. et al., 2012; Burisch J. et al., 2013). Об этом свидетельствует выявление в сыворотке крови антител к антигенам кишечной микробиоты (Mow W.S. et al., 2004; Dubinsky M.C. et al., 2008).

Отправным звеном в данном случае служит иммунный антимикробный воспалительный ответ (Sartor R.B., 2008; Round J.L. et al., 2009). Ряд этих антител в настоящее время используется как биомаркеры болезни Крона (Beaven S.W. et al., 2004).

При поражении тонкой кишки постепенно развивается нарушение трофики кишки, снижается активность мембранных и цитозольных ферментов (Циммерман Я.С., 2013).

Согласно генетической теории возникновения болезни Крона, как говорилось ранее, одним из звеньев патогенеза является мутация в генах NOD2/CARD15. Этот ген кодирует белок цитозоля NOD2, который связывается с мурамилдипептидом (МПД). МПД – компонент бактериального пептидогликана стенок грамположительных и грамотрицательных бактерий. (Girardin S.E. et al., 2003; Grimes C.L. et al., 2012). При мутациях гена NOD2/CARD15 нарушается связь белка NOD2 с МДП, что вызывает патологический иммунный ответ на компоненты кишечной микрофлоры (Maev I.V. et al., 2014; Tsianos E.V. et al., 2012)

Существуют предположения, что болезнь Крона возникает в результате нарушения иммунного ответа, изменения цитокинов, вырабатываемых клетками воспалительного инфильтрата (Матвеев Ю.А., 2015; Пальцев М.А. с соавт., 2008).

Одним из основных источников цитокинов, вызывающих повреждение слизистой оболочки кишечника, являются нейтрофилы, тканевые базофилы и тучные клетки, причем их количество прямо пропорционально тяжести течения заболевания (Günther C. et al., 2013; Ливзан М.А. и соавт., 2010).

Основным звеном патогенеза воспалительных заболеваний кишечника является врожденный иммунный ответ на кишечную микрофлору (Abraham C. et al., 2011). Врожденный иммунитет опосредуется как макрофагами, так и кишечными дендритными клетками, оказывающими защитное действие и способными участвовать в воспалении (Rescigno M. et al., 2009; Bilsborough J. et al., 2004; Hart A.L. et al., 2005).

Макрофаги экспрессируют на свою поверхность моноцитарный белок CD14 и продуцируют противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ФНО- α (Rugtveit J. et al., 1994; Rugtveit J. et al., 1997). При болезни Крона увеличивается число макрофагов с CD14, продуцирующих ИЛ-23 и ФНО α , что определяет продукцию ИФН- γ Т-клетками в очаге воспаления (Kamada N. et al., 2008).

Помимо этого, на стенке моноцитов есть определенный класс рецепторов, активирующих клеточный иммунный ответ. Это так называемые толл-подобные рецепторы (TLR) (Kumar H. et al., 2009). Данные рецепторы участвуют в патогенезе болезни Крона (Abad C. et al. 2011; Hume G. E. et al., 2008). В 2013 г. было выявлено, что во время рецидива заболевания увеличивается количество моноцитов, экспрессирующих TLR 2,4,6. Причем это количество изменчиво в зависимости от тяжести течения, продолжительности заболевания и состава кишечной микрофлоры (Мамедова Л.Н., 2013).

По данным А.М. Smith et al., (2009), при болезни Крона повышается внутриклеточный распад лизосом. Результатом этого является нарушение продукции макрофагами противовоспалительных цитокинов (Smith A.M. et al., 2009). Это может приводить к пониженному вовлечению нейтрофилов, нарушению элиминации бактерий и образованию гранулем (Casanova J-L. et al., 2009).

Вторым звеном иммунной реактивности является приобретенный иммунитет, в развитии которого принимают участие В-клетки (гуморальный иммунитет) и Т-клетки (клеточный иммунитет). Существуют лекарственные препараты, запускающие процесс распада В-клеток, однако данные, подтверждающие их эффективность ограничены (Perosa F. et al., 2010; Goetz M. et al., 2007)

Что касается Т-клеток, в частности CD4+ Th-клеток, то их роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника по мнению многих авторов весьма значима (Strober W. et al., 2011; Annunziato F. et al., 2009; Cosmi

L., 2010; O'Shea J.J. et al., 2010). В нормальной кишке Т-лимфоциты собственной пластинки чувствительны к факторам, запускающим апоптоз, однако, при Болезни Крона формируется резистентность к этим факторам (Mudter J., 2003; Павленко В.В. с соавт., 2011).

При болезни Крона Th1-клетки собственной пластинки слизистой оболочки кишки усиленно продуцируют ИФН- γ и ИЛ-12 (Parronchi P. et al., 1997; Monteleone G. et al., 1997), а Th17-клетки в большем объеме продуцируют ИЛ-17 (Fujino S. et al., 2003; Annunziato F. et al., 2007). В свою очередь на активацию лимфоцитов Th17, влияет мутация генов ИЛ-23R (Duerr R.H. et al., 2006; Siakavellas S.I. et al., 2012).

По данным S. Thomas et al., (2012) и других авторов, при болезни Крона рекрутированные в собственную пластинку слизистой оболочки кишки лейкоциты продуцируют множество агрессивных факторов, приводящих к кишечному воспалению (Thomas S. et al., 2012; Mozaffari S. et al., 2014; Bamias G. et al., 2013; Lobatón T. et al., 2014).

Помимо воспаления в патогенезе болезни Крона определенное значение имеют молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (DAMPs), способные индуцировать неинфекционное, т.е. так называемое «стерильное» воспаление (Matzinger P. et al., 1994; Rubartelli A. et al., 2007; Shi Y. et al., 2003).

К таким фрагментам относятся ДНК, высвобождающиеся из ядра клетки (Farkas A.M. et al., 2007), РНК (Bernard J.J. et al., 2012; Pekow J.R. et al., 2012), белок HMGB1 (Scaffidi P. et al., 2002), S-100 молекулы (Diederichs S. et al., 2004; Marenholz I. et al., 2004), пуриновые метаболиты, к которым относятся АТФ, аденозин, мочевая кислота (Russo M.V., 2015) и другие. В диагностике болезни Крона применяется маркер активности, фекальный кальпротектин, представляющий собой комплекс S100A8/S100A9, являющийся двумя прототипами DAMP (Foell D. et al., 2009).

Ряд авторов описывают роль инфламмасом в патогенезе болезни Крона (Strowig T. et al., 2012; Elinav E. et al., 2013; Hao L.Y. et al., 2013). Это группа

белков цитозоля, ответственных за узнавание экзогенных, микробных, стрессовых и эндогенных сигналов опасности и отвечающих на эти сигналы индукцией синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18.

Таким образом, по современным представлениям болезнь Крона является комплексным заболеванием, при котором факторы окружающей среды, генетическая предрасположенность, кишечная микробиота в совокупности могут провоцировать патологический иммунный ответ, вызывающий кишечное воспаление (Конович Е.А. et al., 2013; Marcuzzi A. et al., 2013).

1.3. Результаты консервативного и хирургического лечения пациентов с болезнью Крона

Целями медикаментозной терапии являются: индукция ремиссии, поддержание ремиссии без приема глюкокортикостероидов (далее ГКС), профилактика осложнений, предупреждение операции, профилактика рецидивов после операции (Тay G.S. et al., 2003).

Лекарственные препараты, назначаемые пациентам с болезнью Крона, согласно национальным рекомендациям, 2017 г., можно разделить на:

1. Средства для индукции ремиссии: системные ГКС (преднизолон и метилпреднизолон) и топические (будесонид), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), биологические генно-инженерные препараты: моноклональные антитела к ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаба пэгол) (Paramichael K. et al., 2012) и моноклональные антитела к интегринам, селективно действующие только в желудочно-кишечном тракте (ведолизумаб), а также антибиотики и салицилаты (Steinhart A.H. et al., 2003);

2. Средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства): иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин), биологические препараты (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол и ведолизумаб) и 5-

аминосалициловая кислота и ее производные (Carter M.J. et al., 2004; Dignass A. et al., 2010).

3. Симптоматические средства: парентеральные препараты железа для коррекции анемии, препараты для коррекции белково-электролитных нарушений, средства для профилактики остеопороза (препараты кальция) и др.

Основные схемы назначения препаратов для разных форм болезни Крона представлены в национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению болезни Крона (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017).

При легкой атаке болезни Крона илеоцекальной локализации (терминальный илеит, илеоколит) в качестве терапии первой линии было рекомендовано использовать будесонид (9 мг/сут. в течение 8 недель с последующим снижением по 3 мг в неделю до полной отмены) (Benchimol E.I. et al., 2008; Но G.T. et al., 2006), обладающий меньшим количеством побочных эффектов в сравнении с другими ГКС (Bar-Meir S. et al., 1998).

Применение аminosалицилатов (в частности месалазина) в качестве препаратов первой линии при болезни Крона данной локализации не эффективно (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017; Халиф И.Л. с соавт., 2014; Hanauer S.B. et al., 2004). В случае первой атаки при достижении клинической ремиссии допустима поддерживающая терапия месалазином или сульфасалазином не менее 2 г/сут. (Sandborn W.J. et al., 2007).

При среднетяжёлой атаке для индукции ремиссии применяют системные кортикостероиды (преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг перорально) или будесонид 9 мг/сут. На выбор препарата влияет выраженность внекишечных проявлений (Халиф И.Л. с соавт., 2014). При наличии инфильтрата брюшной полости препаратами выбора являются системные ГКС в сочетании с антибиотиками (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017).

Рекомендовано раннее (одновременно с ГКС) назначение иммуносупрессоров (азатиоприн 2-2,5 мг/кг, 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг) (Pearson D.C. et al., 2000; Prefontaine E. et al., 2009), а при их непереносимости

или неэффективности – метотрексат (25 мг/нед. п/к или в/м 1 раз в неделю) (Ивашкин В.Т. et al., 2017).

Эффективность ГКС или комбинированной терапии оценивается через 2- 4 недели. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017).

При лечении болезни Крона с локализацией в толстой кишке разными авторами на протяжении многих десятилетий рекомендуется использование комбинации ГКС и аminosалицилатов (Адлер Г., 2001; Секачева М.И., 2004; Сотников В.Н., 2006).

Современные рекомендации следующие: сульфасалазин в дозе 4 г или пероральный месалазин 4-4,8 г для лечения легкой атаки болезни Крона толстой кишки. Оценка терапевтического эффекта производится через 2-4 недели (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017).

При развитии стероидорезистентности, стероидозависимости или при неэффективности иммуносупрессоров так же, как и при болезни Крона илеоцекальной области, показана терапия биологическими препаратами или хирургическое лечение (Colombel J.F. et al., 2008; Behm V.W. et al., 2009).

При сопутствующем наличии перианальных проявлений болезни Крона требуется назначение метронидазола 0,75 г/сут. и/или ципрофлоксацин 1 г/сут. (Prantera C. et al., 1996).

По мнению А.В. Каграмановой et al., (2018), для качественного лечения больных следует своевременно выявлять резистентности к терапии глюкокортикостероидами, назначать иммуносупрессорную, биологическую терапию, а при необходимости выставлять показания к оперативному лечению.

Одной из проблем медикаментозной терапии болезни Крона является возникновение резистентности к препаратам, причем не только к ГКС, но и к иммуносупрессорам (Адлер Г., 2001; Белоусова Е.А. с соавт., 1998; Лемешко З.А. с соавт., 1994; Лимарев А.М. с соавт., 1991). По данным

К.Ф. Froslie (2007 г.), гормональная зависимость при болезни Крона в течение 10 лет хотя бы раз констатируется у 30% больных.

Проведение противорецидивной терапии позволяет снизить число рецидивов до 16,3%, уменьшить тяжесть обострений и избежать повторных оперативных вмешательств (Ахмедова А. О., 2006).

Большинство пациентов с болезнью Крона переносят за свою жизнь хотя бы одну операцию на органах желудочно-кишечного тракта (Mosli M., 2014). По данным Е.А. Белоусовой, (2002), необходимость хирургического лечения больных с поражением подвздошной кишки возникает в 90% случаев в течение первых 10 лет заболевания.

Важно отметить, что манифест заболевания может имитировать клинику других острых хирургических заболеваний (Сорока Н.Ф. с соавт., 2018). В частности, нередко пациенты с болезнью Крона оперируются в экстренном порядке с подозрением на острый аппендицит (Костенко Н.В., 2016).

Как было сказано выше, часть больных отмечает появление рецидивов после резекции пораженного участка кишки, что может являться показанием к следующей операции и в конечном итоге привести к развитию синдрома «короткой кишки» (Береснев А.В. с соавт., 1990; Воробьев Г.И., 2001; Голышева С.В. с соавт., 2013; Шептулина А.Ф., 2016).

По данным О.Б. Щукиной с соавт. (2015), предикторами потребности в оперативном лечении являются расширение просвета кишки по данным МР-энтерографии (от 30 до 45 мм) и пенетрирующая со стриктурами форма болезни Крона на момент постановки диагноза.

Согласно современным рекомендациям при возможности следует прибегнуть к органосохраняющим операциям, а при отсутствии таких возможностей выполнение резекции должно быть ограниченным (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017; Strong S.A. et al., 2007).

В отечественной литературе результаты хирургического лечения болезни Крона освещены весьма скромно. Так по данным В.М. Дурлештер с соавт., (2018), в период с 2010 по 2017 г, было пролечено 33

пациента с данной патологией. Из них оперативное вмешательство перенесли 19 больных (57,6%). Было выполнено 17 плановых операций, из них в 14 случаях выполнялась резекция пораженных участков кишки, и в 3 случаях восстановление непрерывности толстой кишки. 5 операций были выполнены по экстренным показаниям. Летальный исход имел место в 1 случае и был связан с нарастающей полиорганной недостаточностью после проведенного оперативного лечения.

По данным Ю.В. Горгун с соавт., (2017), в Республике Беларусь в период с 2014 г. по 2016 г., было пролечено 146 пациентов с болезнью Крона. Осложнения встречались в 32,4 %, наиболее частые из них: стенозы и стриктуры – в 15 случаях (30,6 %), внутренние/наружные свищи – в 10 (22,2 %), кровотечения – в 8 (17,8 %), кишечная непроходимость в 5 (11,1 %), перфорация кишечника и абсцессы брюшной полости – по 3 случая (6,7 %), аденома сигмовидной кишки в 1 (2,2 %). 46 пациентов (31,7 %) подверглись оперативному лечению, в том числе 21 пациент – неоднократно (21,7 %).

По данным Ю.А. Шелыгина, (2012), показаниями к операции при болезни Крона служат острые и хронические осложнения, неэффективность консервативной терапии и задержка развития.

К острым осложнениям болезни Крона относят кровотечение из желудочно-кишечного тракта, перфорацию кишки, токсическую дилатацию ободочной кишки (Воробьев Г.И., 2016).

Хроническими осложнениями заболевания являются стриктуры, наружные или внутренние кишечные свищи, инфильтрат брюшной полости, развитие неоплазии (Pari S. et al., 2005). Больным с хроническими осложнениями болезни Крона, в отличие от острых, операции выполняются в плановом порядке (Корой. П.В., 2017).

При кишечном кровотечении операция по экстренным показаниям должна проводиться при неэффективности гемостатической терапии и гемотрансфузий (Хачатурова Э.А. с соавт., 2003). В данном случае оперативная тактика сводится к резекции пораженного участка с

формированием межкишечного анастомоза или выведением стомы, но при обязательном выполнении интраоперационной энтеро- или колоноскопии (Korzenik J.R., 2000).

По данным Bundred N.J. et al. (1985 г.), при острой перфорации тонкой кишки в свободную брюшную полость в экстренном порядке выполняется резекция пораженного участка с формированием анастомоза или кишечной стомы. Однако при наложении анастомоза рекомендуется одномоментное выведение двухствольной илеостомы (Werbin N. et al., 2003).

Токсическая дилатация – довольно редкое осложнение заболевания, проявляющееся расширением ободочной кишки до 6 см и более с явлениями интоксикации, возникающее без обструкции кишки. Операцией выбора в данном случае является субтотальная резекция ободочной кишки с выведением одноствольной илеостомы (Полунин Г.Е. с соавт., 2012; Ивашкин В.Т. с соавт., 2017).

При локализации болезни Крона в тонкой кишке около 80-90% больных нуждаются в хирургическом лечении (Воробьев Г.И. et al., 2001; Hulten F. et al., 1988).

По данным А.О. Ахметовой, (2006), болезнь Крона подвздошной кишки в 6,9% случаев сопровождается развитием осложнений, которые являются показанием к оперативному лечению.

Ведущими осложнениями являются наличие инфильтрата в правой подвздошной области (74,4%), нарушение кишечной проходимости (51,2%), появление наружных тонкокишечных свищей (23,3%). На фоне проведенной терапии в оперативном вмешательстве нуждались в 80,7% пациентов: в том числе при внутренних кишечных свищах - 48,8%, стриктурах подвздошной кишки - 39,6% и нарушении кишечной проходимости - 11,6% больных.

При формировании стриктуры в илеоцекальной зоне операцией выбора является ограниченная резекция илеоцекального угла с формированием илеоасцендоанамтомоза (Melton G.B. et al., 2008; Poggioli G. et al., 1997; Ахмедова А.О., 2006).

В случае обнаружении непротяженных стриктур тощей или подвздошной кишки (не более 10 см), при отсутствии противопоказаний, следует выполнять органосохраняющую операцию, а именно стриктуропластику (Dietz D.W. et al., 2001).

Противопоказаниями в данном случае являются инфильтрат, абсцесс брюшной полости, кровотечение или выраженное воспаление в пораженном участке (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017).

При отсутствии инфильтрата или абсцесса брюшной полости предпочтителен лапароскопический способ выполнения операций на тонкой кишке и илеоцекальной зоне (Варданын А.В. с соавт., 2011; Воробьев Г.И. с соавт., 2009). При наличии технических возможностей в настоящее время рекомендуется наложение аппаратного анастомоза «бок в бок» (Щербакова О.В., 2015; Simillis C., 2007).

Однако при наличии тяжелых клинических проявлений возникает необходимость в двух- и трехэтапном хирургическом лечении с формированием илеостомы на первом этапе. По данным А.О. Ахмедовой (2006 г.), такой алгоритм позволяет снизить послеоперационные осложнения до уровня 6-7% случаев и предотвратить летальные исходы (Ахмедова А.О., 2006).

По данным Г.И. Воробьева с соавт., (2004), многоэтапное хирургическое лечение позволяет выполнить резекцию на фоне купированного воспалительного процесса, что снижает риск осложнений оперативного лечения.

Выполнение стриктуропластики при болезни Крона толстой кишки не рекомендуется в современной литературе (Ивашкин В.Т. с соавт, 2017). При непротяженном стенозирующем поражении толстой кишки возможно выполнение эндоскопической дилатации (Tichansky D. et al., 2000). Однако выполнение резекции пораженного участка предпочтительней в связи с меньшим риском развития рецидива заболевания (Reese G.E. et al., 2007; Yamamoto T. et al., 2007).

В случае ограниченного поражения толстой кишки (менее 1/3 толстой кишки) рекомендуется ограничиться резекцией пораженного участка с наложением межкишечного анастомоза в пределах здоровых тканей или с выведением колостомы (Stocchi L. et al., 2008; Tekkis P.P. et al., 2006; Волков В.Е. с соавт., 2017; Наврузов С.Н., 2015).

По данным Ф.И. Гюльмамедова с соавт., (2012), из 315 пациентов с болезнью Крона 185 (58,7%) были подвержены оперативному лечению. У 21,5% больных операция завершилась выведением илео- или колостомы, в дальнейшем 45% стомированных больных подверглись восстановительным операциям в сроки от 4 до 26 месяцев. Осложнения в послеоперационном периоде наблюдались в 7,5%.

По данным И.А. Соловьева с соавт. (2018), при данной локализации болезни Крона (12 пациентов) оперативное вмешательство сводилось к выполнению резекции подвздошной кишки с анастомозом «бок-в-бок» (4 пациента), резекции илеоцекального отдела с формированием илеоасцендоанастомоза (2 пациента), тотальной колпроктэктомия с формированием илеостомы (2 пациента), правосторонней гемиколэктомия (1 пациент), обструктивной резекция поперечно-ободочной кишки (1 пациент), обструктивной резекция сигмовидной кишки (2 пациента).

При локализации патологического процесса в восходящей и (или) поперечной ободочной кишке показана правосторонняя гемиколэктомия или расширенная правосторонняя гемиколэктомия (Чашкова Е.Ю., 2016).

При протяженном поражении толстой кишки с тяжелыми клиническими проявлениями, операцией выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с наложением одноствольной илеостомы (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017; Воуарати R., 2015). При наличии сопутствующего поражения прямой кишки или при наличии перианальных осложнений следует выполнять колпроктэктомия с формированием концевой одноствольной илеостомы без возможности восстановления анальной дефекации (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017; Артамонов Р.Г., 2014).

В случае отсутствия тяжелых клинических проявлений и поражения аноректальной зоны, по данным G.I. Vorobiev et al., 2008, операцией выбора является колэктомия с формированием илеоректального анастомоза (Vorobiev G.I. et al., 2008; Kunovsk L., 2017).

Альтернативой этой операции является формирование илеоанального резервуарного анастомоза (ИАРА). Средняя продолжительность жизни пациентов после данной операции 10 лет (Byrne C.M. et al., 2007).

При возникновении стриктуры 12-перстной кишки и желудка эффективна баллонная дилатация или стриктуропластика (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017).

Наличие хронических анальных трещин при болезни Крона не требует оперативного лечения (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017).

При наличии свищей в перианальной зоне, без клинических проявлений хирургическое лечение не требуется, показано наблюдение и консервативная терапия. При наличии проявлений возможно выполнение фистулотомии (van Dongen L.M. et al., 1986) или дренирования свища латексными дренажами-сетонами. Так же возможно выполнение низведения слизисто-мышечного лоскута прямой кишки с пластикой внутреннего свищевого отверстия (Yamamoto T. et al., 2000).

Ректовагинальные свищи требуют оперативного лечения, под прикрытием двустольной илеостомы. (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017). По данным Kaiser A.M. (2011), в структуре причин возникновения ректовагинальных свищей на долю болезни Крона отводится 5-10%. Основной операцией является фистулопластика, причем по мнению Д.Э. Елисеева с соавт. (2015), предпочтение стоит отдавать влагалищному доступу, а при невозможности – абдоминальному.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что проблема диагностики, лечения и прогнозирования течения болезни Крона еще далека от своего окончательного решения. С одной стороны, это связано с недостаточностью клинических наблюдений, с другой – со сложностью

диагностики и отсутствием специфичных клинических проявлений, особенно в острую стадию заболевания. Изложенные данные свидетельствуют об актуальности проблемы, ее социальной значимости и необходимости дальнейших исследований в данном направлении.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинических наблюдений

Работа выполнена на базе кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России.

Основу работы составили клинические наблюдения и специально проведенные исследования у 233 больных, которые были госпитализированы в хирургическое отделение ГАУЗ ЯО «Клиническая больница № 9» с диагнозом болезнь Крона в период с 1972 по 2018 г. Следует отметить, что все пациенты были госпитализированы по экстренным показаниям.

В период с 1972 г. по 1982 г. поступили 29 (12,4%), с 1983 г. по 1993 г. 42 (18,0%), с 1994 г. по 2004 г. 51 (21,89%), с 2005 по настоящее время 111 больных (47,64%) или более чем в 3,5 раза больше, чем в начальный период наблюдения. Диагноз «Болезнь Крона» ставился на основании комплексной оценки клинических проявлений, данных ультразвукового исследования, колоноскопии, лапароскопии, хирургического пособия, морфологических исследований, а также с учетом мониторинга течения заболевания у гастроэнтеролога и хирурга после выписки больных из стационара. Кроме того, принимались во внимание существующие клинические рекомендации, согласно которым диагноз «Болезнь Крона» считается достоверным при наличии 3 признаков (Lennard-Jones J.E. et al., 1997, Ивашкин В.Т. с соавт., 2017).

Среди обследованных женщин было 119 (51,1%), мужчин – 114 (48,9%). Соотношение мужчины/женщины составило 1:1,04. Структура больных по полу и возрасту представлена в таблице 2. Возраст пациентов варьировал от 15 до 87 лет и в среднем составил 42,5 лет.

Распределение пациентов с болезнью Крона по полу и возрасту

Пол	Возраст			
	моложе 20 лет	от 20 до 39 лет	от 40 до 59 лет	от 60 до 87 лет
Мужчины (n=114)	11 (4,7%)	42 (18,0%)	42 (18,0%)	19 (8,15%)
Женщины (n=119)	9 (3,9%)	52 (22,3%)	28 (12,0%)	30 (12,87%)
Всего (n=233)	20 (8,6%)	94 (40,4%)	70 (30,0%)	49 (21,0%)

Как показано в таблице 2, пациенты женского пола в возрастной группе от 20 года до 39 лет (22,3%) встречались наиболее часто. 94 пациента (40,4%) находились на момент поступления в возрастной группе от 20 по 39 лет. Полученные данные не противоречат современным общепринятым понятиям о возрастном пике заболеваемости.

Через 12 часов от начала заболевания поступили 26,97%, через 24 часа 23,0%, через 36 часов 26,31% больных, остальные пациенты поступили в более поздние сроки.

По локализации патологического процесса изменения в тонкой кишке выявлены у 51 больных (21,9%), в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области у 158 (67,8%), в толстой кишке у 24 (10,3%). Соотношение возраста больных с локализацией патологического процесса представлено в таблице 3.

Наиболее часто были госпитализированы больные в возрасте от 20 до 59 лет с локализацией процесса в илеоцекальной области (42,9%). Так же следует отметить, что болезнь Крона у больных в возрасте моложе 20 лет встречалась в только в форме воспаления в илеоцекальной области, а локализация патологического процесса в толстой кишке встречалась лишь в старших возрастных группах.

Локализация патологического процесса у больных разного возраста

Локализация	Возраст начала заболевания			
	моложе 20 лет	от 20 до 39 лет	от 40 до 59 лет	от 60 до 87 лет
Тонкая кишка (исключая терминальный илеит) (n=51)	-	29 (12,5%)	22 (9,4%)	-
• мужчины (n=26)	-	12 (5,2%)	14 (6%)	-
• женщины (n=25)	-	17 (7,3%)	8 (3,4%)	-
Илеоцекальная область (n=158)	20 (8,6%)	65 (27,9%)	34 (14,6%)	39 (16,7%)
• мужчины (n=76)	11 (4,7%)	30 (12,9%)	20 (8,6%)	15 (6,4%)
• женщины (n=82)	9 (3,9%)	35 (15%)	14 (6%)	24 (10,3%)
Толстая кишка (n=24)	-	-	14 (6,0%)	10 (4,3%)
• мужчины (n=12)	-	-	8 (3,4%)	4 (1,7%)
• женщины (n=12)	-	-	6 (2,6%)	6 (2,6%)
Всего (n=233)	20 (8,6%)	94 (40,4%)	70 (30,0%)	49 (21,0%)

Как показано в таблицах 2 и 3, с возрастом меняется преобладание больных разного пола. Так, в возрасте от 20 до 39 лет с тонкокишечной и илеоцекальной локализацией женщины поступали на 18% чаще, чем мужчины. В следующей возрастной группе наблюдалась обратная картина, мужчин с тонкокишечной и илеоцекальной локализацией в возрастной группе от 40 до 59 лет было на 33,3% больше. В старшей возрастной группе от 60 до 87 лет илеоцекальная локализация воспаления встречалась на 60% чаще среди женщин. Толстокишечная локализация встречалась среди мужчин с женщинами с одинаковой частотой.

Среди поступивших оперативное вмешательство выполнено у 135 больных (57,9%). Остальные больные были пролечены консервативно (42,1%). В группе неоперированных больных 47 женщин (48%) и 51 мужчина (52%) в возрасте от 17 до 87 лет. Комплекс лечебных мероприятий включал в себя антибактериальную терапию и применение сульфаниламидных препаратов (сульфасалазин, месалазин по схеме). В таблице 4 продемонстрировано соотношение оперированных больных по локализации процесса.

Распределение оперированных больных по локализации процесса

Группа больных	Локализация		
	Тонкая кишка (исключая терминальный илеит)	Илеоцекальная область	Толстая кишка
до 40 лет (n=66)	15 (11,1%)	50 (37%)	1 (0,7%)
• мужчины (n=24)	6 (4,4%)	17 (12,6%)	1 (0,7%)
• женщины (n=42)	9 (6,7%)	33 (24,4%)	-
от 40 до 60 лет (n=42)	13 (9,6%)	29 (21,5%)	-
• мужчины (n=26)	7 (5,2%)	19 (14,1%)	-
• женщины (n=16)	6 (4,4%)	10 (7,4%)	-
старше 60 лет (n=27)	-	24 (17,8%)	3 (2,2%)
• мужчины (n=13)	-	12 (8,9%)	1 (0,7%)
• женщины (n=14)	-	12 (8,9%)	2 (1,5%)
Всего (n=135)	28 (20,7%)	103 (76,3%)	4 (3%)

Среди оперированных больных 63 мужчины (46,7%) и 72 женщины (53,3%). Возраст оперированных больных колебался от 15 до 84 лет. Наиболее часто подвержены экстренной операции пациенты с локализацией процесса в илеоцекальной области (76,3%). Наибольшему риску оперативного вмешательства были подвержены больные женского пола в возрасте до 40 лет с локализацией патологического очага в илеоцекальной области (24,4%). Оперированных женщин в возрасте до 40 лет на 75% больше, чем мужчин, а в возрастной группе от 40 до 60 лет – меньше на 62,5%. В старшей возрастной группе распределение больных по полу одинаковое.

Толстокишечная локализация патологического процесса у оперированных больных была характерна для пациентов старшей возрастной группы, а тонкокишечная локализация в этой группе больных не встречалась.

Частота оперативных вмешательств среди больных разного пола

Возраст	Общая группа, %	Пол	
		Мужчины, %	Женщины, %
до 40 лет (n=114)	57,9	45,3	68,8
от 40 до 60 лет (n=70)	60	61,9	57,1
старше 60 лет (n=49)	55,1	68,4	46,7

В целом, как показано в таблице 5, показания к экстренной операции с возрастом у женщин уменьшаются на 22,1%, а у мужчин, наоборот, увеличиваются на 23,1%. Наибольшая частота оперативных вмешательств была зафиксирована в группе женщин до 40 лет (68,8%) и мужчин старше 60 лет (68,4%).

Предварительным диагнозом до операции был острый аппендицит (62,2%), перитонит (13,3%), острая кишечная непроходимость (12,6%), перфорация полого органа (5,2%), другая патология (мезентериальный тромбоз, хронический аппендицит, внематочная беременность, дивертикул Меккеля) в 5,2% случаев.

Таблица 6

Предварительный диагноз при поступлении у оперированных больных

Патология	Группа больных, %						
	Всего (n=135)	до 40 лет (n=66)		от 40 до 60 лет (n=42)		старше 60 лет (n=27)	
		Мужчины (n=24)	Женщины (n=42)	Мужчины (n=26)	Женщины (n=16)	Мужчины (n=13)	Женщины (n=14)
Острый аппендицит	84 (62,2%)	18 (13,3%)	37 (27,4%)	14 (10,4%)	7 (5,2%)	4 (3%)	4 (3%)
Перитонит	18 (13,3%)	2 (1,5%)	3 (2,2%)	5 (3,7%)	3 (2,2%)	2 (1,5%)	3 (2,2%)
Острая кишечная непроходимость	17 (12,6%)	2 (1,5%)	1 (0,7%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	6 (4,4%)	4 (3%)
Перфорация полого органа	7 (5,2%)	4 (3%)	-	2 (1,5%)	1 (0,7%)	-	-
Другая патология	7 (5,2%)	-	2 (1,5%)	2 (1,5%)	-	3 (2,2%)	-
Болезнь Крона	2 (1,5%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	-	-	-	-

Диагноз «Острый аппендицит» ставился чаще пациентам младшей возрастной группы (40,7%), причем преобладали больные женского пола (27,4%). С диагнозом «Острая кишечная непроходимость» поступали больные старшей (58,8%) и, в меньшей степени, средней (23,5%) возрастных групп. Диагноз «Перфорация полого органа» в подавляющем большинстве случаев

ставился пациентам мужского пола (85,7%), младшей и средней возрастных групп. Диагноз «Болезнь Крона» был выставлен до операции лишь у 2 больных младше 40 лет.

Оперативное вмешательство сводилось к выполнению аппендэктомии (61,5%), резекции участка подвздошной кишки с первичным анастомозом (10,4%), резекции илеоцекального угла с формированием илеоасцендоанастомоза (3,7%), резекции толстой кишки с выведением колостомы (3,7%), ушиванию перфорации кишки (3,7%). В 17% операция сводилась к диагностической лапаротомии, во время которой были выявлены локальные воспалительные изменения в тонкой кишке без признаков деструкции (табл. 7).

Таблица 7

Объем оперативного вмешательства при болезни Крона

Объем оперативного вмешательства	Возраст больных						
	Всего (n=135)	до 40 лет (n=66)		от 40 до 60 лет (n=42)		старше 60 лет (n=27)	
		Мужчины (n=24)	Женщины (n=42)	Мужчины (n=26)	Женщины (n=16)	Мужчины (n=13)	Женщины (n=14)
Аппендэктомия	83 (61,5%)	18 (13,3%)	37 (27,4%)	14 (10,4%)	7 (5,2%)	4 (3%)	3 (2,2%)
Резекция участка подвздошной кишки	14 (10,4%)	4 (3%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	4 (3%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Резекция илеоцекального угла	5 (3,7%)	3 (2,2%)	2 (1,5%)	-	-	-	-
Резекция толстой кишки с выведением колостомы	5 (3,7%)	-	-	1 (0,7%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	-
Ушивание перфорации кишки	5 (3,7%)	1 (0,7%)	-	1 (0,7%)	-	2 (1,5%)	1 (0,7%)
Диагностическая лапаротомия	23 (17%)	1 (0,7%)	3 (2,2%)	5 (3,7%)	3 (2,2%)	4 (3%)	7 (5,2%)

Согласно полученным данным, аппендэктомия выполнялась в основном пациентам младшей возрастной группы (66,3%), причем более чем в 2 раза чаще

больным женского пола. В возрастной группе от 40 до 60 лет аппендэктомия в 2 раза чаще выполнялась мужчинам. Пациенты, которым была выполнена резекция участка подвздошной кишки, в 42,9% случаев относились к младшей возрастной группе, в 42,9% – к средней, в 14,2% – к старшей. Резекция илеоцекального угла выполнялась только больным младше 40 лет.

Частота диагностических лапаротомий с возрастом увеличивалась. Так, 47,8% пациентов, которым была выполнена диагностическая лапаротомия были старше 60 лет, 34,8% больных относились к средней возрастной категории, 17,4% - младше 40 лет.

За исследуемый период было 2 летальных исхода: мужчина и женщина, 70 и 71 года соответственно. В обоих случаях болезнь Крона осложнилась перфорацией кишки с формированием перитонита. Оба больных поступили в поздние сроки от начала заболевания. Фатальные исходы (0,9%) были обусловлены прогрессированием заболевания, абдоминальным сепсисом и декомпенсацией сопутствующей патологии.

2.2. Методы исследования

Диагноз болезнь Крона ставился на основании комплексного клинического, инструментального, эндоскопического исследования, интраоперационных данных и данных гистологического исследования резецированных препаратов.

Клинические исследования начинались со сбора данных анамнеза жизни больного и анамнеза заболевания: жалобы при поступлении в стационар, сроки появления первых симптомов заболевания, характер течения болезни, проводившиеся ранее лечебные мероприятия и наличие сопутствующих заболеваний. Степень тяжести текущей атаки болезни Крона выставлялась согласно индексу Харви-Брэдшоу (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017).

Таблица 8. Индекс Харви-Брэдшоу

Симптом	Тяжесть	Оценка
Общее самочувствие	Хорошее	0
	Немного ниже среднего	1
	Плохое	2
	Очень плохое	3
	Ужасное	4
Боль в животе	Нет	0
	Слабая	1
	Умеренная	2
	Сильная	3
Диарея		1 балл для каждой дефекации жидким стулом за сутки
Инфильтрат брюшной полости	Нет	0
	Наличие сомнительно	1
	Наличие	2
	Наличие при напряжении мышц брюшной стенки	3
Осложнения	Артралгия, увеит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит, анальная трещина, новый свищ или абсцесс	По 1 баллу за каждое осложнение
Сумма ≤ 4 – ремиссия, 5-6 – легкая атака, 7-8 – среднетяжелая атака, ≥ 9 – тяжелая атака		

Согласно индексу Харви-Брэдшоу (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017) легкая атака наблюдалась в 12%, среднетяжелая – в 43,3%, тяжелая – в 44,6% случаев.

Функциональные методы исследования включали в себя пальпацию живота, перкуссию, аускультацию. Определялась локализация боли, степень вздутия живота, наличие симптомов раздражения брюшины.

2.2.1. Лабораторные исследования и показатели сердечно-сосудистой системы

Поскольку все поступившие больные были госпитализированы по экстренным показаниям в клинический минимум при поступлении входил

общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты). Лабораторные методы исследования позволяют заподозрить патологический процесс в брюшной полости, выявить анемию и уточнить ее тяжесть.

Показатели сердечно-сосудистой системы было изучено у 30 пациентов с болезнью Крона. Для оценки гемодинамики использовались показатели: минутный объем сердца (МОС), секундный объем сердца (СОС), систолический объем (СО), периферическое сосудистое сопротивление (ПСС). Исследования проводились при поступлении больных в стационар. У здоровых людей в покое величина МОС составляет 3,5-5 л/мин, СО – 40-70 мл, СОС – 65-85 мл/л, ПСС – 900-2500 дин/с/см⁻⁵. Для расчета выбранных показателей использовались следующие формулы (И.Б. Заболотских и соавт., 1998; Ю.Н. Шишмарев и соавт., 1989):

$$\text{СОС} = 1,32 \times (90,7 + 0,54 \times (\text{АДС} - \text{АДД}) - 0,57 \times \text{АДД} - 0,61 \times \text{В};$$

$$\text{МОС} = \text{СОС} \times \text{ЧСС};$$

$$\text{ПСС} = (79,92 \times \text{АДср}) / \text{МОС}, \text{ где}$$

ЧСС – частота сердечных сокращений,

АДС – систолическое артериальное давление,

АДД – диастолическое артериальное давление,

АДср – среднее артериальное давление,

В – возраст больного.

Группу сравнения составили 40 человек, не имеющих в анамнезе патологии пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы. В группе сравнения показатели гемодинамики были следующие: СО – 46,9±11,4 мл, СОС – 69,4±8,5 мл, МОС – 4127,1±625,3 мл, ПСС – 2105,8±598,4 дин/с/см⁻⁵.

2.2.2. Инструментальные методы исследования

36 больным (15,4%) с подозрением на острую кишечную непроходимость или перфорацию полого органа выполнялось рентгенологическое исследование органов брюшной полости.

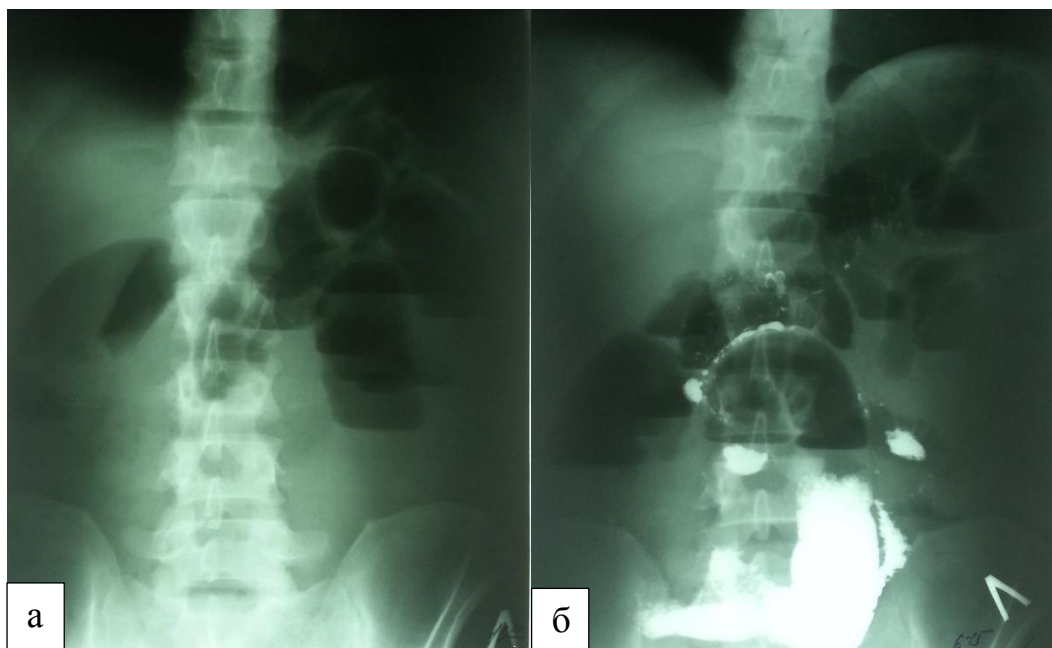


Рис. 1 Рентгенограмма органов брюшной полости у больного с стенозирующей формой болезни Крона (а – при поступлении, б – контроль пассажа бария через 6 часов).

На обзорных снимках при наличии кишечной непроходимости было выявлено расширение петель тонкой кишки, чаши Клойбера, тонкокишечные «арки». Этим больным проводилась проба Шварца, при отсутствии положительной динамики – оперативное лечение (рис. 1 а, б). У 5 больных (2,1%) с клиникой перфорации полого органа выявлен свободный газ в брюшной полости под куполами диафрагмы. Однако рентгенография органов брюшной полости способна диагностировать лишь неспецифические симптомы заболевания.

С появлением ультразвукового исследования в арсенале дежурного хирурга частота выявляемых терминальных илеитов возросла. 85 больных (36%) госпитализировано исходя из клинической картины и данных УЗИ. При УЗ-исследовании органов брюшной полости было выявлено циркулярное утолщение стенок терминального отдела подвздошной кишки (рис. 2), свободная жидкость в брюшной полости, расширение петель тонкой кишки. Помимо этого,

ультразвуковое исследование зачастую помогает в дифференциальной диагностике между болезнью Крона и другой экстренной хирургической патологией.



Рис.2 Циркулярное утолщение стенок терминального отдела подвздошной кишки

3 больных (1,3%) были госпитализированы с клиникой кровотечения из желудочно-кишечного тракта. После проведенной гемостатической терапии им выполнялась колоноскопия.

18 больным (7,72%) при поступлении были выставлены показания к диагностической лапароскопии, после выполнения которой 3 больным (1,29%) была выполнена конверсия, лапаротомия, резекция измененного участка тонкой кишки. Остальным 15 больным (6,43%) был выставлен диагноз болезнь Крона тонкой кишки, далее эти больные лечились консервативно с положительным эффектом.

2.2.3. Интраоперационные данные

Оперированным пациентам диагноз «болезнь Крона» ставился на основании данных, установленных в ходе экстренной операции. При ревизии органов брюшной полости при диагностической лапаротомии, лапароскопии,

или после удаления вторично измененного червеобразного отростка был обнаружен измененный участок кишки. Макроскопические изменения включали в себя наличие отграниченного участка воспаления на кишке с гиперемированной, инфильтрированной и утолщенной стенкой (рис. 3).

Эластичность стенки была значительно снижена. Воспаленный участок был спаян с окружающими петлями тонкой кишки в связи с частым воспалением серозной оболочки и брыжейки кишки. Брыжейка была отечна с увеличенными лимфоузлами. В отдельных случаях по свободному краю кишки определялась перфорация. При дальнейшей ревизии тонкой кишки можно было обнаружить стенозы на других участках кишечника, как исходы ранее возникших воспалений (рис.4). Выявленные изменения, а именно, сохранение просвета в изменённом участке кишки, наличие или отсутствие перфорации определили дальнейшую операционную тактику.

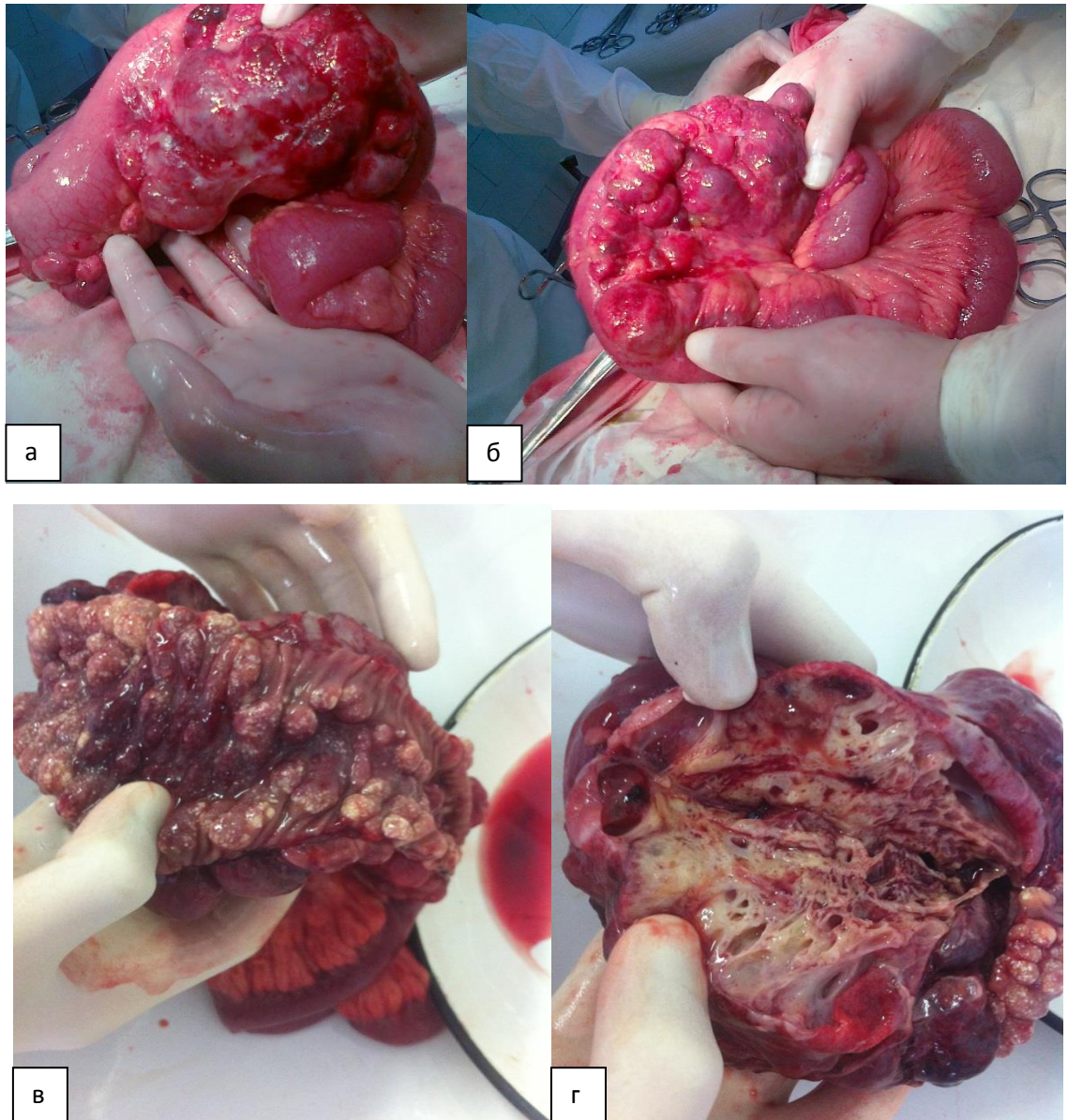


Рис. 3. Измененный участок подвздошной кишки у *пациента О.*, 22 лет,
с болезнью Крона

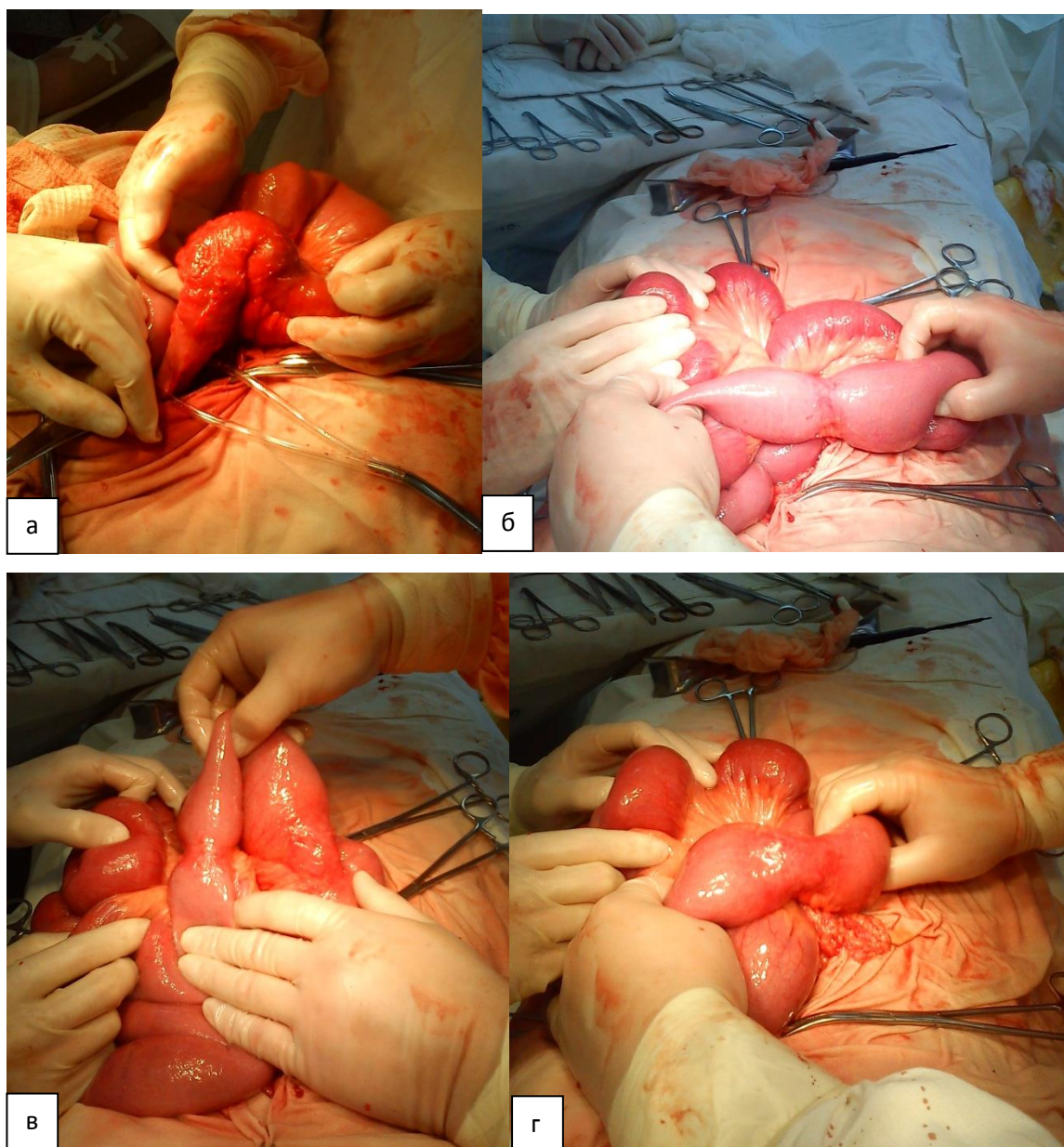


Рис. 4 Подвздошная кишка с участком воспаления (а) и множественными стриктурами (б,в,г). *пациент А, 41 года.*

2.2.4. Гистологическое исследование

После резекции кишки (n=24) препараты были направлены на гистологическое исследование. Патолого-морфологическое исследование проводилось на базе кафедры патологической анатомии Ярославского государственного медицинского университета. Окрашивание срезов гематоксилин-эозином.

Выявленные гистологические признаки во всех случаях соответствовали картине болезни Крона и сводились к трансмуральному воспалению кишки, наличию щелевидных язв на слизистой оболочке и гранулем.

2.2.5. Оценка качества жизни больных

Оценка качества жизни проведена у 55 пациентов с болезнью Крона в сроки от 1 года до 15 лет с момента поступления в хирургический стационар. В анкетизируемой группе 34 мужчин (61,8%) и 21 женщина (38,1%). Возраст больных колебался от 22 до 65 лет. Среди больных оперировано 18 (32,7%), не оперировано – 37 (67,3%). Состояние качественных показателей изучалось посредством опросника оценки статуса здоровья SF-36 (The MOS 36-Item Short-Form Health Survey) (Ware J.E., 1994.)

SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки КЖ, он широко распространен в США и странах Европы при проведении исследований КЖ (Ware J.E., 1993). Опросник SF-36 был нормирован для общей популяции США и репрезентативных выборок в Австралии, Франции, Италии. В США и странах Европы были проведены исследования отдельных популяций и получены результаты по нормам для здорового населения и для групп больных с различными хроническими заболеваниями (с выделением групп по полу и возрасту) (Ware J.E., 1994). Перевод на русский язык и апробация методики была проведена «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург).

36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние

и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два компонента здоровья: физический и психический. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

Количественно оцениваются следующие показатели:

1. **Физическое функционирование (Physical Functioning - PF)**, отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

2. **Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP)** – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

3. **Интенсивность боли (Bodily pain - BP)** и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. **Общее состояние здоровья (General Health - GH)** - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

5. **Жизненная активность (Vitality - VT)** подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

6. **Социальное функционирование (Social Functioning - SF)**, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние

ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. Психическое здоровье (Mental Health - MH), характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья», как показано в таблице 9.

Таблица 9.

Шкалы, формирующие два компонента здоровья

Физический компонент здоровья	Психологический компонент здоровья
Физическое функционирование	Психическое здоровье
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
Интенсивность боли	Социальное функционирование
Общее состояние здоровья	Жизненная активность

Обработку полученных результатов проводили в соответствии с инструкцией, подготовленной компанией «Эвиденс – Клинико-

фармакологические исследования». Для этого «сырые баллы» пересчитывали по формулам, соответственно, для каждой из 8 шкал:

1. $PF-Z = (PF - 84,52404) / 22,89490$
2. $RP-Z = (RP - 81,19907) / 33,797290$
3. $BP-Z = (BP - 75,49196) / 23,558790$
4. $GH-Z = (GH - 72,21316) / 20,16964$
5. $VT-Z = (VT - 61,05453) / 20,86942$
6. $SF-Z = (SF - 83,59753) / 22,37642$
7. $RE-Z = (RE - 81,29467) / 33,02717$
8. $MH-Z = (MH - 74,84212) / 18,01189$

Значение показателя «Физический компонент здоровья» высчитывалось по формуле:

$$PH_{sum} = (PF-Z * 0,42402) + (RP-Z * 0,35119) + (BP-Z * 0,31754) + (SF-Z * 0,00753) + (MH-Z * 0,22069) + (RE-Z * 0,19206) + (VT-Z * 0,02877) + (GH-Z * 0,24954)$$

$$PH = (PH_{sum} * 10) + 50$$

Для вычисления показателя «Психический компонент здоровья» использовалась формула:

$$MH_{sum} = (PF-Z * 0,22999) + (RP-Z * 0,12329) + (BP-Z * 0,09731) + (SF * 0,26876) + (MH-Z * 0,48581) + (RE-Z * 0,43407) + (VT-Z * 0,23534) + (GH-Z * 0,01571)$$

$$PH = (MH_{sum} * 10) + 50$$

2.2.6. Исследование состояния вегетативной нервной системы

Состояние вегетативной нервной системы изучено у 56 пациентов (26 мужчин и 30 женщин) с болезнью Крона на основании анализа показателей вариационной пульсометрии (Р.М. Баевский, 2001 г.). В исследуемой группе оперативное вмешательство выполнено 18 больным (32,1%). 67,86% пациентов были пролечены консервативно. Оперативное вмешательство сводилось к выполнению аппендэктомии (50%), резекции кишки с первичным анастомозом

(38,9%), диагностической лапаротомии (11,1%). Летальных исходов не было. В 83,9% случаев патологический процесс локализовался в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области, в 16,1% – в толстой кишке.

Метод вариационной пульсометрии проводится путем регистрации синусового сердечного ритма с последующим математическим анализом его структуры. Сущность метода состоит в изучении закона распределения кардиоинтервалов.

Данные кардиоинтервалографии оценивались путем регистрации и математически-статистического анализа 100 последовательных кардиоинтервалов, записанных во II отведении электрокардиограммы при скорости движения бумаги 50 мм/с (Баевский Р. М., 2001). Регистрация проводилась в положении лежа на спине после десятиминутного отдыха.

Для статистической характеристики динамического ряда кардиоинтервалов использованы следующие величины:

1. Математическое ожидание (M) – среднее значение величины интервалов R-R или величина наиболее частого показателя R-R в 1 сек., она же есть величина, обратная средней частоте пульса за 1 мин.
2. Мода (M_0) – это наиболее часто встречающееся значение длительности интервалов R-R, выраженное в сек. (при достаточно стационарных процессах совпадает с M).
3. Амплитуда моды (AM_0) – число значений интервалов, равных M_0 , в процентах к общему числу зарегистрированных кардиоциклов.
4. Вариационный размах (ΔX) – разница между максимальным и минимальным значением длительности зарегистрированных интервалов R-R в сек.
5. Индекс напряжения (ИН) в условных единицах. Последний рассчитывался по формуле:

$$\text{ИН} = AM_0 / 2\Delta X.$$

M_0 характеризует гуморальный канал регуляции ритма сердца, AM_0 – активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, а ΔX –

парасимпатического. ИН – суммарный показатель, наиболее полно отражающий степень напряжения регуляторных механизмов организма, уровень централизации управления кровообращением.

По показателям ВП оценивали вегетативный гомеостаз, учитывая значения ΔX , AM_0 , ИН (Баевский Р. М., 2001). Алгоритм предусматривает классификацию по любым двум показателям.

1. Значения AM_0 - от 50 до 30, ΔX – от 0,15 сек. до 0,3 сек., ИН – от 50 до 200 указывают на эйтонический тонус ВНС (вегетативный гомеостаз сохранен).
2. Значения AM_0 - 50 и более, ΔX – 0,15 сек. и менее, ИН – 200 и более говорят о преобладании тонуса симпатической нервной системы (СНС), причем:
 - 2.1. AM_0 - от 50 до 80, ΔX – от 0,15 сек. до 0,06 сек., ИН – от 200 до 500 – умеренное преобладание СНС;
 - 2.2. AM_0 - 80 и более, ΔX – 0,06 сек. и менее, ИН – 500 и более - выраженное преобладание СНС.
3. Значения AM_0 - 30 и менее, ΔX – 0,3 сек. и более, ИН – 50 и менее указывают на преобладание тонуса парасимпатической нервной системы (ПСНС), причем:
 - 3.1. AM_0 - от 30 до 15, ΔX – от 0,3 сек. до 0,5 сек., ИН – от 50 до 25 – умеренное преобладание ПСНС;
 - 3.2. AM_0 - 15 и менее, ΔX – 0,5 сек. и более, ИН – 25 и менее - выраженное преобладание ПСНС.

2.2.7. Генетические маркеры болезни Крона

Как было указано ранее, в литературе встречаются данные о связи мутаций в гене NOD2/CARD15 с возникновением болезни Крона (Hugot J-P. et al., 2001; Ogura Y. et al., 2001; Vermeire S. et al., 2002). Ген NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2) или CARD15 (caspase recruitment domain family, member 15) (16q12) отвечает за активацию нуклеарного фактора, регулирующего экспрессию провоспалительных цитокинов, и ответ

организма на бактериальный полисахарид (Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа, 2008). Выявлены два полиморфных варианта гена, ассоциированных с развитием воспалительных заболеваний кишечника: Gly908Arg, Leu3020insC (Ю.А. Насыхова с соавт., 2010).

В этой связи были проанализированы полиморфные варианты гена NOD2/CARD15 (Gly908Arg, Leu3020insC) у 40 пациентов, ранее находившихся на лечении в хирургическом отделении. Контрольную группу составили 40 человек, проходивших плановое оперативное лечение в хирургическом стационаре по поводу грыж передней брюшной стенки. Забор крови проводился после ознакомления с целью исследования и подписания ими добровольного информированного согласия. Статистический анализ полученных данных проводился согласно закону Харди-Вайнберга.

Исследуемым образцом являлась венозная кровь, которую после получения помещают в контейнер с антикоагулянтом ЭДТА. Биоматериал переносился в пробирку амплификатора для проведения ПЦР-анализа. Амплификатор обеспечивает циклический нагрев и охлаждение содержимого, активизируя процесс расхождения цепей ДНК. При доведении материала до нужной температуры добавлялись праймеры, которые прикрепляются к определенным нуклеотидам, выделяя заданный участок генома. После этого вносился фермент ДНК-полимераза для активации процесса репликации. Таким образом выделялись полиморфизмы исследуемого гена.

Исследования проводились на базе Клинико-диагностической лаборатории НУЗ Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД».

Как в исследуемой группе, так и в группе контроля, было 20 мужчин (50%) и 20 женщин (50%). Распределение больных по возрасту и полу представлены в Таблице 10.

Распределение больных по возрасту и полу

Группа больных		Возраст		
		от 18 до 25 лет (n=18)	от 26 до 35 лет (n=35)	от 36 до 55 лет (n=27)
Болезнь Крона (n=40)	Мужчины (n=20)	8 (20%)	6 (15%)	6 (15%)
	Женщины (n=20)	6 (15%)	9 (22,5%)	5 (12,5%)
Грыжи передней брюшной стенки (n=40)	Мужчины (n=20)	4 (10%)	10 (25%)	6 (15%)
	Женщины (n=20)	-	10 (25%)	10 (25%)

Забор крови в исследуемой группе производился в разные сроки от выписки из хирургического стационара, от 1 года до 10 лет. Оперативное вмешательство перенесли 16 больных (40%), среди которых 10 мужчин (62,5%) и 6 женщин (37,5%). Оперативное пособие заключалось в выполнении аппендэктомии (50%), резекции илеоцекального угла и терминального отдела тонкой кишки (31,3%), резекции участка подвздошной кишки (18,7%).

По локализации патологического процесса преобладали больные с терминальным илеитом или илеоколитом (65%), больные с изолированным поражением другого отдела тонкой (17,5%) или толстой кишки (17,5%) встречались реже.

У 8 больных (20%) за время наблюдения у гастроэнтеролога после выписки наблюдались рецидивы заболевания. Распределение больных с рецидивом заболевания по полу, возрасту, виду проведенного лечения и локализации патологического процесса в кишке представлены в таблице 10. Согласно полученным данным, в группе больных с рецидивом заболевания в анамнезе преобладали пациенты мужского пола (62,5%). В подавляющем большинстве случаев (75%) рецидив болезни Крона возникал у больных, которым на момент первого поступления в хирургический стационар было от 18 до 25 лет. Так же примечательно, что у всех больных, перенесших рецидив,

патологический процесс локализовался в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области и отмечен был в 30,7% случаев (табл. 11).

Таблица 11

Распределение пациентов с рецидивом заболевания в анамнезе

Группа больных		Частота рецидива заболевания
Общая группа (n=40)		8 (20%)
Пол	мужчины (n=20)	5 (25%)
	женщины (n=20)	3 (15%)
Возраст начала заболевания	от 18 до 25 (n=14)	6 (42,9%)
	от 26 до 35 (n=15)	2 (13,3%)
	от 36 до 55 (n=11)	-
Лечение	Оперативное (n=16)	5 (31,3%)
	аппендэктомии (n=8)	2 (25%)
	резекции илеоцекального угла и терминального отдела тонкой кишки (n=5)	3 (60%)
	резекции участка подвздошной кишки (n=3).	-
	Консервативное (n=24)	3 (12,5%)
Локализация	Терминальный отдел подвздошной кишки и илеоцекальная область (n=26)	8 (30,7%)
	Тонкая кишка, исключая терминальный отдел подвздошной кишки (n=7)	-
	Толстая кишка (n=7)	-

Исходя из представленных данных, следует, что частота рецидива заболевания среди мужчин с болезнью Крона (35%) выше, чем среди женщин (25%). Что касается возрастного аспекта, рецидивов заболевания в группе больных, старше 35 лет, отмечено не было. Напротив, самая высокая частота рецидивов заболевания (42,9%) была зарегистрирована в группе больных, которым на момент поступления в хирургическое отделение было от 18 до 25 лет.

Частота повторных атак болезни Крона в 2,5 раза выше после оперативного лечения (31,3%), чем после консервативного (12,5%). Причем,

чаще всего (60%) рецидивы заболевания отмечались среди больных, которым выполнена резекция илеоцекального угла и терминального отдела подвздошной кишки. При резекции других участков тонкой кишки рецидивов не отмечалось. Среди пациентов с аппендэктомией в анамнезе рецидив болезни Крона наблюдался в 25% случаев.

2.2.8. Статистический анализ данных

Обработка данных проводилась с помощью программ «Microsoft Excel 2016», «STATISTICA 8.0», «Биостатистика», «MedCalc» v.18.2. Характер распределения результатов оценивался критериями Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. В случае если распределение было нормальным, результаты представлялись в виде $M \pm m$, где M - среднее, m – стандартная ошибка среднего, для анализа использовались параметрические критерии. Из параметрических методов использовались t-критерий Стьюдента, метод дисперсионного анализа для зависимых и независимых выборок. Из методов непараметрической статистики использовались парный критерий Манн-Уитни, для сравнения более двух независимых выборок использовался тест Крускала–Уоллиса. При оценке нечисловых значений использовался критерий Фишера и критерий χ^2 . Анализ корреляционных взаимоотношений между исследуемыми показателями осуществлялся с помощью критериев Пирсона с поправкой Йейтса. Достоверным считалось различие при $p < 0,05$. Для оценки прогностического влияния факторов риска, а также их возможной комбинации были использованы Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysis и логистический регрессионный анализ.

2.3. Заключение

Основу работы составили клинические наблюдения и специально проведенные исследования у 233 пациентов с болезнью Крона. Возраст больных варьировал от 15 до 87 лет, однако преобладали лица среднего

возраста, обоих полов в равной степени. Патологический процесс преимущественно локализовался в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области (67,8%).

Обследование больных включало как общеклинические тесты, так и специально проведенные исследования. Нарушения гомеостаза оценивались по параметрам центральной гемодинамики, показателям периферической крови и вариационной пульсометрии. По показаниям больным при поступлении выполнялись рентгенологическое и ультразвуковое исследования с выявлением симптомов, характерных заболеванию.

Среди поступивших оперативное вмешательство выполнено у 135 больных (57,9%). Предварительным диагнозом до операции был острый аппендицит (62,2% случаев), перитонит (13,3%), острая кишечная непроходимость (12,6%), перфорация полого органа (5,2%), другая патология (мезентериальный тромбоз, хронический аппендицит, внематочная беременность, дивертикул Меккеля) в 5,2% случаев, болезнь Крона (1,5%). С клинической картиной острого аппендицита поступали чаще пациенты молодого возраста женского пола (27,4%), а диагнозом «Перфорация полого органа» молодые мужчины (85,7%). Предварительный диагноз до операции «Острая кишечная непроходимость» ставился чаще больным старше 60 лет (58,8%).

Оперативное вмешательство сводилось к выполнению аппендэктомии (61,5%), резекции кишки с первичным анастомозом (14,1%), резекции толстой кишки с выведением колостомы (3,7%), диагностической лапаротомии (17%), ушиванию перфорации кишки (3,7%). Послеоперационная летальность составила 1,36% (2 больных). Аппендэктомия чаще выполнялась пациентам женского пола, молодого возраста (44,6%). Большинство пациентов, которым была выполнена резекция кишки находились в возрасте от 40 до 60 лет. Показания к экстренной операции с возрастом для женщин уменьшались (на 22,1%), а для мужчин возрастали (на 23,1%).

Согласно интраоперационным данным макроскопические изменения при болезни Крона сводились к наличию отграниченного участка воспаления на кишке с гиперемированной, бугристой, утолщенной стенкой и суженным просветом. В отдельных случаях по свободному краю кишки определялась перфорация. При дальнейшей ревизии тонкой кишки можно было обнаружить стенозы на других участках кишечника, как исходы ранее возникших воспалений

В качестве специально проведенных исследований были проанализированы полиморфные варианты гена CARD15/NOD2 (Gly908Arg, Leu3020insC) у 40 пациентов, ранее находившихся на лечении в хирургическом отделении по поводу болезни Крона.

ГЛАВА III

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

3.1. Клинические проявления

При описании клинических проявлений болезни Крона, следует отметить, что все больные поступили в хирургический стационар по экстренным показаниям. Поэтому преобладали симптомы, связанные с осложнениями заболевания.

Ведущим клиническим симптомом при болезни Крона являлась боль в животе (91,8%). Тошнота, рвота наблюдалась в 61,8% случаев, температура тела выше 37,5°C в 38,2%, дисфункция стула у 28,3% больных.

Согласно полученным данным, клиническая картина различается у больных разного возраста и пола. Частота основных клинических симптомов среди больных в зависимости от половой принадлежности и вида проведенного лечения показана в таблице 12.

Таблица 12.

Частота клинических проявлений (%) при болезни Крона

Симптомы	Общие данные (n=233)	Лечение		Пол	
		Оперативное (n=135)	Консервативное (n=98)	Мужчины (n=114)	Женщины (n=119)
Боль в животе	91,8	100	81,6	91,2	92,4
Тошнота, рвота	61,8	71,2	52,5	60,5	63,4
Субфебрильная лихорадка	38,2	46,6	27,5	40,4	36,1
Перитонеальные симптомы	38,6	68,7	-	40,4	37
Диарея	11,6	2,2	23,5	10,5	12,6
Задержка стула	16,7	12,9	21,5	12,3	21
Кровь в стуле	1,3	-	2,9	0,9	1,7

Характер боли и преобладание тех или иных симптомов заболевания зависели от клинической формы заболевания и локализации процесса. 132 (56,6%) больных поступили с подозрением на острый аппендицит.

Соответственно, характер болевого синдрома был следующим: постоянные ноющие боли в нижних отделах живота, преимущественно в правой подвздошной области, не купируемые спазмолитическими препаратами. Практически у половины таких больных (54,5%) боли в животе сопровождались диспепсическими явлениями в виде тошноты или однократной рвоты, не приносящей облегчения. Локально перитонеальные симптомы, характерные для острого аппендицита, при поступлении были положительные у 83 (35,6%) больных. Этим больным была показана экстренная операция, в ходе которой были выявлены патологические изменения терминального отдела подвздошной кишки, характерные для болезни Крона. Остальным больным (21%) было показано динамическое наблюдение, в ходе которого диагноз острый аппендицит не подтверждался, боль в животе купировалась. Диагноз болезнь Крона таким больным ставился в ходе дообследования за время госпитализации.

В 39 (16,7%) случаях боль в животе была схваткообразной и не имела четкой локализации. Эти больные поступили в стационар с клиникой острой кишечной непроходимости. У данной категории больных диспепсические явления сопровождали боль в животе в подавляющем большинстве случаев (94,9%). При развитии запущенной непроходимости отмечалась многократная рвота, вздутие живота. После проведения консервативной терапии в ходе динамического наблюдения пассаж кишечного содержимого был восстановлен у 22 больных (56,4%). При дообследовании у них была выявлена стенозирующая форма болезни Крона. В 17 случаях (43,5%) явления кишечной непроходимости прогрессировали, была показана экстренная операция и диагноз ставился на основании интраоперационных данных и данных патологоанатомического исследования резецированных препаратов.

26 (11,2%) больных поступили в хирургическое отделение с клиникой перитонита неясной этиологии. Боль имела разлитой, ноющий характер. Как правило, этому предшествовала неинтенсивная ноющая боль в животе без четкой локализации, беспокоящая пациента в течении нескольких дней.

Однако за медицинской помощью больные обратились только при возникновении интенсивной боли в животе. У всех больных отмечалась лихорадка до 37,9°C. Диспепсические явления в виде однократной рвоты наблюдались у 65,4% больных. Все больные были прооперированы в ближайшие часы после поступления в стационар.

22 (9,4%) пациента поступили в хирургический стационар с наличием инфильтрата брюшной полости. Боль в животе была неинтенсивная, тупая, ноющая, продолжающаяся более 36 часов. Диспепсические явления практически отсутствовали, наблюдались всего у 9,1% данных больных. Однако повышение температуры тела до 38,5°C наблюдалось у всех 22 больных.

Что касается дисфункции стула, можно выделить два основных варианта данного симптома. Больные (16,7%), поступившие с клиникой кишечной непроходимости, отмечали задержку стула и газов в течение суток, предшествующих поступлению в стационар. Из анамнеза было выяснено, что периодически больные отмечали запоры, сопровождающиеся болями в животе. Однако функция кишечника восстанавливалась самостоятельно. Вторым вариантом расстройства работы кишечника – длительная диарея. Активно пожаловались на диарею, продолжающуюся более 2 месяцев, 27 больных (11,6%) при поступлении в стационар.

В ходе исследования было установлено различие симптоматики для разных групп больных. Влияние возраста и метода лечения на клиническую картину заболевания у пациентов различных полов представлено в табл. 13 и табл. 14.

Таблица 13.

Частота клинических проявлений (%) болезни Крона у женщин

Симптомы	Общие данные (n=119)	Лечение		Возраст	
		Оперативное (n=72)	Консервативное (n=47)	до 55 лет (n=82)	> 55 лет (n=37)
Боль в животе	92,4	100	80,9	93,9	89,2
Тошнота, рвота	63,4	72,2	48,9	65,9	56,8
Субфебрильная лихорадка	36,1	47,2	19,1	32,9	43,2
Перитонеальные симптомы	37	61,1	-	36,6	37,8
Диарея	12,6	2,8	27,7	15,9	5,4
Задержка стула	21	13,9	31,9	14,6	35,1
Кровь в стуле	1,7	-	4,3	-	5,4

Таблица 14.

Частота клинических проявлений (%) болезни Крона у мужчин.

Симптомы	Общие данные (n=114)	Лечение		Возраст	
		Оперативное (n=63)	Консервативное (n=51)	до 55 лет (n=88)	> 55 лет (n=26)
Боль в животе	91,2	100	80,4	93,2	84,6
Тошнота, рвота	60,5	76,2	41,2	55,7	76,9
Субфебрильная лихорадка	40,4	62,4	25,5	39,8	42,3
Перитонеальные симптомы	40,4	73	-	48,9	11,5
Диарея	10,5	3,2	19,6	12,5	3,8
Задержка стула	12,3	9,5	15,6	7,9	26,9
Кровь в стуле	0,9	-	2	-	3,8

Исходя из представленных данных (табл. 13 и 14), можно сделать вывод, что клиническая картина болезни Крона существенно не отличается у пациентов обоих полов. Преобладающим симптомом, встречающимся в равной степени для всех групп больных обоих полов, является боль в животе. Однако, согласно полученным данным, некоторые аспекты разнятся. Так дисфункция стула в виде поносов или запоров встречается чаще у женщин (33,6%), чем у мужчин (22,8%). Субфебрильная лихорадка

встречалась чаще среди пациентов мужского пола (40,4%), причем наиболее часто среди больных, которым была показана экстренная операция (62,4%).

На стадии развития перитонеальных симптомов чаще поступают мужчины (40,4%), чем женщины (37%). Причем, как показано в таблице 14, наиболее часто с клиникой перитонита поступают пациенты мужского пола моложе 55 лет (48,9%).

Определенные различия были установлены среди больных, которым была показана экстренная операция, и больных, которые были пролечены консервативно. Боль в животе (100%), диспепсия (71,2%), субфебрильная лихорадка (46,6%) встречались заметно чаще среди больных, которым было показано оперативное лечение. Частота этих симптомов у больных, которым проводилась консервативная терапия, были следующими: 81,2%, 52,5%, 27,5% соответственно. Однако расстройство стула более характерно для пациентов, которым было показано консервативное лечение (45%), чем для прооперированных больных (15,2%).

При наблюдении у трех больных имело место кровотечение из желудочно-кишечного тракта (1,29%). Кровотечение сопровождалось появлением алой или темной крови в каловых массах. Длительность кровотечения колебалась от 12 до 36 часов. Возраст больных с кровотечением колебался от 72 до 80 лет. При этом геморрагического шока не отмечалось. Во всех случаях проводилась стандартная гемостатическая терапия (этамзилат, викасол, аминакапроновая кислота). При тяжелой кровопотере проводились гемотрансфузии в объеме 1220 мл эритроцитарной массы. После остановки кровотечения выполнялось эндоскопическое исследование. При колоноскопии выявлено воспаление слизистой в области поперечно-ободочной и нисходящей кишки, которое проявлялось утолщением стенки, ее инфильтрацией, налетом фибрина. При гистологическом исследовании установлено хроническое воспаление с очаговой лимфоидной инфильтрацией.

Дальнейшие исследования показали зависимость клинической картины от локализации процесса (табл. 15).

Частота клинических проявлений (%) болезни Крона в зависимости от локализации патологического процесса

Симптомы	Общие данные (n=233)	Локализация патологического очага		
		Терминальный отдел подвздошной кишки и илеоцекальная область (n=162)	Тонкая кишка, исключая терминальный отдел подвздошной кишки (n=47)	Толстая кишка (n=24)
Боль в животе	91,8	98,1	83	66,7
Тошнота, рвота	61,8	68,5	66	8,3
Субфебрильная лихорадка	38,2	38,3	48,9	16,7
Перитонеальные симптомы	38,6	48,8	23,4	-
Диарея	11,6	8,6	-	54,2
Задержка стула	16,7	20,9	2,1	16,6
Кровь в стуле	1,3	-	-	12,5

Как показано в таблице 15, частота основных симптомов заболевания различается в зависимости от локализации процесса. Так, боль в животе наблюдалась у 98,1% больных с илеоцекальной локализацией патологического процесса, у 83% пациентов с тонкокишечной локализацией, исключая терминальный отдел подвздошной кишки, и лишь у 66,7% пациентов с толстокишечной локализацией.

Диспепсия появляется в равной степени у больных с тонкокишечной (66%) и илеоцекальной (68,5%) локализацией, однако тошнота и рвота не характерны для локализации очага воспаления в толстой кишке (8,3%). Субфебрилитет при поступлении более характерен для больных с локализацией процесса в тонкой кишке (48,9%), исключая терминальный отдел подвздошной кишки и илеоцекальную область, для которых частота субфебрильной лихорадки – 38,3%. Лихорадка у больных с толстокишечной локализацией встречается лишь в 16,7% случаев.

На стадии развития перитонита наиболее часто поступали больные с локализацией процесса в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области (48,8%) и с локализацией патологического очага в других отделах тонкой кишки (23,4%). Пациенты, у которых процесс локализовался в толстой кишке, с клиникой перитонита не поступали.

Диарея заметно чаще встречалась при локализации воспаления в толстой кишке (54,2%), чем при локализации в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области (8,6%). Диарея при локализации очага в тонкой кишке, исключая терминальный отдел подвздошной кишки, не встречалась.

С клиникой непроходимости практически в равной степени поступали больные с илеоцекальной (20,9%) и толстокишечной (16,6%) локализацией воспаления. Запор менее характерен для локализации процесса в проксимальных отделах тонкой кишки (2,1%).

Кровянистые выделения при дефекации характерны лишь для толстокишечной локализации патологического процесса и встречаются в 12,5% случаев. При локализации процесса в илеоцекальной зоне и тонкой кишке кровь в стуле не встречалась.

3.2. Показатели периферической крови.

В клинический минимум обследования при поступлении в стационар входил общий анализ крови. Изменения в общем анализе крови наблюдались у 66,95% больных. Показатели периферической крови в общем анализе у 33,05% больных колебались в пределах нормальных значений (Табл.16).

Таблица 16.

Показатели периферической крови у пациентов с болезнью Крона.

Группа больных		Изменения в общем анализе крови			
		Лейкоцитоз (%)		Анемия (%)	
		>10,0×10 ⁹ ед/л	>15,0×10 ⁹ ед/л	Острая	Хроническая
Общие данные (n=233)		51,9	22,3	1,3	13,7
Лечени е	Оперативное (n=135)	46,7	17,8	-	6,7
	Консервативное (n=98)	49	28,6	3,1	23,5
Пол	Мужчины (n=114)	43	26,3	0,9	15,9
	Женщины (n=119)	59,7	18,5	1,7	11,8
Локализация	Терминальный отдел подвздошной кишки и илеоцекальная область (n=162)	69,8*	32,1*	-	18,5
	Другие отделы тонкой кишки (n=47)	17	-	-	4,3
	Толстая кишка (n=24)	-	-	12,5	-

Примечание: * - достоверность к группе больных с толстокишечной локализацией (p<0,05)

У 51,9% пациента был выявлен лейкоцитоз выше 10,0×10⁹ ед/л. Большинство из этих пациентов (70,2%) поступили в клинику с подозрением на острый аппендицит. В 22,3% случаев лейкоцитоз был выше 15,0 ×10⁹ ед/л. Высокий лейкоцитоз наблюдался у больных с инфильтратом брюшной полости (12%) или в случае перитонита (10,3%).

В 15% случаев в общем анализе крови наблюдалась анемия, которая у 13,71% была хронической, а в 1,29% острой. Острая анемия сопровождала кишечное кровотечение и в двух случаях квалифицировалась как легкая кровопотеря, в одном случае как тяжелая. Хроническая анемия у 8,2% пациентов была легкой степени, у 5,5% - средней степени тяжести. Хроническая анемия более характерна для мужчин (15,9%) с болезнью Крона, чем для женщин (11,8%). Так же обращает на себя внимание тот факт, что хроническая анемия более характерна для больных, которым проводилась

консервативная терапия (23,5%), в отличие от прооперированных больных (6,7%).

У всех больных с повышенным уровнем лейкоцитов в общем анализе крови в ходе обследования и лечения была установлена илеоцекальная (80,4%) или тонкокишечная (19,6%) локализация очага воспаления. При толстокишечной локализации лейкоцитоз в анализе крови выявлен не был. Высокий лейкоцитоз ($>15,0 \times 10^9$ ед/л) встречался только у больных с локализацией патологического процесса в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области (32,1%). Подобная картина наблюдалась и в случае хронической анемии, которая отмечалась у 18,5% больных с илеоцекальной локализацией очага воспаления и 4,3% больных с тонкокишечной локализацией процесса, а при поражении толстой кишки не отмечалась.

Таблица 17.

Показатели периферической крови при болезни Крона у мужчин

Патологические изменения в общем анализе крови		Общие данные, % (n=114)	Лечение, %		Возраст, %	
			Оперативное (n=63)	Консервативное (n=51)	до 55 лет (n=88)	> 55 лет (n=26)
Лейкоцитоз	$>10,0 \times 10^9$ ед/л	43	44,4	41,2	34,1	73,1
	$>15,0 \times 10^9$ ед/л	26,3	17,5	37,3	28,4	20
Анемия	Острая	0,9	-	2	-	3,8
	Хроническая	15,9	6,3	23,5	18,2	8

Показатели периферической крови при болезни Крона у женщин.

Патологические изменения в общем анализе крови		Общие данные, % (n=119)	Лечение, %		Возраст, %	
			Оперативное (n=72)	Консервативное (n=47)	до 55 лет (n=82)	> 55 лет (n=37)
Лейкоцитоз	>10,0×10 ⁹ ед/л	59,7	48,6	76,5	67,1	43,2
	>15,0×10 ⁹ ед/л	18,5	18,1	19,1	19,5	16,2
Анемия	Острая	1,7	-	4,3	-	5,4
	Хроническая	11,8	6,9	19,1	13,4	8,1

Исходя из данных, представленных в таблицах 17 и 18, можно судить об изменениях в общем анализе крови у больных разных групп. Так лейкоцитоз для больных моложе 55 лет более характерен среди женщин (67,1%), чем среди мужчин (34,1%). Однако у больных старше 55 лет наблюдалась обратная ситуация. Лейкоцитоз чаще встречается среди пациентов мужского пола (73,1%), в отличие от женского (43,2%).

Также обращает на себя внимание тот факт, что хроническая анемия встречается заметно чаще среди мужчин (23,5%) и женщин (19,1%), которым была показана консервативная терапия, в отличие от прооперированных пациентов (6,3% и 6,9% соответственно).

3.3. Показатели гемодинамики.

Состояние сердечно-сосудистой системы было изучено у 30 пациентов с болезнью Крона. Для оценки гемодинамики использовались показатели: минутный объем сердца (МОС), секундный объем сердца (СОС), систолический объем (СО), периферическое сосудистое сопротивление (ПСС).

В общей группе больных показатели были следующими: CO – $43,74 \pm 12,07$ мл, СОС – $56,09 \pm 17,6$ мл, МОС – $3495 \pm 463,7$ мл, ПСС – $2446,3 \pm 965,1$ дин/с/см⁻⁵. Исходя из полученных данных можно судить о незначительном снижении минутного объема сердца ($p > 0,05$) в общей группе больных, остальные показатели находятся в пределах нормы, однако величина периферического сосудистого сопротивления приближена к верхней границе нормы ($p > 0,05$).

Таблица 19.

Показатели гемодинамики у пациентов с болезнью Крона

Группа больных		Показатели гемодинамики			
		CO, мл	СОС, мл	МОС, мл	ПСС, дин/с/см ⁻⁵
Общие данные (n=30)		$43,74 \pm 12,07$	$56,09 \pm 17,6$	$3495 \pm 463,7$	$2446,3 \pm 675,1$
Лечение :	Оперативное (n=11)	$43,9 \pm 12,6$	$56,8 \pm 17,5$	$3514,7 \pm 569,0$	$2437,6 \pm 601,8$
	Консервативное (n=19)	$42,9 \pm 12,7$	$54,6 \pm 16,6$	$3423,4 \pm 728,3$	$2498,7 \pm 390,6$
Пол:	Мужчины (n=18)	$44,3 \pm 12,9$	$57,1 \pm 18,3$	$3537,2 \pm 498,4$	$2432,3 \pm 795,3$
	Женщины (n=12)	$42,9 \pm 12,7$	$53,8 \pm 15,5$	$3417,2 \pm 820,0$	$2521,7 \pm 340,7$
Возраст	от 22 до 36 (n=19)	$44,2 \pm 12,7$	$56,8 \pm 17,5$	$3543,6 \pm 1159,1$	$2412,6 \pm 964$
	от 55 до 62 (n=11)	$42,6 \pm 12,9$	$54 \pm 16,6$	$3391,2 \pm 336$	$2432,3 \pm 405,3$
Группа сравнения (n=52)		$46,9 \pm 11,4$	$69,4 \pm 8,5$	$4127,1 \pm 625,3$	$2105,8 \pm 598,4$

В общей группе больных показатели гемодинамики находились в пределах нормы. Это может свидетельствовать о том, что наличие болезни Крона и ее активность существенно не влияют на систему кровообращения пациентов.

Таблица 20

Показатели гемодинамики при болезни Крона у женщин

Группа больных		Показатели гемодинамики			
		СО, мл	СОС, мл	МОС, мл	ПСС, дин/с/см ⁻⁵
Общие данные (n=12)		42,9±12,7	53,8±15,5	3417,2±620,5	2521,7±502,7
Лечение:	Оперативное (n=4)	43±12,8	54,6±15,8	3429,6±326,7	2517,4±417
	Консервативное (n=8)	43,5±12,9	53,6±15,9	3428±759,0	2519,4±433,2
Возраст	от 22 до 36 (n=7)	44,3±12,6	55,1±15,6	3519,1±529,4	2437,9±718,8
	от 55 до 62 (n=5)	42,9±12,7	53,7±15,5	3417,2±679,1	2521,7±405,7

Таблица 21

Показатели гемодинамики при болезни Крона у мужчин

Группа больных		Показатели гемодинамики			
		СО, мл	СОС, мл	МОС, мл	ПСС, дин/с/см ⁻⁵
Общие данные (n=18)		44,3±12,9	57,1±18,3	3537,2±798,1	2432,3±995,3
Лечение:	Оперативное (n=4)	44±13,4	57,4±19	3556,7±534,5	2446,6±560,4
	Консервативное (n=8)	43,3±13	55,4±17,3	3450,5±664,9	2491,8±478,6
Возраст	от 22 до 36 (n=7)	44,3±12,9	57±18,3	3537,2±598,3	2432,3±485,3
	от 55 до 62 (n=5)	41,3±12,8	53,6±17,4	3299,4±416,8	2626,5±680,1

Анализируя данные таблиц можно сделать вывод, что показатели гемодинамики незначительно разнятся в зависимости от пола и возраста, но это не перечит общепринятым нормам. При болезни Крона показатели гемодинамики значительно не изменяются и варьируются в пределах нормы ($p>0,05$). Однако стоит отметить, что показатель периферического сосудистого сопротивления при данной патологии находится на верхней границе нормы, а систолический объем сердца снижен для всех категорий больных ($p>0,05$).

3.4. Показатели вариационной пульсометрии

Состояние вегетативной нервной системы изучено у 56 больных, поступивших в хирургическое отделение с диагнозом болезнь Крона. Среди пациентов 26 мужчин (46,23%) и 30 женщин (53,57%). Средний возраст больных - 42,4 года. Средний возраст поступивших мужчин - 41,7 года, женщин - 43 года. Группу контроля составили 40 человек без сопутствующей соматической патологии (табл. 10).

Среди поступивших оперированы 18 больных (32,14%). Остальные пациенты (67,86%) были пролечены консервативно. Оперативное вмешательство сводилось к выполнению аппендэктомии (27,8%), резекции участка тонкой кишки (50%), диагностической лапаротомии (22,2%).

При оценке активности вегетативной нервной системы установлено, что при болезни Крона отмечается преобладание симпатического звена. В общей группе больных показатели вариационной пульсометрии были следующие: мода (M_o) – $0,76 \pm 0,1$ с., амплитуда моды ($A M_o$) – $64,41 \pm 8,6\%$, вариационный размах (ΔX) – $0,13 \pm 0,02$ с., индекс напряжения (ИН) – $338,39 \pm 34,56$ усл.ед. В группе контроля ($n=40$) показатели были следующие: мода (M_o) – $0,87 \pm 0,1$ с., амплитуда моды ($A M_o$) – $40,65 \pm 1,5\%$, вариационный размах (ΔX) – $0,23 \pm 0,01$ с., индекс напряжения (ИН) – $111,6 \pm 8,0$ усл.ед. С учетом вариантов нормы симпатическая активность возросла более чем на 50% ($p < 0,05$).

Среди исследуемых больных эйтонический тонус вегетативной нервной системы был выявлен лишь у 26,8%, т.е. в этих случаях можно судить о сохранении вегетативного гомеостаза. В 73,2% случаев выявлено преобладание симпатической нервной системы, причем у 64,3% больных определено умеренное преобладание СНС, а у 8,9% - выраженное. Преобладания парасимпатической нервной системы выявлено не было.

Показатели кардиоинтервалографии для разных групп больных в зависимости от пола, возраста, метода лечения и локализации процесса представлены в таблице 22.

Таблица 22.

Показатели вариационной пульсометрии при болезни Крона.

Группа больных		Показатели кардиоинтервалографии			
		Мо, с	АМо, %	ΔХ, с	ИН, усл.ед.
Общие данные (n=56)		0,76±0,1	64,41±8,6*	0,13±0,02*	338,39±34,56*
Группа контроля (n=52)		0,87±0,1	40,65±1,5	0,23±0,01	111,6±8,0
Лечение:	Оперативное (n=18)	0,73±0,09	70,61±6,3*	0,11±0,01*	404,11±41,32*
	Консервативное (n=38)	0,78±0,18	61,5±11,0*	0,14±0,01*	207,2±21,26*
Пол:	Мужчины (n=26)	0,73±0,11	64,0±7,4*	0,12±0,02*	362,5±28,8*
	Женщины (n=30)	0,79±0,1	64,67±8,4*	0,14±0,02*	317,5±30,68*
Возраст	До 55 лет (n=41)	0,77±0,18	62,0±18,4*	0,14±0,08*	327,5±26,8*
	Старше 55 лет (n=15)	0,74±0,17	68,1±10,5*	0,11±0,03*	354,5±30,68*
Локализация процесса	Терминальный илеит (n=47)	0,76±0,08	66,41±11,7*	0,12±0,01*	397,6±54,5*
	Толстая кишки (n=9)	0,73±0,17	62,9±12,3*	0,14±0,02*	315,7±64,3*

Примечание: * - достоверность к группе контроля (p<0,05)

Исходя из данных, представленных в таблице 22, можно сделать вывод, о том, что при болезни Крона на момент поступления в хирургический стационар у больных преобладает тонус симпатической нервной системы. Статистически значимые (p<0,05) различия показателей АМо, ΔХ, ИН по сравнению с группой контроля были выявлены у всех групп больных. АМо, ΔХ, ИН по сравнению с группой контроля были выявлены у всех групп больных. В общей группе по сравнению с группой контроля АМо возрастает на 58,5%, ΔХ снижается на 76,9%, ИН возрастает на 203,2%.

Метод лечения выражено влияет на вегетативный гомеостаз. Так, показатели пульсометрии у больных, которым проводилась консервативная терапия приближены к нормальным значениям: АМо – 61,47±17,0%, ΔХ – 0,14±0,01 с., ИН – 207,24±21,26 усл.ед. При выполнении оперативных вмешательств показатели вариационной пульсометрии были следующие: Мо – 0,73±0,09 с., АМо – 70,61±6,3%, ΔХ – 0,11±0,013 с., ИН – 404,11±41,32 усл.ед. При консервативном лечении симпатическая активность

снижалась. Это означало, что симпатическая активность у оперированных больных оказалась выше на 95%, чем у пациентов, которым не потребовалось экстренного оперативного вмешательства, и на 262,1% выше, чем у лиц из группы контроля ($p < 0,05$).

Что касается состояния вегетативного гемостаза у больных разного пола и возраста, получены следующие данные. Симпатическая активность на 14,1% выше у мужчин (ИН – $362,5 \pm 45,8$ усл.ед), чем у женщин (ИН – $317,5 \pm 40,68$ усл.ед) ($p < 0,05$). Также тонус симпатической нервной системы на 8,2% активнее преобладает у больных старше 55 лет (ИН – $354,5 \pm 30,68$ усл.ед), чем у пациентов младшей возрастной группы (ИН – $327,5 \pm 26,8$ усл.ед.).

В ходе исследования было установлено, что локализация патологического очага влияет на симпатическую активность нервной системы. При локализации очага воспаления в терминальном отделе подвздошной кишки влияние симпатического звена нервной системы было на 25% более выраженным (АМо – $66,41 \pm 11,7\%$, ΔX – $0,12 \pm 0,01$ с., ИН – $397,6 \pm 54,5$ усл.ед), чем при толстокишечной локализации патологического процесса (АМо – $62,94 \pm 12,3\%$, ΔX – $0,14 \pm 0,02$ с., ИН – $315,7 \pm 64,3$ усл.ед) ($p < 0,05$).

Таблица 23.

Показатели вариационной пульсометрии при болезни Крона у мужчин.

Группа больных		Мо, с	АМо, %	ΔX , с	ИН, усл.ед.
Общие данные (n=26)		$0,73 \pm 0,11$	$64,0 \pm 7,4^*$	$0,12 \pm 0,02^*$	$362,5 \pm 28,8^*$
Группа контроля (n=28)		$0,84 \pm 0,1$	$41,8 \pm 1,2$	$0,21 \pm 0,01$	$108,4 \pm 7,0$
Лечение:	Оперативное (n=8)	$0,72 \pm 0,08$	$66,3 \pm 6,0^*$	$0,11 \pm 0,01^*$	$401,9 \pm 26,8^*$
	Консервативное (n=18)	$0,73 \pm 0,1$	$64,1 \pm 7,3^*$	$0,12 \pm 0,01^*$	$332,2 \pm 18,2^*$
Возраст	До 55 лет (n=19)	$0,76 \pm 0,1$	$61,1 \pm 7,4^*$	$0,12 \pm 0,02^*$	$351,7 \pm 22,9^*$
	Старше 55 лет (n=7)	$0,65 \pm 0,1$	$72,2 \pm 5,5^*$	$0,12 \pm 0,02^*$	$374,1 \pm 21,7^*$
Локализация процесса	Подвздошная кишка (n=21)	$0,73 \pm 0,08$	$68,5 \pm 6,3^*$	$0,13 \pm 0,01^*$	$394,6 \pm 26,5^*$
	Толстая кишки (n=5)	$0,71 \pm 0,06$	$65,9 \pm 5,3^*$	$0,12 \pm 0,01^*$	$341,3 \pm 25,4^*$

Примечание: * - достоверность к группе контроля ($p < 0,05$)

При сравнении показателей вариационной пульсометрии у мужчин в зависимости от вида лечения, возраста и локализации процесса были выявлены достоверно значимые различия с в сравнении с группой контроля (табл. 23). Как и в общей группе больных, наибольшее влияния симпатической нервной системы на вегетативный гомеостаз выявлено у больных после оперативного лечения (ИН - $401,9 \pm 26,8$ усл.ед.), что на 21% выше, чем у пациентов после консервативного лечения и в 3,7 раза больше, чем в группе контроля. Высокая симпатическая активность фиксирована у больных с локализацией воспалительного очага в подвздошной кишке (ИН - $394,6 \pm 26,5$ усл.ед.). У мужчин с толстокишечной локализацией процесса так же выявлено преобладание симпатического звена нервной системы, однако его влияние ниже на 13,5% ниже, чем при воспалении в подвздошной кишке.

Таблица 24.

Показатели вариационной пульсометрии при болезни Крона у женщин.

Группа больных		Показатели кардиоинтервалографии			
		Мо, с	АМо, %	ΔX , с	ИН, усл.ед.
Общие данные (n=30)		$0,79 \pm 0,1$	$64,67 \pm 8,46$ *	$0,14 \pm 0,02$ *	$317,5 \pm 30,68$ *
Группа контроля (n=24)		$0,89 \pm 0,1$	$39,7 \pm 1,3$	$0,25 \pm 0,01$	$114,7 \pm 7,0$
Лечение:	Оперативное (n=10)	$0,71 \pm 0,07$	$67,3 \pm 5,1^*$	$0,12 \pm 0,01$ *	$414,5 \pm 29,8^*$
	Консервативное (n=20)	$0,74 \pm 0,1$	$63,1 \pm 7,1^*$	$0,12 \pm 0,01$ *	$196,2 \pm 19,3^*$
Возраст	До 55 лет (n=21)	$0,75 \pm 0,1$	$62,1 \pm 6,4^*$	$0,12 \pm 0,02$ *	$364,7 \pm 23,1^*$
	Старше 55 лет (n=9)	$0,64 \pm 0,1$	$68,2 \pm 6,7^*$	$0,12 \pm 0,02$ *	$384,1 \pm 24,52$ *
Локализация процесса	Подвздошная кишка (n=26)	$0,72 \pm 0,06$	$69,41 \pm 6,0^*$	$0,13 \pm 0,01$ *	$382,6 \pm 28,7^*$
	Толстая кишки (n=4)	$0,68 \pm 0,06$	$64,94 \pm 7,7^*$	$0,12 \pm 0,02$ *	$332,6 \pm 20,5^*$

Примечание: * - достоверность к группе контроля ($p < 0,05$)

Исходя из данных таблицы 24 следует, что у пациентов женского пола, как и в общей группе больных, отмечается достоверное повышение симпатической активности. Эйтонический тонус нервной системы (ИН – 196 усл.ед.) был фиксирован у пациенток, пролеченных консервативно. Однако у оперированных женщин симпатическая активность повышается в 3,6 раза по сравнению с группой контроля. Так же следует отметить, что симпатическая активность у оперированных женщин выше на 3%, чем у оперированных мужчин. Однако у женщин с локализацией воспаления в подвздошной кишке влияние симпатического звена на 3% ниже, чем у мужчин с подобной локализацией.

Изменения основных показателей вариационной пульсометрии в зависимости от объема оперативного вмешательства в сравнении с консервативным лечением представлены в таблице 25.

Таблица 25.

**Показатели вариационной пульсометрии
в зависимости от метода лечения**

Объем операции	Показатели ВП			
	Мо (с)	АМо (%)	ΔX (с)	ИН (усл.ед.)
Аппендэктомия (n=5)	0,71±0,08	74,14±6,1	0,13±0,01	360,1±37,3*
Резекция кишки (n=9)	0,75±0,09	75,22±5,9	0,09±0,01	493,5±40,0*
Диагностическая лапароскопия (n=4)	0,72±0,08	37,5±3,53*	0,12±0,00	156,25±14,73
Консервативное лечение (n=38)	0,78±0,18	61,47±11,0	0,14±0,08	207,24±21,26

Примечание: * – $p < 0,05$, где p – различия при сравнении показателей ВП у пациентов, требующих экстренной операции и пролеченных консервативно.

Как видно из приведенной таблицы, во всех случаях зафиксировано умеренное преобладания симпатической нервной системы, о чем говорят низкие значения ΔX и высокие значения ИН и АМо. Показатели вариационной пульсометрии у больных, пролеченных консервативно, приближаются к

границам нормы, что можно трактовать как эйтонический статус ВНС, с незначительным преобладанием СНС.

Достоверно значимые различия фиксированы в группах больных, которым выполнялась аппендэктомия или резекция кишки. Симпатическая активность выросла на 73,8% и 138,1% соответственно, по сравнению с больными после консервативного лечения ($p < 0,05$). Самые низкие значения ΔX ($0,09 \pm 0,04$ с) и самый высокий индекс напряжения ($493,46 \pm 224,96$ усл.ед.) были зафиксированы у больных, которым при болезни Крона была выполнена резекция тонкой кишки. Симпатическая активность в этом случае была в 4,4 раза, выше чем в группе контроля ($p < 0,05$).

У больных, которым была выполнена диагностическая лапароскопия, было фиксировано самое низкое влияние симпатической системы на вегетативный гомеостаз. Индекс напряжения в 3,2 раза меньше, чем у больных после резекции кишки и в 2,3 раза меньше, чем после аппендэктомии.

Таблица 26.

Показатели вариационной пульсометрии в зависимости от тяжести атаки болезни Крона.

Тяжести атаки по Харви-Брэдшоу	Показатели ВП			
	Мо (с)	АМо (%)	ΔX (с)	ИН (усл.ед.)
Легкая атака (n=7)	$0,76 \pm 0,2$	$77,1 \pm 10,5$	$0,13 \pm 0,02$	$298,1 \pm 40,3$
Среднетяжелая атака (n=30)	$0,78 \pm 0,1$	$70,2 \pm 9,3$	$0,10 \pm 0,01$	$360,78 \pm 38,5^*$
Тяжелая атака (n=19)	$0,74 \pm 0,12$	$68,5 \pm 5,53$	$0,12 \pm 0,02$	$560,9 \pm 39,3^*$

Примечание: * - достоверность к предыдущей группе.

Анализируя таблицу 26, можно сделать вывод о том, что тяжесть атаки болезни Крона негативно влияет на вегетативный гомеостаз. При этом активность симпатического звена нервной системы прямо пропорциональна тяжести текущего обострения. Показатели вариационной пульсометрии при легкой (ИН – $298,1 \pm 40,3$ усл.ед) и среднетяжелой (ИН – $360,78 \pm 38,5$ усл.ед) атаке болезни Крона указывают на умеренное преобладание симпатической

нервной системы. При тяжелом обострении болезни Крона отмечается выраженное преобладание симпатической нервной системы (АМо – $68,5 \pm 5,53\%$, $\Delta X - 0,12 \pm 0,04$ с., ИН – $560,9 \pm 59,3$ усл.ед). В ходе исследования выявлен достоверный рост ($p < 0,05$) симпатической активности при тяжелой атаке на $55,5\%$, в сравнении с среднетяжелой атакой, и на $88,2\%$, в сравнении с лёгкой атакой.

3.5. Особенности морфологических изменений

Резецированные во время операции участки тонкой кишки были направлены на патологоанатомическое исследование, в ходе которого было установлено, что при болезни Крона характерным является возникновение щелевидных язв на слизистой оболочке. Щелевидные или змеевидные язвы (рис. 5-8) имеют ровные края с наличием вокруг и преимущественно в дне язвы грануляционной ткани, воспалительного клеточного инфильтрата (рис. 5б, 5в).

Одной из главных особенностей гистологической картины при болезни Крона является наличие гранулём. Гранулематозное воспаление — воспаление, которое характеризуется образованием гранулём (узелков), возникающих в результате пролиферации и трансформации способных к фагоцитозу клеток. В состав гранулём входят различные типы макрофагов (эпителиоидные, гигантские типа Пирогова — Лангханса, клетки типа инородных тел, ксантомные клетки), а также другие виды клеток — лимфоциты, плазматические, эозинофилы, нейтрофилы. При болезни Крона гранулёмы чаще похожи на туберкулезные, т.е. состоят из эпителиоидных клеток, лимфоцитов и многоядерных гигантских клеток типа Пирогова — Лангханса (рис. 7а, 7б, 7в, 7г), но в отличие от туберкулоидных в них нет очагов казеозного некроза. Также в исследуемых препаратах прослеживался трансмуральный характер поражения. Видны изменения мышечной оболочки кишки в виде мононуклеарной и эозинофильной инфильтрации (рис. 8г).

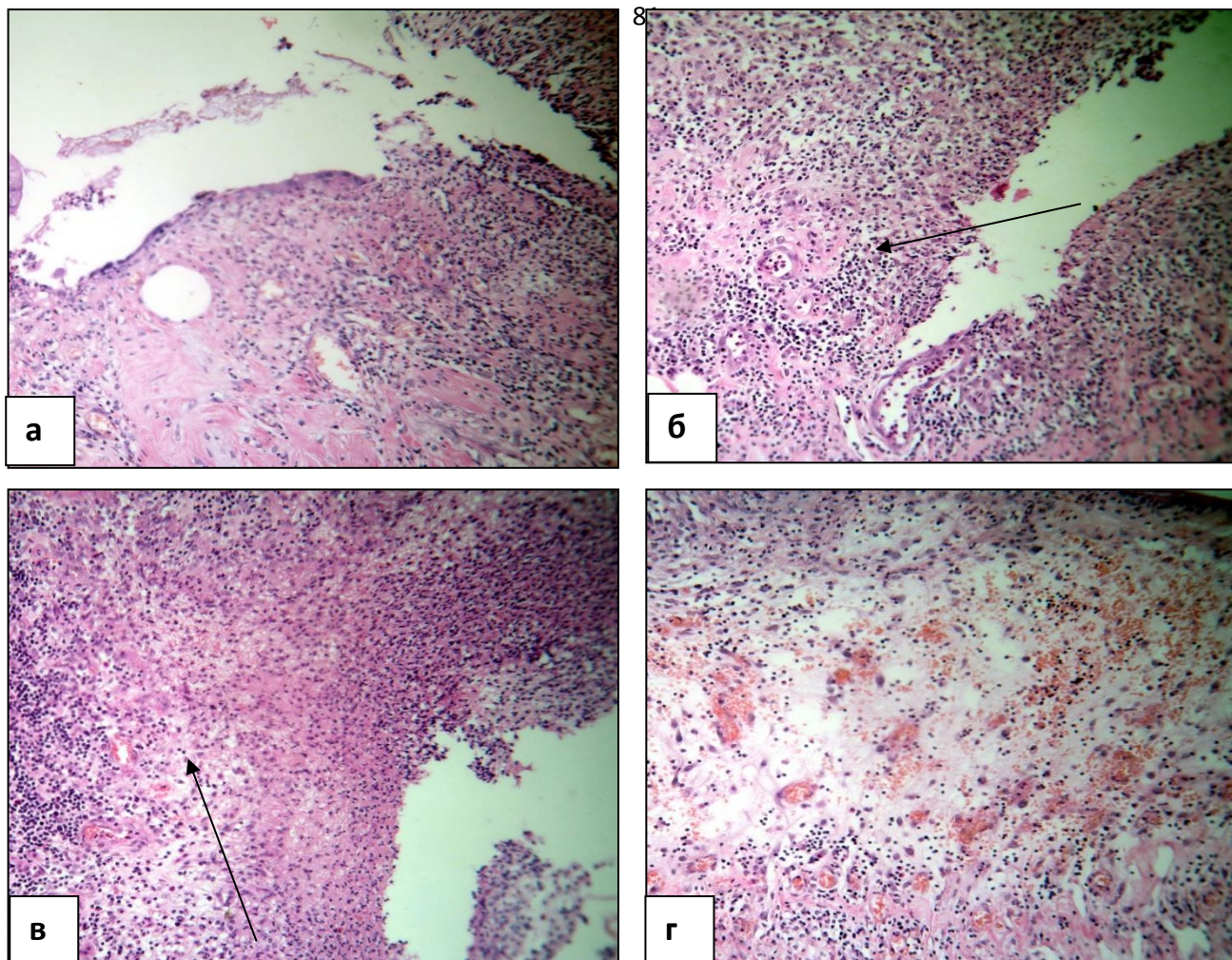


Рис. 5. Морфологические изменения тонкой кишки при болезни Крона. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: а-г - 160.

а,б,в. Щелевидные язвы слизистой оболочки и подслизистой основы с развитием в дне язв грануляционной ткани (показано стрелками); выраженная полиморфноклеточная инфильтрация стенки.

б,в. Выраженная полиморфноклеточная инфильтрация серозной оболочки, жировой клетчатки с фибринозно-гнойным экссудатом.

г. Грубый склероз, лимфоцитарная инфильтрация и полнокровие сосудов подслизистой основы.

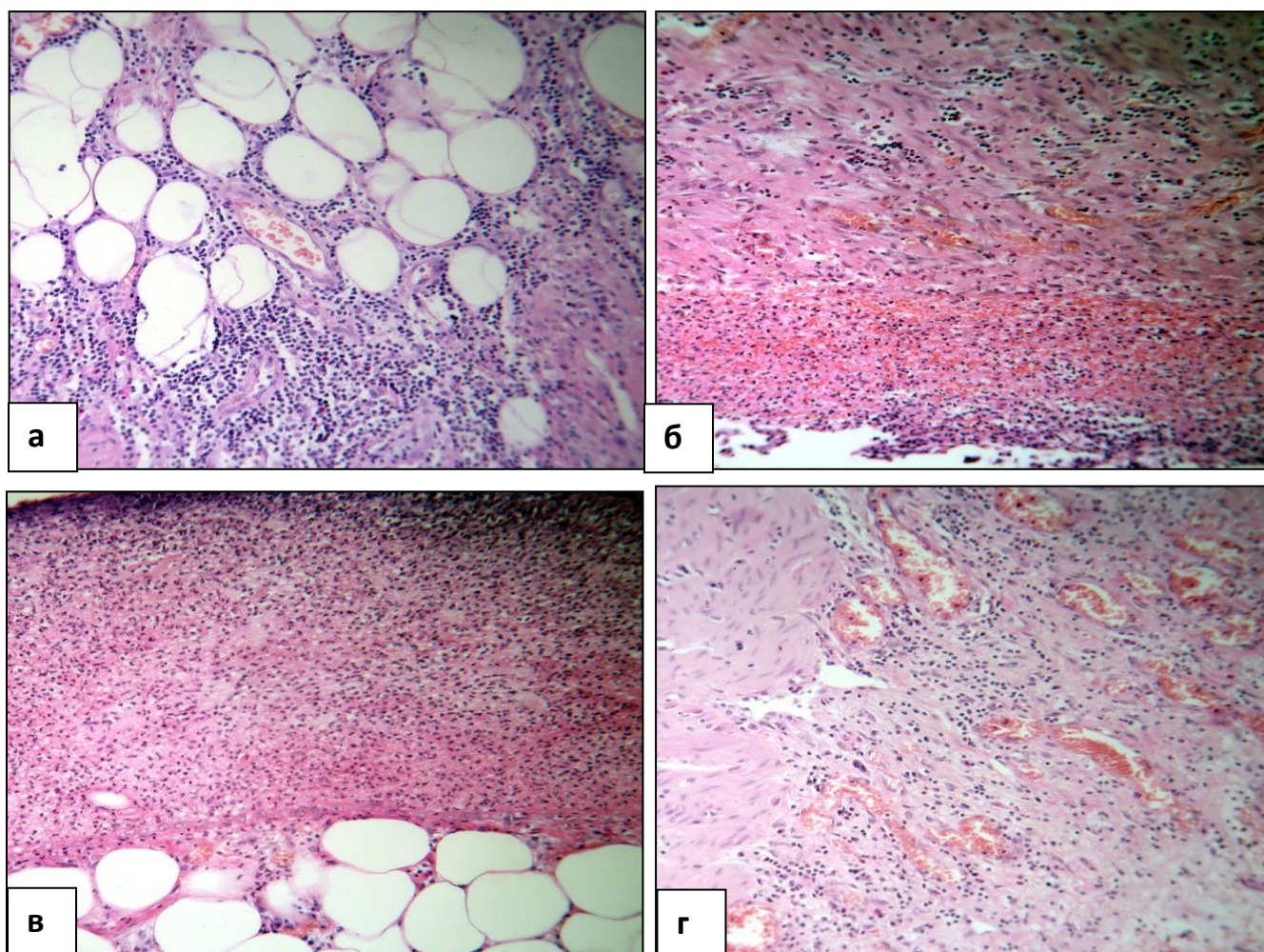


Рис. 6. Изменения тонкой кишки при болезни Крона.
Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: а-г - 200.

а. Выраженная лимфоцитарная инфильтрация серозной оболочки и жировой клетчатки.

б,в. Выраженная полиморфноклеточная инфильтрация серозной оболочки, жировой клетчатки с фибринозно-гнойным экссудатом.

г. Грубый склероз, лимфоцитарная инфильтрация и полнокровие сосудов мышечной и серозной оболочек.

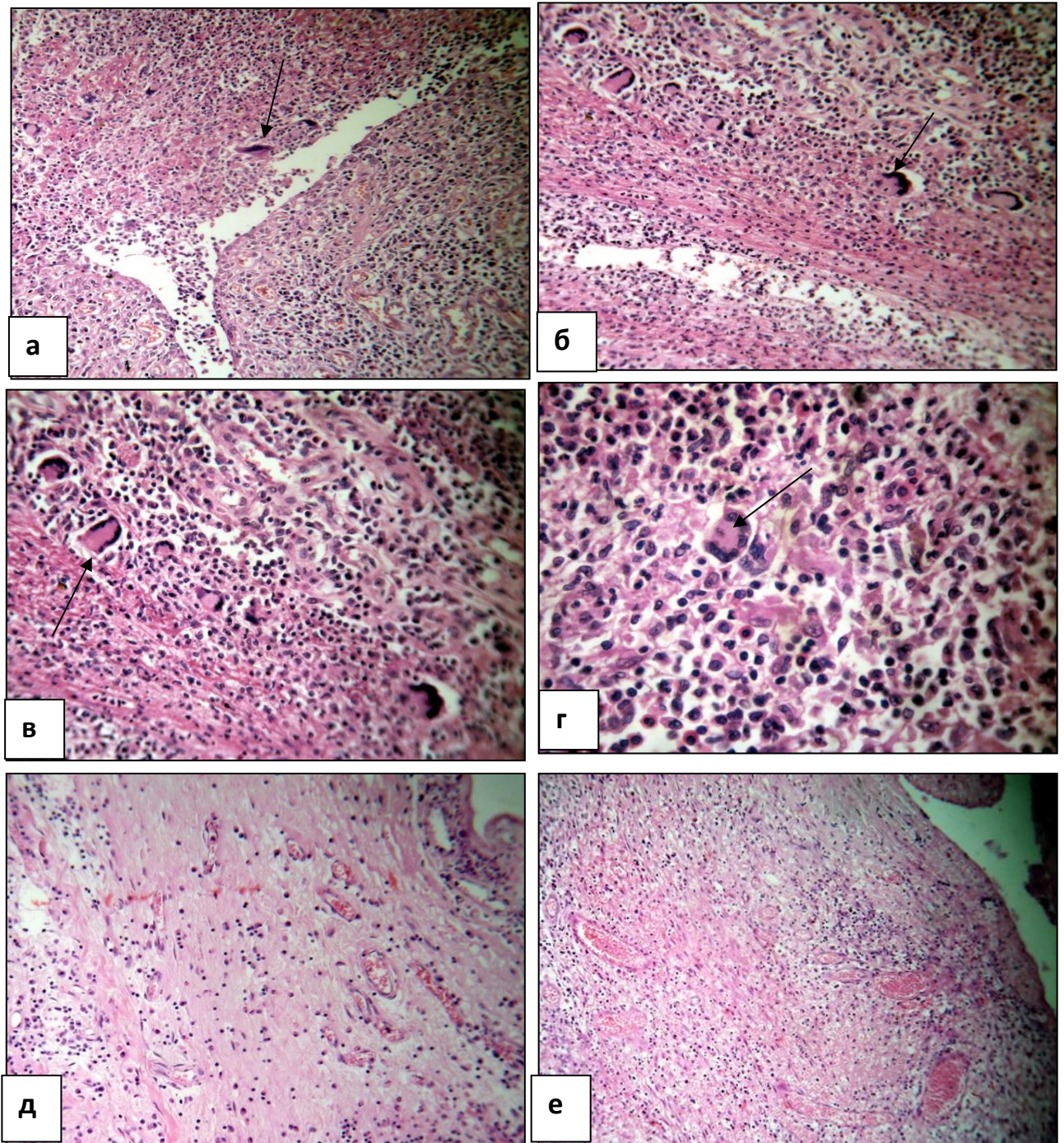


Рис. 7. Морфологические изменения тонкой кишки при болезни Крона. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: а - 100; б, в, д, е - 200; г - 400.

а, б, в, г. Щелевидные язвы слизистой оболочки и подслизистой основы. Инфильтрация слизистой оболочки лимфоцитами, плазмócитами, сегментоядерными лейкоцитами и гигантскими многоядерными клетками типа Пирогова-Ланхганса (показаны стрелками).

д. Склероз стенки кишки с отеком и воспалительной инфильтрацией.

е. Участок утолщенной, склерозированной серозной оболочки с полнокровием сосудов и выраженной воспалительной инфильтрацией.

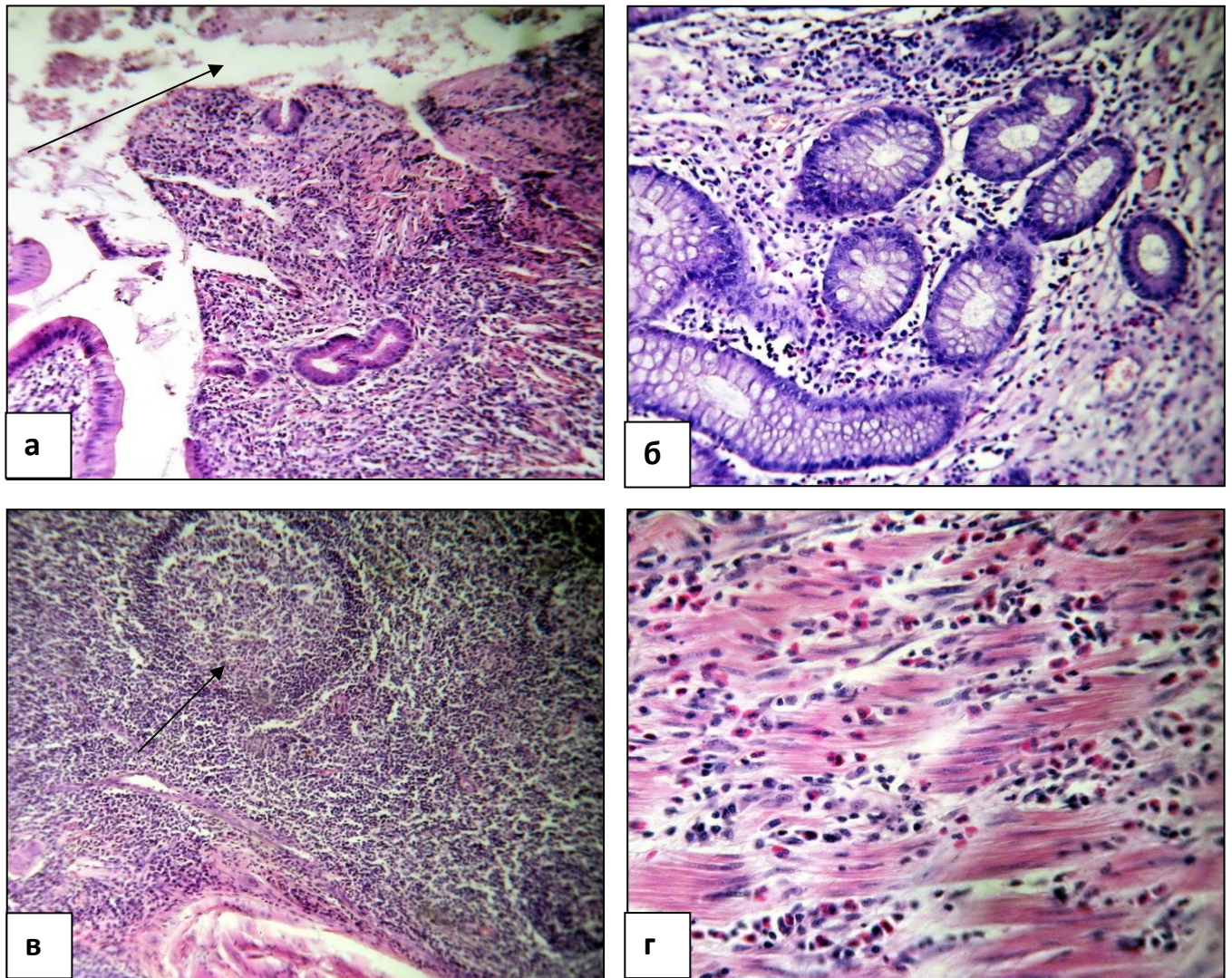


Рис. 8. Морфологические изменения тонкой кишки при болезни Крона. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: а,в - 160; б – 200; г-400.

- а. Щелевидная язва слизистой оболочки (показана стрелкой). Выраженная лимфоцитарная и нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки.
- б. Гиперплазия эпителия крипт слизистой оболочки и выраженная полиморфноклеточная инфильтрация.
- в. Резко выраженная лимфоцитарная инфильтрация стенки кишки с образованием лимфоидных фолликулов (показан стрелкой).
- г. Выраженная мононуклеарная и эозинофильная инфильтрация мышечной оболочки кишки.

Трансмуральный характер поражения кишки при болезни Крона определяет поражение серозной оболочки и жировой клетчатки (рис. 6б, 6в; рис. 7е). Клетчатка частично окружает тонкую кишку по передней и задней поверхности вовлеченного сегмента. Этот феномен известен как «жировая обертка» (fat wrapping) и является специфичным для болезни Крона.

Представленные морфологические исследования подтверждают специфику изменения при болезни Крона.

3.6. Заключение

Клинические проявления болезни Крона разнообразны. Ведущими клиническими симптомами являлись боль животе (91,8%), диспепсические явления (61,8%), расстройства стула (28,3%) и лихорадка до 38,5С (28,2%). Частота симптомов определяется полом и возрастом пациентов, а также локализацией патологического очага.

Частота болевого синдрома доминировала у больных с илеоцекальной локализацией патологического процесса (98,1%). При тонко- и толстокишечной локализации частота болевого синдрома снижалась (83% и 66,7% соответственно). Диарея и кровянистые выделения при акте дефекации наблюдались преимущественно при патологическом процессе в толстой кишке.

Изменения в общем анализе крови наблюдались у 66,95% больных. У 51,9% пациента был выявлен лейкоцитоз выше $10,0 \times 10^9$ ед/л. В 22,3% случаев лейкоцитоз был выше $15,0 \times 10^9$ ед/л. Высокий лейкоцитоз наблюдался у больных с инфильтратом брюшной полости (12%) или в случае перитонита (10,3%). В 15% случаев в общем анализе крови наблюдалась анемия, которая у 13,71% была хронической, а в 1,29% острой. Хроническая анемия у 8,2% пациентов была легкой степени, у 5,5% - средней степени тяжести. Выраженность изменений наиболее значительна при локализации

патологического процесса в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области. При этом показатели общей гемодинамики существенных изменений не претерпевали.

В то же время изменения вегетативного гомеостаза характеризовались преобладанием активности симпатического звена. При этом симпатическая активность по сравнению с контролем в общей группе больных возросла на 203,2%, у женщин – на 184,5%, у мужчин – на 224,8%, при локализации очага воспаления в терминальном отделе тонкой кишки и илеоцекальной области – на 256,3%, при вовлечении в процесс толстой кишки – на 182,9%. С усугублением тяжести болезни Крона выявленная тенденция сохраняется: симпатическая активность при тяжелой атаке повышается на 55,5%, по сравнению со среднетяжелой, и на 88,2% по сравнению с легкой атакой.

При проведении морфологического исследования выявлено возникновение щелевидных или змеевидных язв на слизистой оболочке и гранулем. Язвы имеют ровные края с наличием вокруг и преимущественно в дне язвы грануляционной ткани, воспалительного клеточного инфильтрата. Гранулемы состоят из эпителиоидных клеток, лимфоцитов и многоядерных гигантских клеток типа Пирогова — Лангханса, очагов казеозного некроза в них нет. Прослеживался трансмуральный характер поражения. Выявлены изменения мышечной оболочки кишки в виде мононуклеарной и эозинофильной инфильтрации.

ГЛАВА IV

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ КРОНА

4.1. Генетические аспекты болезни Крона

Частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 была изучена среди больных, поступивших в общехирургический стационар. Были проанализированы полиморфные варианты гена NOD2/CARD15 (Gly908Arg, Leu3020insC) у 40 пациентов, ранее находившихся на лечении в хирургическом отделении с диагнозом болезнь Крона. Контрольную группу составили 40 человек, проходивших плановое оперативное лечение в хирургическом стационаре по поводу грыж передней брюшной стенки.

Таблица 27

Частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 при болезни Крона

Группа больных		Частота полиморфных вариантов гена CARD15/NOD2			
		Leu3020insC	Gly908Arg	Leu3020insC + Gly908Arg	
Пациенты с болезнью Крона	Общие данные (n=40)		12 (30%)*	1 (2,5%)	1 (2,5%)
	Пол:	Мужчины (n=20)	7 (35%)*	1 (5%)	1 (5%)
		Женщины (n=20)	5 (25%)*	-	-
	Возраст	от 18 до 25 (n=14)	6 (42,9%)*	-	-
		от 26 до 35 (n=15)	6 (40%)*	-	1 (6,6%)
		от 36 до 55 (n=11)	-	1 (9%)	-
	Рецидивное течение	да (n=8)	8 (100%)**	-	-
нет (n=32)		4 (12,5%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	
Пациенты с грыжами передней брюшной стенки (n=40)		- (0%)	- (0%)	- (0%)	

Примечание: * - достоверность к группе контроля (p<0,05);

** - достоверность к группе больных без рецидива (p<0,05)

Проведенное исследование показало, что в исследуемой группе пациентов с болезнью Крона полиморфизмы гена CARD15/NOD2 встречались с частотой 35 %. Мутации встречались только в гетерозиготном варианте. Полиморфный вариант Leu3020insC встречался у 12 больных (30%), Gly908Arg у 1 больного (2,5%), у 1 больного (2,5%) были выявлены оба полиморфных варианта. В группе сравнения, среди больных с грыжами передней брюшной стенки, полиморфизма гена выявлено не было. Исходя из данных (табл. 27) следует, что полиморфизм гена наблюдается чаще среди мужчин (45%), чем среди женщин (25%).

Полиморфный вариант Leu3020insC преобладает среди пациентов мужского пола (35%), в сравнении с женским (25%). Вариант Gly908Arg встречался лишь среди мужчин (5%), причем в 5% случаев в комбинации с полиморфным вариантом Leu3020insC. Среди пациентов женского пола Gly908Arg не встречался.

Что касается возрастного аспекта, полиморфный вариант Leu3020insC ассоциируется с ранним возрастом начала заболевания и в равной мере встречался в возрастных категориях от 18 до 25 лет (42,9%) и от 26 до 35 лет (40%). Среди больных старшей возрастной группы данный полиморфный вариант выявлен не был. Напротив, Gly908Arg был выявлен среди больных старшей возрастной группы (9%) и среди больных средней возрастной группы в сочетании с Leu3020insC (6,6%).

Согласно полученным данным, у всех больных (100%) с рецидивом болезни Крона в анамнезе выявлена мутация исследуемого гена, причем, в виде полиморфного варианта Leu3020insC. В группе больных, не имеющих в анамнезе рецидива заболевания, частота мутации гена CARD15/NOD2 заметно ниже (18,7%). Также, следует отметить, что у пациентов без рецидива заболевания выявлен полиморфный вариант Gly908Arg с частотой 6,2%. Полученные данные дают основание полагать, что возникновение рецидива болезни Крона ассоциировано с полиморфным вариантом Leu3020insC.

**Частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 в зависимости от
метода лечения и объема оперативного пособия**

Группа больных	Leu3020insC	Gly908Arg	Leu3020insC + Gly908Arg
Больные, которым была показана операция (n=16)	12 (75%)*	-	1 (6,3%)
• Аппендэктомия (n=8)	6 (75%)*	-	-
• Резекция илеоцекального угла и терминального отдела тонкой кишки (n=5)	4 (80%)*	-	1 (20%)
• Резекции участка подвздошной кишки (n=3)	2 (66,7%)*	-	-
Больные без операции в анамнезе (n=24)	-	1 (4,2%)	-
Всего (n=40)	12 (30%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)

Примечание: * - достоверность к группе больных без операции в анамнезе ($p < 0,05$)

Основную группу (92,8%) больных с выявленным полиморфизмом гена CARD15/NOD2 составили пациенты, которым было показано оперативное вмешательство. Как показано в таблице 28, среди оперированных пациентов с болезнью Крона мутация гена CARD15/NOD2 встречается с частотой 81,3%. У данной категории больных в 75% случаев встречался полиморфный вариант Leu3020insC, а в 6,3% сочетание Leu3020insC и Gly908Arg. Среди пациентов, пролеченных консервативно, полиморфные варианты гена CARD15/NOD2 были обнаружены у 4,2%, причем был выявлен только вариант Gly908Arg.

Согласно полученным данным, прослеживается зависимость объема оперативного пособия и частоты выявления мутации в гене. В группе пациентов, которым выполнялась резекция илеоцекального угла и терминального отдела подвздошной кишки, в 100% случаев обнаружены мутации в гене CARD15/NOD2. У всех данных пациентов был выявлен

полиморфный вариант Leu3020insC, причем в 20% случаев в комбинации с Gly908Arg.

Вариант Leu3020insC встречался с частотой 62,5% среди больных, которым была выполнена аппендэктомия, и с частотой 66,7% среди пациентов, которым выполнена резекция участка тонкой кишки. Полиморфный вариант Gly908Arg у данных больных обнаружен не был.

Таблица 29.

**Частота полиморфизма CARD15 в зависимости
от локализации воспаления**

Локализация патологического процесса	Leu3020insC	Gly908Arg	Leu3020insC + Gly908Arg
Терминальный отдел подвздошной кишки и илеоцекальная область (n=26)	12 (46,2%)*		
	10 (38,5%)	1 (3,8%)	1 (3,8%)
Тонкая кишка, исключая терминальный отдел подвздошной кишки (n=7)	2 (28,6%)	-	-
Толстая кишка (n=7)	-	-	-

Примечание: * - достоверность к группе пациентов с локализацией очага воспаления в толстой кишке ($p < 0,05$)

Большинство пациентов (85,7%) с выявленным полиморфизмом гена CARD15/NOD2 – пациенты с локализацией патологического процесса в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной зоне. Установлено, что в исследуемой группе среди больных с данной локализацией воспаления (n=26) полиморфный вариант Leu3020insC выявлен у 38,5%, Gly908Arg – у 3,8%. Сочетание обоих полиморфных вариантов было выявлено у 3,8%. В группе больных с локализацией очага воспаления в иных участках тонкой кишки (n=7) полиморфный вариант выявлен у 28,6%. Среди больных с

толстокишечной локализацией процесса полиморфизм гена CARD15/NOD2 выявлен не был.

Таблица 30.

Частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 у мужчин

Группа больных		Полиморфные варианты CARD15/NOD2		
		Leu3020insC	Gly908Arg	Leu3020insC + Gly908Arg
Наличие операции в анамнезе	да (n=10)	7 (70%)*	-	1 (10%)
	нет (n=10)	-	1 (10%)	-
Возраст начала заболевания	от 18 до 25 (n=8)	4 (50%)	-	-
	от 26 до 35 (n=6)	3 (50%)	-	1 (16,7%)
	от 36 до 55 (n=6)	-	1 (16,7%)	-
Локализация	Терминальный отдел подвздошной кишки и илеоцекальная зона (n=13)	6 (46,2%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)
	Тонкая кишка, исключая терминальный отдел подвздошной кишки (n=3)	1 (33,3%)	-	-
	Толстая кишка (n=4)	-	-	-

Примечание: * - достоверность к группе больных без операции в анамнезе (p<0,05)

Исходя из полученных данных следует, что среди пациентов мужского пола полиморфизм гена CARD15/NOD2 встречался с частотой 45%. Наиболее часто полиморфизм гена встречался у больных с началом заболевания в возрасте до 35 лет. В возрасте от 18 до 35 лет у половины больных (50%) выявлен полиморфный вариант Leu3020insC, а в 1 случае (7,1%) – оба полиморфных варианта исследуемого гена (Leu3020insC, Gly908Arg). В

старшей возрастной группе лишь у одного (16,7%) больного была выявлена мутация гена CARD15/NOD2 в виде полиморфного варианта Gly908Arg.

У мужчин с болезнью Крона мутации в гене CARD15/NOD2 выявлены при локализации очага воспаления в терминальном отделе подвздошной кишки (88,9%) и в других отделах тонкой кишки (11,1%). При толстокишечной локализации процесса полиморфизма гена выявлено не было. Среди пациентов мужского пола с илеоцекальной локализацией полиморфизм гена встречался с частотой 61,5%. Полиморфный вариант Leu3020insC выявлен у 46,2% больных, Gly908Arg – у 7,7%, оба полиморфных варианта – у 7,7% пациентов. При локализации очага воспаления в других отделах тонкой кишки полиморфный вариант Leu3020insC встречался с частотой 33,3%, а варианта Gly908Arg выявлено не было.

Что касается вида проведенного лечения, то полиморфные варианты гена CARD15/NOD2 выявлены у 80% оперированных мужчин с болезнью Крона, из которых у 70% обнаружен полиморфный вариант Leu3020insC, а у 10% больных – оба полиморфных варианта (CARD15/NOD2, Gly908Arg). Среди мужчин с болезнью Крона после консервативного лечения лишь у 10% выявлена мутация гена CARD15/NOD2 в полиморфном варианте Gly908Arg.

Полученные данные свидетельствуют о том, что среди пациентов с болезнью Крона мужского пола наиболее часто мутация гена CARD15/NOD2 ассоциирована с молодым возрастом, локализацией патологического процесса в терминальном отделе подвздошной кишки и оперативным лечением в анамнезе и встречалась в полиморфном варианте CARD15/NOD2.

Частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 у женщин

Группа больных		Полиморфные варианты CARD15/NOD2		
		Leu3020insC	Gly908Arg	Leu3020insC + Gly908Arg
Наличие операции в анамнезе	да (n=6)	5 (83,3%)*	-	-
	нет (n=14)	-	-	-
Возраст начала заболевания	от 18 до 25 (n=8)	2 (25%)	-	-
	от 26 до 35 (n=6)	3 (50%)	-	-
	от 36 до 55 (n=6)	-	-	-
Локализация	Терминальный отдел подвздошной кишки и илеоцекальная зона (n=13)	4 (30,8%)	-	-
	Тонкая кишка, исключая терминальный отдел подвздошной кишки (n=3)	1 (33,3%)	-	-
	Толстая кишка (n=4)	-	-	-

Примечание: * - достоверность к группе больных без операции в анамнезе ($p < 0,05$)

В группе пациентов с болезнью Крона женского пола мутация гена CARD15/NOD2 встречается с частотой 25%, причем в виде полиморфного варианта Leu3020insC. Генетические мутации были обнаружены у 83,3% оперированных женщин с болезнью Крона. Среди пациенток после консервативного лечения полиморфизмов обнаружено не было. Полиморфный вариант Leu3020insC исследуемого гена встречался среди пациенток с возрастом начала заболевания от 26 до 35 лет в 2 раза чаще (50%). Среди пациенток с началом заболевания после 35 лет полиморфизмов гена выявлено не было. Что касается локализации патологического процесса, то у

80% больных женского пола очаг воспаления локализовался в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной зоне, а у 20% в другом отделе тонкой кишки. У пациенток с толстокишечной локализацией воспаления мутации в гене CARD15/NOD2 выявлено не было.

Объединяет данные, представленные в таблицах 30 и 31, тот факт, что наиболее часто мутации гена CARD15/NOD2 встречаются среди оперированных больных обоих полов. Пациенты с полиморфизмами исследуемого гена – лица с локализацией очага воспаления в подвздошной кишке, илеоцекальной зоне или других отделах тонкой кишки и ранним возрастом начала заболевания. Следует отметить важное различие, что полиморфный вариант Gly908Arg встречался лишь у пациентов мужского пола.

Таблица 32.

Полиморфные варианты CARD15/NOD2 в зависимости от тяжести атаки болезни Крона

Тяжесть атаки по Харви-Брэдшоу	Полиморфные варианты CARD15/NOD2		
	Leu3020insC	Gly908Arg	Leu3020insC + Gly908Arg
Легкая атака (n=3)	-	-	-
Среднетяжелая атака (n=25)	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)
Тяжелая атака (n=12)	12 (100%)*	-	-

Примечание: * - достоверность к предыдущей группе (p<0,05)

Представленные в таблице 32 данные свидетельствуют о возрастании частоты полиморфизма гена CARD15/NOD2 при более тяжелых формах течения болезни Крона. Так у больных после легкой атаки полиморфизма гена полиморфизма гена обнаружено не было, а после тяжелой атаки полиморфизм исследуемого гена встречался с частотой 100%. Также полученные данные

дают основание полагать, что тяжесть течения обусловлена определённым полиморфным вариантом гена CARD15/NOD2. Создается впечатление, что с тяжелыми формами болезни Крона ассоциирован полиморфный вариант Leu3020insC (таблица 32).

Таблица 33.

**Влияние гена CARD15/NOD2 на состояние
вегетативного гомеостаза**

Группа больных	Частота полиморфных вариантов гена CARD15/NOD2		
	Leu3020insC	Gly908Arg	Leu3020insC + Gly908Arg
Эйтонический тонус ВНС (n=14)	1 (7,1%)	-	-
Преобладание СНС (n=26)	11 (42,3%)*	1 (3,8%)	1 (3,8%)
• умеренное (n=22)	8 (36,4%)	1 (4,5%)	-
• выраженное (n=4)	3 (75%)	-	1 (25%)

Примечание: * - достоверность к группе больных с эйтоническим
тонусом вегетативной нервной системы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных следует, что у 92,9% больных с выявленной мутацией в гене CARD15/NOD2 отмечено преобладание симпатического звена нервной системы. При умеренном преобладании симпатической нервной системы полиморфный вариант Leu3020insC встречался в 8 раз чаще (36,4%), чем Gly908Arg (4,5%). А при выраженном преобладании симпатического звена нервной системы Leu3020insC выявлен в 100% случаев, причем у 25% в сочетании с Gly908Arg. Среди пациентов с сохраненным вегетативным гомеостазом полиморфные варианты гена выявлены в 7,1% случаев. Создается впечатление, что мутации гена CARD15/NOD2, особенно в виде полиморфного варианта Leu3020insC

оказывают влияние на вегетативный гомеостаз увеличивая симпатическую активность вегетативной нервной системы (рис. 9).

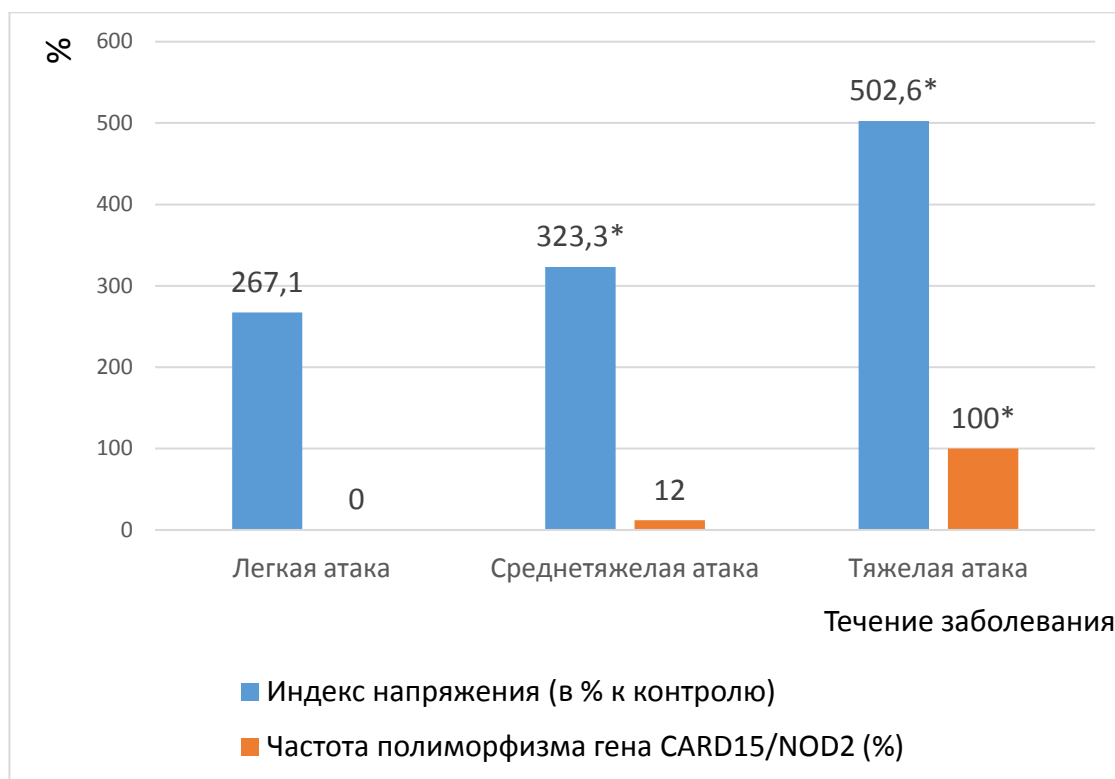


Рис. 9. Показатели симпатической активности и частоты полиморфизма гена CARD15/NOD2 в зависимости от тяжести атаки болезни Крона.

Примечание: * - достоверность к предыдущей группе ($p < 0,05$).

Представленные данные являются предпосылками к возникновению гипотезы о причастности повышенной симпатической активности, а именно ослабленной перистальтики кишечника, к возникновению болезни Крона.

4.2. Заключение

Частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 среди пациентов с болезнью Крона составила 35%. Мутации встречались только в гетерозиготном варианте. Полиморфный вариант Leu3020insC выявлен в 30%, Gly908Arg – в 2,5%, в 2,5% были выявлены оба полиморфных варианта. В

группе сравнения, среди больных с грыжами передней брюшной стенки, полиморфизма гена выявлено не было. Мутации исследуемого гена чаще наблюдались у мужчин (45%), чем у женщин (25%). У пациентов женского пола Gly908Arg не встречался.

Полиморфный вариант Leu3020insC ассоциируется с молодым возрастом больных на момент начала заболевания. Напротив, вариант Gly908Arg был выявлен у больных старшей возрастной группы (9%).

При рецидивном течении болезни Крона частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 достигала 100%, а при отсутствии рецидива только 18,7%. При наличии в анамнезе оперативного пособия частота мутации в гене CARD15/NOD2 составила 81,3%, а при консервативном лечении 4,2%. В зависимости от объема оперативного вмешательства частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 доминировала в группе больных, которым была показана резекция илеоцекального угла (100%). В зависимости от локализации патологического процесса, наибольшая частота полиморфизма исследуемого гена выявлена при воспалении в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области (46,2%). При толстокишечной локализации полиморфизма гена CARD15/NOD2 выявлено не были. Наличие половой принадлежности существенного влияния на частоту генетических изменений не оказывало. Вместе с тем с усугублением тяжести болезни Крона повышалась частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 и достигала 100%.

У 92,9% больных с полиморфизмом гена CARD15/NOD2 отмечено преобладание симпатического звена нервной системы при обострении заболевания. При умеренном преобладании симпатической нервной системы полиморфный вариант Leu3020insC встречался в 8 раз чаще (36,4%), чем Gly908Arg (4,5%). А при выраженном преобладании симпатического звена нервной системы Leu3020insC выявлен в 100% случаев, причем у 25% в сочетании с Gly908Arg. У пациентов с эйтоническим тонусом вегетативной нервной системы полиморфные варианты гена выявлены с частотой 7,1%.

ГЛАВА V

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА БОЛЕЗНИ КРОНА

5.1. Качество жизни пациентов с болезнью Крона

Оценка качества жизни была проведена на основании анкетирования больных, ранее находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении с диагнозом «Болезнь Крона». Больным предлагалось самостоятельно заполнить неспецифический опросник SF-36. Пациенты заполняли анкету в разные сроки с момента выписки из хирургического стационара. Через 1 год было анкетировано 6 больных, через 5 лет – 22, через 10 лет – 19, через 15 лет – 8 пациентов.

Таблица 34.

Показатели качества жизни у пациентов с болезнью Крона

Показатели качества жизни	Общая группа (n=55)	Через 1 год (n=6)	Через 5 лет (n=22)	Через 10 лет (n=19)	Через 15 лет (n=8)
PF	84,14±7,1*	46,33±6,2	65±3,5*	88,45±6,3*	84,37±3,3*
RP	73,21±7,3*	57,12±4,4	66,12±6,8*	82,14±4,9*	88,32±6,5*
BP	79,79±6,1*	65,3±5,1	78,4±5,5*	88,52±5,4*	84,33±6,0*
GH	55,21±5,0*	30,33±2,2	50,26±4,1*	66,13±2,5*	68,44±4,5*
VT	61,07±5,1	54,14±2,7	56,11±3,7	85,33±4,6*	67,75±4,7*
SF	86,61±8,3*	62,8±2,9	71,4±2,5*	94,57±7,4*	88,56±8,0*
RE	83,33±7,6*	70,3±4,4	69,41±6,4	88,56±6,1*	86,13±7,6*
MH	68,86±5,1*	54±2,3	57,44±5,5	75,17±7,3*	72,23±4,5*
PH	48,73±7,8*	39,25±1,4	43,14±4,3	50,32±1,4*	53,43±5,8*
MH	48,99±6,4	41,56±3,3	41,3±2,6	53,4±3,5*	58,16±6,4*

Примечание: * - достоверность к показателям качества жизни больных через 1 год после выписки из стационара.

Исходя из полученных данных следует, что все показатели качества жизни растут с увеличением сроков от момента заболевания. Показатели физической активности через 15 лет после выписки из хирургического стационара на 82,1% выше, чем через год. Подобным образом вырастает уровень ролевого (на 54,9%) и социального (на 41,1%) функционирования, обусловленные физическим состоянием. По-видимому, данная тенденция

связана с тем, что через год после выписки сохраняются остаточные явления заболевания, ограничена трудоспособность как у оперированных, так и у неоперированных больных. Также, сохранением симптомов заболевания обусловлено негативное влияние болевого синдрома на качество жизни в первые годы после возникновения заболевания. Со временем это влияние уменьшается на 29,1%. Помимо физического компонента здоровья, со временем улучшается психологический статус пациентов, уровни психического здоровья и эмоционального состояния возрастают на 33,8% и 22,5% соответственно. Данный рост можно расценивать, как эффективное и своевременное лечение патологии в хирургическом стационаре с дальнейшим адекватным амбулаторным лечением у гастроэнтеролога.

Таблица 35.

Показатели качества жизни у женщин с болезнью Крона

Показатели качества жизни	Общая группа (n=21)	Возраст		Вид лечения	
		до 45 лет (n=11)	старше 45 лет (n=10)	Операция (n=7)	Консервативное лечение (n=14)
PF	84,3±7,1	88,3±5,5	83,5±3,6	80,5±5,3	87,9±6,1
RP	75,1±6,9	80,2±5,7	73,1±6,8	76,2±4,4	75,0±3,1
BP	74,6±5,1	75,7±5,0	73±3,5	76,5±4,9	73,3±5,0
GH	59,2±4,7	66,4±2,5	50,6±4,1*	62,1±4,2	57,4±4,5
VT	66,1±8,0	75,5±7,4	62,1±6,7*	67,3±6,6	65,5±5,7
SF	85,1±6,3	87,1±5,9	85,3±5,5	83,5±6,4	88,6±4,5
RE	78,4±7,6	78,3±4,5	80,1±7,4	74,5±5,1	82,13±3,6**
MH	66,8±4,9	68,8±4,0	65,1±5,5	70,1±1,7	65,3±4,5
PH	47,3±6,4	49,5±3,4	45,4±1,3	46,2±5,4	48,0±4,8
MH	45,3±3,0	43,8±3,0	47,3±2,5	46,4±1,5	44,7±2,4

Примечание: * - достоверность к предыдущей группе.

** - достоверность между показателями после консервативного и оперативного лечения.

Распределение показателей качества жизни среди пациентов женского пола в зависимости от возраста и вида проведенного лечения представлено в таблице 35. Исходя из полученных данных, уровень физического состояния

здоровья выше на 9% в группе больных до 45 лет. Уровень физического функционирования с возрастом снижается на 5,7%, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием – на 9,7%, а общего состояния здоровья – на 31,2%. Это, по-видимому, связано с тем, что с возрастом присоединяется сопутствующая соматическая патология, оказывающая негативное влияние на качество жизни. Напротив, в старшей возрастной группе выше на 7,9% психологический компонент здоровья в целом, и на уровень эмоционального состояния 2,3% в частности. Возможно, данная тенденция связана с меньшей психологической сопротивляемостью болезням у лиц старшей возрастной категории.

Что касается вида проведенного лечения, физическое функционирование на 9,2% выше у больных после консервативного лечения, чем у оперированных пациентов. Помимо этого, у оперированных пациенток оказались ниже на 10,2% показатели эмоционального состояния, обусловленные, по-видимому, стрессом после перенесенной операции. Однако, остальные показатели качества жизни оказались выше в группе оперированных больных. Общее состояние здоровья и уровень жизненной активности увеличивались после операции на 8,2% и 2,7% соответственно. Даже интенсивность испытываемой боли оказывала на 4,4% меньшее влияние на качество жизни пациенток. Улучшение показателей физического состояния у пациенток после оперативного лечения связан, возможно, тем, что оперативное лечение оказывалось более радикальным методом, чем консервативная терапия.

Показатели качества жизни у мужчин с болезнью Крона

Показатели качества жизни	Общая группа (n=34)	Возраст		Вид лечения	
		до 45 лет (n=21)	старше 45 лет (n=13)	Операция (n=11)	Консервативное лечение (n=23)
PF	88,2±6,1	90,1±4,3	86,5±5,6	85,7±4,3	91,0±5,1
RP	73,1±5,4	76,4±5,1	71,1±3,8	74,2±3,4	72,9±3,9
BP	84,6±7,0	86,4±6,8	82,3±3,5	87,3±5,9	82,4±5,2
GH	54,5±3,7	60,5±3,5	51,3±2,1*	57,3±2,2	52,5±3,5
VT	60,2±5,3	65,4±4,9	58,3±5,1	62,4±5,1	58,9±4,7
SF	89,1±5,0	92,3±4,9	85,9±4,5*	90,2±3,4	88,3±4,8
RE	89,4±6,6	88,3±6,5	90,1±5,4	91,7±6,1	83,3±5,6**
MH	74,0±5,5	78,4±5,0	73,0±4,4	78,3±4,7	72,9±5,2**
RH	49,8±4,4	52,3±4,2	46,4±2,3*	47,1±3,8	50,2±4,1
MH	51,2±2,1	50,8±1,9	52,3±2,0	53,0±1,5	50,3±2,0

Примечание: * - достоверность к предыдущей группе.

** - достоверность между показателями после консервативного и оперативного лечения.

Исходя из данных таблицы 36, можно сделать заключение о том, что общие тенденции к изменению показателей качества жизни среди пациентов с болезнью Крона мужского пола не отличаются от больных женского пола. Физическое функционирование и общее состояние здоровья выше у больных младшей возрастной категории на 4,2% и 15,2% соответственно. Уровень эмоционального здоровья среди мужчин, как у больных женского пола, на 2,3% растет с возрастом. Зависимость качества жизни от вида проведенного лечения у пациентов мужского пола не отличается от пациентов женского пола.

Анализируя таблицы 35 и 36, заметными становятся различия между показателями качества жизни пациентов мужского и женского полов. Общее состояние здоровья и уровень жизненной активности оказались выше у пациентов женского пола на 8,6% и 9,8% соответственно. Однако уровень физического функционирования выше на 4,6% у пациентов мужского пола.

Также, болевой синдром на 13,4% активнее оказывает негативное влияние на качество жизни среди больных женского пола. Показатели психологического компонента оказались выше среди мужчин с болезнью Крона, что по-видимому, связано с большей стрессоустойчивостью. Уровень эмоциональное состояние на 14,1% выше у пациентов мужского пола. В целом, показатель психологического компонента здоровья на 13% процентов выше у мужчин с болезнью Крона.

Таблица 37.

**Показатели качества жизни у больных в зависимости от объема
оперативного пособия**

Шкала	Аппендэктомия (n=10)	Резекция поражённого участка кишки (n=8)
PF	87,4±4,6	89,0±4,5
RP	84,5±4,5	81,3±5,3
BP	67,0±4,7	64,3±5,0
GH	69,7±3,0	61,4±2,4*
VT	85,6±3,5	86,4±4,9
SF	91,3±4,4	90,4±5,2
RE	90,5±4,5	86,0±4,1
MH	76,3±4,2	71,3±2,3
PH	50,4±4,4	52,3±3,2
MH	50,3±4,7	43,2±5,4

* - достоверность к предыдущему показателю ($p < 0,05$)

При оценке влияния объема операции на качество жизни пациентов выявлены определенные различия показателей после аппендэктомии и после резекции поражённого участка кишки. Большинство показателей качества жизни оказались выше у больных, которым не выполнялась резекция кишки, что наиболее выражено в показателях психологического компонента, психического и эмоционального состояния. Так, после аппендэктомии показатель психологического компонента здоровья выше, чем у больных после резекции кишки, на 16,4%, эмоционального состояния – на 5,2%,

психического здоровья – на 7%. Эти данные позволяют полагать, что объем операции сказывается на эмоциональном фоне больных, их ролевом функционировании в обществе. Можно сделать вывод: чем больше объем операции, тем труднее пациенту в психологическом плане справиться с заболеванием.

Также, по данным анкетирования, уровень физического здоровья ниже у больных с резекцией кишки в анамнезе. Выявлено достоверное ($p < 0,05$) различие общего состояния здоровья, показатель которого на 13,5% выше у больных после аппендэктомии. Испытываемая боль на 4,2% активнее влияет на качество жизни у больных после резекции кишки, что, по-видимому, связано не только с проявлениями болезни Крона, но и последствиями перенесенного оперативного вмешательства. Однако, показатель физического функционирования оказался выше на 4,1% у больных после резекции кишки.

Локализация патологического процесса также оказывает определенное влияние качество жизни больных (Табл. 38).

Таблица 38.

Показатели качества жизни у больных с различной локализацией патологического процесса

Показатели качества жизни	Общая группа (n=55)	Илеоцекальная области и терминальный илеит (n=31)	Тонкая кишка (n=15)	Толстая кишка (n=9)
PF	87,14±7,1	83,4±6,0	90,4±5,3	88,9±6,2
RP	73,21±7,3	70,1±3,2	78,7±5,6	80,8±4,1*
BP	79,79±6,1	81,2±5,8	76,6±4,5	78,1±3,2
GH	55,21±5,0	53,21±4,1	57,6±4,6	58,3±3,8
VT	61,07±5,1	60,1±4,8	64,2±3,1	65,3±4,2
SF	86,61±8,3	85,2±5,9	88,7±7,9	87,9±5,0
RE	83,33±7,6	82,4±6,3	86,3±5,6	83,9±4,1
MH	68,86±5,1	66,5±4,3	67,6±4,9	70,4±4,1
PH	48,73±7,8	45,46±3,4	48,0±5,4	50,66±8,7
MH	48,99±6,4	43,8±3,4	49,9±6,0	54,9±4,3*

* - достоверность к показателю в группе больных с локализацией процесса в илеоцекальной области и терминальной отделе подвздошной кишки ($p < 0,05$)

Установлено, что наиболее негативно влияет на течение заболевания локализация воспалительного очага в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области. Об этом свидетельствует снижение большинства показателей качества жизни данных больных. В сравнении с показателями качества жизни у больных с илеоцекальной локализацией уровень физического функционирования на 8,3% выше при локализации процесса в других отделах тонкой кишки и на 7,8% выше при толстокишечной локализации. Физическое состояние оказывает наиболее негативное влияние на ролевое функционирование при илеоцекальной локализации, тогда как при толстокишечной локализации это влияние достоверно на 15,7% меньше ($p < 0,05$).

Подобная зависимость выявлена при сравнении показателей психологического компонента здоровья среди больных с различной локализацией очага воспаления в кишке. Достоверно ($p < 0,05$) определено, что уровень психологического здоровья больных с толстокишечной локализацией на 25,3% выше, чем при локализации патологического процесса в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области.

По-видимому, низкий уровень показателей качества жизни у больных с патологическим процессом в илеоцекальной области связан с более тяжелым течением заболевания при данной локализации. Данные больные чаще других подвержены рецидивному течению и риску оперативного вмешательства, которые негативно влияют на уровень качества жизни пациентов.

Зависимость качества жизни больных от наличия полиморфизма гена CARD15/NOD2 показана в таблице 39. Исходя из представленных данных следует, что качество жизни у пациентов с выявленным полиморфизмом гена CARD15/NOD2 снижено по большинству показателей опросника SF-36, в сравнении с показателями у пациентов без полиморфизма.

**Показатели качества жизни в зависимости от наличия
полиморфизма гена CARD15/NOD2**

Шкала	Полиморфизм выявлен (n=14)	Полиморфизм не выявлен (n=26)
PF	85,14±7,1	91,1±5,6
RP	68,5±4,3	82,6±5,4*
BP	60,9±5,1	78,5±6,4*
GH	43,3±5,2	57,5±4,4*
VT	58,7±6,7	62,1±6,6
SF	85,2±7,4	86,4±5,8
RE	84,5±5,0	82,3±7,2
MH	70,8±7,1	69,1±5,9
PH	45,3±3,5	50,1±3,8
MH	46,9±4,1	49,4±4,1

* - достоверность к предыдущему показателю ($p < 0,05$)

У больных с выявленным полиморфизмом гена CARD15/NOD2 зарегистрировано достоверное снижение ($p \leq 0,05$) показателей общего состояния здоровья на 32,8%, интенсивности боли на 28,9% и показателя ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, на 20,6%. Помимо этого, уровень психологического здоровья оказался на 5,3% выше у больных без генетических изменений.

Полученные данные свидетельствуют о том, что физическое состояние пациентов, их жизненная активность, психологический статус снижены в группе больных с выявленным полиморфизмом гена CARD15/NOD2, что в первую очередь обусловлено ассоциацией мутации данного гена и возникновением более тяжелых форм заболевания.

5.2. Возможности прогнозирования течения болезни Крона

В настоящее время прогнозировать течение и рецидив болезни Крона только по клиническим критериям в большинстве случаев затруднительно. Принимая во внимание основные положения доказательной медицины для решения данной проблемы, нами были использованы методы многомерной статистики. Применялась комбинация различных методов многомерной статистики, в частности, проводили нелинейный регрессионный анализ, а на его основе описаны характеристические кривые с вычислением соответствующих операционных характеристик процедурой ROC-анализа.

Учитывая особенности поставленных целей, было оценено влияние различных факторов на степень тяжести течения заболевания и возникновение рецидива. Была проведена перегруппировка существующего набора данных и разделение больных на две группы. При этом первая группа включала 8 пациентов (20%), перенесших рецидив заболевания. Во вторую группу были включены больные, у которых рецидива после выписки из хирургического стационара не было (80%). Нами была предпринята попытка прогнозирования рецидива заболевания с учетом пола и возраста больных, локализации патологического процесса, клинической картины, вида проведенного лечения, показателей вариационной пульсометрии, генетической составляющей, показателей качества жизни. Эти переменные подразумевали мужской или женский пол; локализация процесса в тонкой кишке, исключая терминальный отдел подвздошной кишки, илеоцекальной области, включая терминальный отдел подвздошной кишки, или толстой кишке; консервативное лечение или оперативное в объеме аппендэктомии или резекции кишки; преобладание симпатической или парасимпатической нервной системы; наличие или отсутствие мутации в гене CARD15/NOD2.

Последовательно методом редукции множества признаков в программе «MedCalc» v.18.2. были выделены комбинации наиболее значимых показателей, отличающие группы друг от друга. Для оценки прогностического влияния каждого из признаков, а также их возможной комбинации были

использованы Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysis и логистический регрессионный анализ. Построенная прогностическая модель позволяет судить, с какой вероятностью будет рецидив болезни Крона, учитывая полученные значимые параметры.

В конечном итоге, в результате проведенного исследования выделены наиболее значимые переменные, отличающие группы друг от друга. Для построения прогностической модели в отношении риска рецидива болезни Крона после выписки из хирургического стационара были использованы ROC-анализ и построение логистической регрессии. Данная модель, состоящая из количественных и качественных признаков, оказалась статистически значимой ($p < 0,0001$). В эту модель были включены следующие переменные: полиморфизм гена CARD15/NOD2; пол и возраст пациентов; локализация очага воспаления; показатели вариационной пульсометрии; вид проведенного лечения. Прогностическая мощность составила 90,28% (рис. 10).

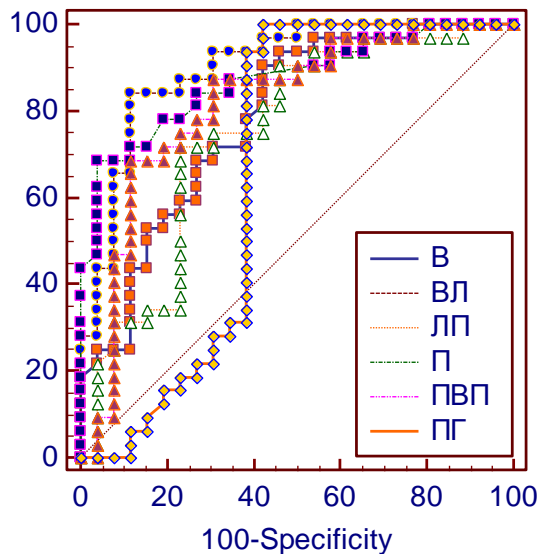


Рис. 10. ROC-кривые независимых переменных

В таблице 40 представлен уровень прогностической значимости выявленных независимых переменных.

Прогностическая значимость независимых переменных

Переменная	AUC	Standard Error	95% Confidence interval
Полиморфизм гена CARD15/NOD2	0,891	0,469	0,719-0,906
Пол	0,715	0,0508	0,597-0,816
Возраст начала заболевания	0,664	0,648	0,544-0,772
Локализация очага воспаления	0,674	0,6676	0,554-0,780
Показатели вариационной пульсометрии	0,658	0,0663	0,538-0,767
Вид проведенного лечения	0,781	0,0447	0,668-0,870

Примечание: AUC – площадь под кривой

Интерпретируя результаты, представленные в таблице 40, следует отметить, что наименьшая точность переменной выявлена для прогноза в отношении пола больных и вида проведенного лечения. Более высокие показатели отмечались для переменных: возраст (AUC=0,664 (0,544-0,772)); локализация патологического процесса (AUC=0,674 (0,554-0,780)); полиморфизма гена CARD15/NOD2 (AUC = 0,716 (0,596-0,816)). Самое высокое значение площади под кривой (AUC=0,891 (0,719-0,906)) выявлено для переменной полиморфизм гена CARD15/NOD2.

В дальнейшем с целью выявления возможной комбинации выделенных переменных построено регрессионное уравнение, на основании которого выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией между чувствительностью и специфичностью, определенных по последующей процедуре ROC-анализа.

Окончательное уравнение логистической регрессии составляли с включением всех значимых переменных, в результате оно имело вид:

$$\text{LOG}=424,7683+2,78883*\text{П};2786-4,27448*\text{В};2,78114*\text{ЛП}-$$

$$-1,168534*ПВП-2,70242*ПГ:905+1,38997*ВЛ$$

, где П – пол больных;

В – возраст больных;

ЛП – локализация процесса;

ПВП – показатели вариационной пульсометрии;

ПГ – полиморфизм гена;

ВЛ – вид проведенного лечения.

На рисунке 11 представлена ROC-кривая конечной прогностической модели.

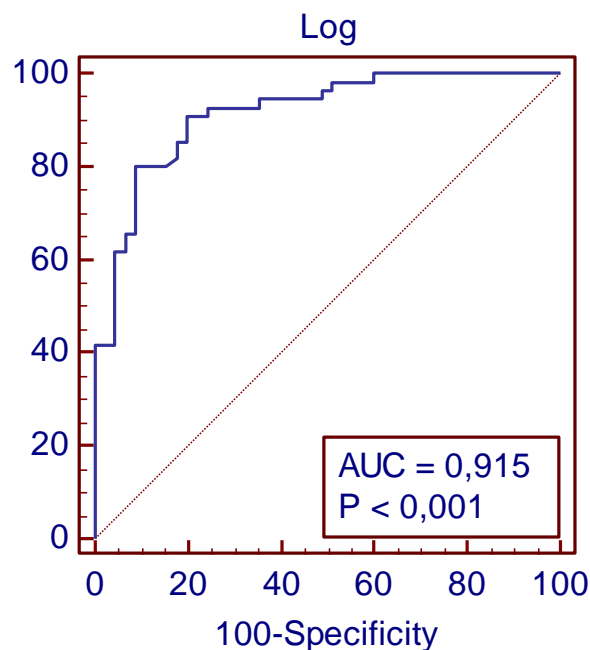


Рис. 11. ROC-кривая конечной прогностической модели

Уровень значения данной модели статистически значимый ($p < 0,0001$). Площадь под кривой (AUC) составляла 0,915. Точка отсечения при данной модели находилась на уровне $-0,5451$, где чувствительность составила 94,75%, с 95% доверительным интервалом от 77 до 98, а специфичность $-94,5\%$, с 95%

доверительным интервалом 79 до 95, с положительным 11,5 и отрицательным 0,078 отношением правдоподобия.

Если оценочное значение ниже точки отсечения, то возрастает риск рецидива заболевания. Напротив, если полученное значение выше указанной точки отсечения, то вероятность рецидива уменьшается.

Методами многомерной статистики выделены достоверно значимые показатели, как влияющие друг на друга, так и на риск рецидива болезни Крона с высокой степенью прогностической мощности. К таким показателям относятся молодой возраст больных, локализация процесса в терминальном отделе подвздошной кишки, преобладание симпатической нервной системы и наличие мутации в гене CARD15/NOD2. Объединение всех переменных усиливает прогностическую модель.

Клинический пример.

Пример 1. Пациент М., 26 лет, был госпитализирован в хирургическое отделение по экстренным показаниям с клиникой перитонита через 10 часов от начала заболевания. При поступлении жалобы на боли в животе, тошноту. При осмотре живот подвздут, резко болезненный в нижних отделах, перитонеальные симптомы положительные. Показатели вариационной пульсометрии на основании ЭКГ на момент поступления: АМо – 66,6%, ΔХ – 0,11с., ИН – 421,3 усл.ед. Выполнена экстренная операция – резекция илеоцекального угла и наложением первичного илеоасцендоанастомоза. Болезнь Крона в форме илеоколита, осложненная перфорацией подвздошной кишки, общий серозно-фибринозный перитонит. Выписан. Наблюдался у гастроэнтеролога. За время наблюдения был 1 рецидив заболевания через 2 года с момента выписки из хирургического отделения. В дальнейшем при исследовании выявлена мутация в гене CARD15/NOD2 (полиморфный вариант Leu3020insC). Выполнено решение уравнения регрессии:

$$\text{LOG}=424,7683+2,78883*213-4,278448*202+2,78114*3,3-1,168534*73-2,70242*214+1,18997*2,08$$

В результате решения регрессионного уравнения, полученное значение при сопоставлении с одиночной аналитической шкалой прогностических значений оказалось ниже точки отсечения, равной $-0,5451$. Это указывает на высокий риск рецидива заболевания, что и было подтверждено анамнестически: 1 рецидив заболевания через 2 года с момента выписки из хирургического отделения.

5.3. Заключение

При анализе качества жизни у 55 пациентов с болезнью Крона на протяжении 15 лет установлено, что качество жизни пациентов определяется временем с момента начала заболевания, характером лечебных мероприятий, возрастом и полом больных, локализацией патологического процесса и частотой полиморфизма гена CARD15/NOD2.

Показатели физической активности через 15 лет после выписки из хирургического стационара на 82,1% выше, чем через 1 год. В те же сроки уровень ролевого функционирования возрастает на 54,9%, а социального на 41,1%. Негативное влияние болевого синдрома с течением времени уменьшается на 29,1%. Уровни психического здоровья и эмоционального состояния возрастают на 33,8% и 22,5% соответственно через 15 лет после выписки из стационара.

Общее состояние здоровья и уровень жизненной активности оказались выше у пациентов женского пола на 8,6% и 9,8% соответственно. Уровень физического функционирования выше на 4,6% у пациентов мужского пола.

В группе больных с операцией в анамнезе физическое функционирование и эмоциональное состояние снижались соответственно на 9,2% и 10,2%. В то же время общее состояние здоровья и уровень жизненной активности после операции увеличивались, но не существенно.

Наиболее негативно влияет на течение заболевания локализация воспалительного очага в терминальном отделе подвздошной кишки и

илеоцекальной области. Это проявляется снижением физического состояния и психологического здоровья соответственно на 15,7% и 25,3%, в сравнении с толстокишечной локализацией.

Установлено, что качество жизни у пациентов с выявленным полиморфизмом гена CARD15/NOD2 снижено по большинству показателей, по сравнению с показателями у пациентов без генетической мутации. В частности, выявлено достоверное снижение ($p \leq 0,05$) показателей общего состояния здоровья (на 32,8%), интенсивности боли (на 28,9%) и показателя физического функционирования (на 20,6%).

При прогнозировании течения болезни Крона выявлены наиболее значимые неуправляемые факторы риска: возраст и пол больных, локализация патологического процесса, вид проведенного лечения, показатели вариационной пульсометрии, а также данные о наличии полиморфизма гена CARD15/NOD2. Возникновение рецидива заболевания более вероятно (90,28%) у больных с локализацией процесса в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области, преобладанием симпатической активности, наличием полиморфизма гена CARD15/NOD2 и ранним возрастом начала заболевания. Чувствительность метода составила 94,75%, а специфичность – 94,5%.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Крона — это хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неуточненной этиологии, характеризующееся трансмуральным сегментарным распространением воспалительного процесса с развитием местных и системных осложнений. (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017) Спецификой заболевания является чередование периодов обострений и ремиссий. (Ивашкин В.Т. с соавт., 2017).

В современном мире общее количество больных, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, составляет около 5 млн человек (Burisch J. et al., 2015). Причем за последние 20 лет рост заболеваемости болезнью Крона опережает рост заболеваемости язвенным колитом (Ткачев А.В. с соавт., 2012).

Данные о заболеваемости и распространенности болезни Крона в Российской Федерации ограничены. В настоящее время по данным Государственного Научного Центра Колопроктологии заболеваемость болезнью Крона составляет 0,3 на 100000 человек, а распространенность – 3,5 на 100000 человек.

Однако, несмотря на актуальность проблемы и ее социальную значимость, многие вопросы клинического течения данного заболевания, к сожалению, еще далеки от своего окончательного решения. Эти моменты явились отправными для выполнения настоящего исследования.

Основу работы составили клинические наблюдения и специально проведенные исследования у 233 пациентов с болезнью Крона. Возраст больных варьировал от 15 до 87 лет, однако преобладали лица молодого и среднего возраста, обоих полов в равной степени. Патологический процесс преимущественно локализовался в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области (67,8%).

Обследование больных включало как общеклинические тесты, так и специально проведенные исследования. Нарушения гомеостаза оценивались

по параметрам центральной гемодинамики, показателям периферической крови и вариационной пульсометрии. По показаниям больным при поступлении выполнялись рентгенологическое (66,5%) и ультразвуковое (73,4%) исследования.

Среди поступивших оперативное вмешательство выполнено у 135 больных (57,9%). Предварительным диагнозом до операции был острый аппендицит (62,2% случаев), перитонит (13,3%), острая кишечная непроходимость (12,6%), перфорация полого органа (5,2%), другая патология (мезентериальный тромбоз, хронический аппендицит, внематочная беременность, дивертикул Меккеля) в 5,2% случаев, болезнь Крона (1,5%). С клинической картиной острого аппендицита поступали чаще пациенты молодого возраста женского пола (27,4%), а диагнозом «Перфорация полого органа» молодые мужчины (85,7%). Предварительный диагноз до операции «Острая кишечная непроходимость» ставился чаще больным старше 60 лет (58,8%).

Оперативное вмешательство сводилось к выполнению аппендэктомии (61,5%), резекции кишки с первичным анастомозом (14,1%), резекции толстой кишки с выведением колостомы (3,7%), диагностической лапаротомии (17%), ушиванию перфорации кишки (3,7%). Послеоперационная летальность составила 1,36% (2 больных). Аппендэктомия чаще выполнялась пациентам женского пола, молодого возраста (44,6%). Большинство пациентов, которым была выполнена резекция кишки находились в возрасте от 40 до 60 лет. Показания к экстренной операции с возрастом для пациентов снижались.

Макроскопические интраоперационные изменения при болезни Крона сводились к наличию отграниченного участка воспаления на кишке с гиперемированной, бугристой, утолщенной стенкой и суженным просветом. В отдельных случаях по свободному краю кишки определялась перфорация. При дальнейшей ревизии тонкой кишки можно было обнаружить стенозы на других участках кишечника, как исходы ранее возникших воспалений

В качестве специально проведенных исследований были проанализированы полиморфные варианты гена CARD15/NOD2 (Gly908Arg, Leu3020insC) у 40 пациентов, ранее находившихся на лечении в хирургическом отделении по поводу болезни Крона. Выбор данных генов для исследования определялся их причастностью к изменениям в кишечной стенке.

Клинические проявления болезни Крона разнообразны. Установлено, что ведущим клиническим симптомом болезни Крона являлась боль животе (91,8%). Наряду с болью больные отмечают диспепсические явления (61,8%), расстройства стула (28,3%) и лихорадку до 38,5С (28,2%). Преобладание тех или иных симптомов в клинической картине заболевания связаны с формой болезни Крона, полом, возрастом пациентов и локализацией патологического очага. В 56,6% случаев жалобы заключались в постоянной ноющей боли в нижних отделах живота, преимущественно в правой подвздошной области, сопровождающейся тошнотой или однократной рвоты. Эти больные поступили с подозрением на острый аппендицит. В 16,7% случаях боль в животе была схваткообразной и не имела четкой локализации, сопровождалась тошнотой, рвотой и вздутием живота. В данном случае при поступлении ставился диагноз «острая кишечная непроходимость». 11,2% больных поступили в хирургическое отделение с клиникой перитонита. Боль имела разлитой, ноющий характер, сопровождалась субфебрильной температурой. Как правило, этому предшествовала неинтенсивная ноющая боль в животе без четкой локализации, беспокоящая пациента в течении нескольких дней. На стадии развития перитонеальных симптомов чаще поступали пациенты мужского пола моложе 55 лет и локализации процесса в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области (48,8%). 9,4% пациентов поступили в хирургический стационар с наличием инфильтрата брюшной полости. Клинически это выразилось в неинтенсивной ноющей боли и лихорадке до 38,5°С. Диспепсические явления практически отсутствовали. Установлено, что клиническая картина отличается при

различной локализации патологического очага. Боль в животе наблюдалась у 98,1% больных с илеоцекальной локализацией патологического процесса, у 83% пациентов с тонкокишечной локализацией, исключая терминальный отдел подвздошной кишки, и лишь у 66,7% пациентов с толстокишечной локализацией. Диспепсия появляется в равной степени у больных с тонкокишечной (66%) и илеоцекальной (68,5%) локализацией, однако тошнота и рвота не характерны для локализации очага воспаления в толстой кишке (8,3%).

Субфебрилитет при поступлении более характерен для больных с локализацией процесса в тонкой кишке (48,9%), исключая терминальный отдел подвздошной кишки и илеоцекальную область, для которых частота субфебрильной лихорадки – 38,3%. Лихорадка у больных с толстокишечной локализацией встречается лишь в 16,7% случаев. Диарея чаще встречалась при локализации воспаления в толстой кишке (54,2%), чем при локализации в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области (8,6%). Диарея при локализации очага в тонкой кишке, исключая терминальный отдел подвздошной кишки, не встречалась. Кровянистые выделения при дефекации характерны лишь для толстокишечной локализации патологического процесса и встречаются в 1,29% случаев.

Изменения в общем анализе крови наблюдались у 66,95% больных и были характерны при локализацией воспаления в тонкой кишке или илеоцекальной области. У 51,9% пациента был выявлен лейкоцитоз выше $10,0 \times 10^9$ ед/л. В 22,3% случаев лейкоцитоз был выше $15,0 \times 10^9$ ед/л. Высокий лейкоцитоз наблюдался у больных с инфильтратом брюшной полости (12%) или в случае перитонита (10,3%). В 15% случаев в общем анализе крови наблюдалась анемия, которая у 13,71% была хронической, а в 1,29% острой. Хроническая анемия у 8,2% пациентов была легкой степени, у 5,5% - средней степени тяжести. Хроническая анемия более характерна для мужчин (15,9%) с болезнью Крона, чем для женщин (11,8%) с илеоцекальной локализацией процесса (18,5%).

При оценке показателей общей гемодинамики существенных изменений не выявлено. Сдвиги со стороны СОС, СО, МОС и ПСС прослеживались в виде тенденции. Вместе с тем, изменения со стороны вегетативного гомеостаза были более существенными. Эйтонический тонус вегетативной нервной системы был выявлен у 26,8%. В 73,2% случаев выявлено преобладание симпатической нервной системы, причем у 64,3% больных определено умеренное преобладание симпатической нервной системы, а у 8,9% - выраженное. Преобладания парасимпатической нервной системы выявлено не было. В общей группе по сравнению с группой контроля АМо возрастает на 58,5%, ИН – на 203,2%, а ΔX снижается на 76,9%. Симпатическая активность у оперированных больных оказалась выше на 95%, чем у пациентов, которым не потребовалось экстренного оперативного вмешательства, и более чем в 2,6 раза, чем в контроле.

Установлено, что симпатическая активность на 14,1% выше у мужчин, чем у женщин. Также тонус симпатической нервной системы на 8,2% активнее преобладает у больных старше 55 лет. При локализации очага воспаления в терминальном отделе подвздошной кишки влияние симпатического звена нервной системы было на 25% более выраженным, чем при толстокишечной локализации патологического процесса. Тяжесть атаки болезни Крона сопровождается повышением симпатической активности (на 55,5% - 88,2%).

При морфологическом исследовании препаратов установлено появление щелевидных или змеевидных язв на слизистой оболочке и гранулем. Язвы имеют ровные края с наличием вокруг и преимущественно в дне язвы грануляционной ткани, воспалительного клеточного инфильтрата. Гранулемы чаще похожи на туберкулезные, т.е. состоят из эпителиоидных клеток, лимфоцитов и многоядерных гигантских клеток типа Пирогова — Лангханса, но в отличие от туберкулоидных в них нет очагов казеозного некроза. Прослеживался трансмуральный характер поражения. Выявлены изменения мышечной оболочки кишки в виде мононуклеарной и эозинофильной инфильтрации.

При проведении генетических исследований, установлено, что частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 среди пациентов с болезнью Крона составила 35%. Мутации встречались только в гетерозиготном варианте. Полиморфный вариант Leu3020insC выявлен в 30%, Gly908Arg – в 2,5%, в 2,5% случаев были выявлены оба полиморфных варианта. Мутации исследуемого гена чаще наблюдались среди мужчин (45%), чем среди женщин (25%). Среди пациентов женского пола Gly908Arg не встречался. В группе сравнения, среди больных с грыжами передней брюшной стенки, полиморфизма гена выявлено не было.

Полиморфный вариант Leu3020insC ассоциируется с молодым возрастом больных на момент начала заболевания и в равной мере встречался в возрастных категориях от 18 до 25 лет (42,9%) и от 26 до 35 лет (40%). Среди больных старшей возрастной группы данный полиморфный вариант выявлен не был. Напротив, Gly908Arg был выявлен среди больных старшей возрастной группы (9%) и среди больных средней возрастной группы в сочетании с Leu3020insC (6,6%).

При рецидивном течении болезни Крона выявлена 100% частота мутаций исследуемого гена, причем, в виде полиморфного варианта Leu3020insC. В группе больных, не имеющих в анамнезе рецидива заболевания, частота мутации гена CARD15/NOD2 заметно ниже (18,7%). 92,8% больных с выявленным полиморфизмом гена CARD15/NOD2 в виде полиморфного варианта Leu3020insC составили пациенты, которым было показано оперативное вмешательство. Среди пациентов, пролеченных консервативно, полиморфные варианты гена CARD15/NOD2 были обнаружены у только 4,2%, причем был выявлен только вариант Gly908Arg.

Среди больных, которым была показана резекция илеоцекального угла и терминального отдела подвздошной кишки полиморфный вариант Leu3020insC выявлен в 100% случаев, причем в 20% - в комбинации с Gly908Arg. Вариант Leu3020insC встречался с частотой 62,5% среди больных,

которым была показана аппендэктомия, и с частотой 66,7% среди пациентов, которым выполнена резекция участка тонкой кишки.

В зависимости от локализации патологического процесса наибольшая частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 прослеживалась у больных с терминальным илеитом (85,7%). При толстокишечной локализации полиморфизма исследуемого гена не встречалось. Выявлена зависимость тяжести заболевания от частоты полиморфизма гена CARD15/NOD2. При тяжелом течении болезни Крона частота полиморфизма исследуемого гена достигала 100%.

У 92,9% больных с выявленным полиморфизмом в гене CARD15/NOD2 отмечено преобладание симпатического звена нервной системы. При умеренном преобладании симпатической нервной системы полиморфный вариант Leu3020insC встречался в 8 раз чаще (36,4%), чем Gly908Arg (4,5%). При дальнейшем повышении симпатической активности Leu3020insC выявлен в 100% случаев, причем у 25% в сочетании с Gly908Arg. Среди пациентов с сохраненным вегетативным гомеостазом полиморфные варианты гена выявлены только в 7,1% случаев.

Интегральным показателем оценки состояния больных после лечения заболеваая, безусловно, является уровень их качества жизни. Поэтому нами были проведены исследования в этом направлении. При анализе качества жизни у 55 пациентов с болезнью Крона на протяжении 15 лет установлено, что качество жизни пациентов определяется временем с момента начала заболевания, характером лечебных мероприятий, возрастом и полом больных, локализацией патологического процесса и частотой полиморфизма гена CARD15/NOD2. Все показатели качества жизни растут с увеличением сроков от момента заболевания. Показатели физической активности через 15 лет после выписки из хирургического стационара на 82,1% выше, чем через 1 год. В те же сроки уровень ролевого функционирования возрастает на 54,9%, а социального на 41,1%. Негативное влияние болевого синдрома с течением времени уменьшается на 29,1%. Уровни психического здоровья и

эмоционального состояния возрастают на 33,8% и 22,5% соответственно через 15 лет после выписки из стационара. Общее состояние здоровья и уровень жизненной активности оказались выше у пациентов женского пола на 8,6% и 9,8% соответственно. В то же время уровень физического функционирования выше на 4,6% у пациентов мужского пола. Болевой синдром на 13,4% активнее оказывает негативное влияние на качество жизни у больных женского пола. Показатели психологического компонента оказались выше среди мужчин. Уровень общего состояния здоровья с возрастом снижается на 31,2% среди женщин и на 15,2% у мужчин. Однако показатели эмоционального состояния и психического здоровья в старшей возрастной группе растут, но не существенно.

Оперативное лечение также влияет на качество жизни больных. Физическое функционирование на 9,2% оказалось выше у больных после консервативного лечения. В то же время эмоциональное состояние снижается на 10,2% после оперативного лечения. Возрастающий объем операции негативно влияет на эмоциональное состояние больных. После аппендэктомии показатель психологического компонента здоровья выше, чем у больных после резекции кишки, на 16,4%, эмоционального состояния – на 5,2%, психического здоровья – на 7%. Наиболее негативно влияет на течение заболевания локализация воспалительного очага в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области. Это проявляется снижением физического состояния и психологического здоровья соответственно на 15,7% и 25,3%, по сравнению с толстокишечной локализацией. Качество жизни у пациентов с выявленным полиморфизмом гена CARD15/NOD2 снижается. У больных с частотой полиморфизма гена CARD15/NOD2 более 34% отмечено существенное снижение показателей общего состояния здоровья (на 32,8%), интенсивности боли (на 28,9%) и показателя физического функционирования (на 20,6%).

При прогнозировании течения болезни Крона выявлены наиболее значимые неуправляемые факторы риска: возраст и пол больных, локализация

патологического процесса, вид проведенного лечения, показатели вариационной пульсометрии, а также данные о наличии полиморфизма гена CARD15/NOD2. Возникновение рецидива заболевания более вероятно (90,28%) у больных с локализацией процесса в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области, преобладанием симпатической активности, наличием мутации в гене CARD15/NOD2 и ранним возрастом начала заболевания. Чувствительность метода составила 94,75%, а специфичность – 94,5%.

ВЫВОДЫ

1. За последние 20 лет число пациентов с болезнью Крона в общехирургическом стационаре неуклонно возрастает. В возрастном аспекте преобладают больные от 20 до 60 лет. Локализация патологического процесса в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области превышает 67%.

2. Клиническое течение болезни Крона определяется областью поражения желудочно-кишечного тракта. Наиболее значительна частота болевого синдрома (98%) и диспепсических нарушений (68%) при локализации очага воспаления в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области. При локализации заболевания в толстой кишке возможно появление кровянистых выделений при акте дефекации (1,29%). Выраженность клинических проявлений сопровождается появлением лейкоцитоза в периферической крови.

3. Повышение симпатической активности при болезни Крона определяется тяжестью заболевания, локализацией патологического процесса и возрастом пациента, а при оперативном лечении – объемом оперативного пособия. При локализации очага воспаления в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области симпатическая активность повышается в 3,6 раза, при резекции пораженной кишки – в 4,4 раза, при тяжелом течении заболевания – в 5 раз. При этом показатели центральной гемодинамики изменяются незначительно.

4. Повышение частоты полиморфизма гена CARD15/NOD2 ассоциируется с локализацией заболевания, его тяжестью, риском оперативного вмешательства и качеством жизни пациентов. При поражении в терминальном отделе подвздошной кишки и илеоцекальной области мутации по гетерозиготному варианту выявляется в 46%, в других отделах тонкой кишки – в 33%. При поражении толстой кишки полиморфизм гена CARD15/NOD2 отсутствует.

5. Улучшение качества жизни пациентов с болезнью Крона наступает через 5 лет после госпитализации. Позитивная динамика наиболее выражена со стороны общего состояния здоровья, интенсивности болевого синдрома, физического и социального функционирования. После консервативного лечения уровень качества жизни возрастает за счет психической, после оперативного – за счет физической составляющей. Позитивные изменения со стороны качества жизни ассоциируются с отсутствием полиморфизма гена CARD15/NOD2.

6. При прогнозировании течения болезни Крона наиболее значимыми критериями являются возраст и пол больных, локализация патологического процесса, метод проведенного лечения, показатели вариационной пульсометрии и частота полиморфизма гена CARD15/NOD2. Их использование позволяет выявить предрасположенность к развитию рецидива заболевания в 90,28% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностика в острой стадии болезни Крона базируется на комплексной оценке клинических проявлений, ультразвукового исследования желудочно-кишечного тракта, лапароскопии, а при наличии показаний – колоноскопии. При выполнении хирургического пособия дополнительными отправными данными являются результаты морфологического исследования.

2. Использование персонализированного подхода при болезни Крона с учетом генетического полиморфизма позволяет предположить наличие патологического процесса в тонкой кишке и илеоцекальной области.

3. После окончания курса лечения пациентов с болезнью Крона в общехирургическом стационаре необходимо их наблюдение в амбулаторных условиях у гастроэнтеролога совместно с хирургом с проведением превентивной терапии с учетом критериев прогнозирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. - М.: «Гэотар-Мед», 2001.
2. Андреас М. Кайзер. Колоректальная хирургия. – М.:Бином; 2011. – С. 382–387.
3. Артамонов Р.Г. Язвенный колит или болезнь Крона?/ Р.Г.Артамонов [и др.] // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т.59. – №1. – С. 98–101.
4. Ахмедова А.О. Хирургическое лечение осложненных форм терминального илеита (болезни Крона) // Дисс. канд. мед. наук. – М. – 2006. – 143 с.
5. Ахриева Х.М., Тертычный А.С., Маев И.В., Зайратьянц О.В. Классификация и морфологическая диагностика язвенного колита и болезни Крона// Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – Т. 23. –№3. – С. 4–15.
6. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. –Фарматека – 2009. – № 13. – С. 38-44.
7. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь: Триада – 2002. –128 с.
8. Белоусова Е.А. Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника: Клиническая характеристика и возможности прогнозирования. // Автореф. дисс. д.м.н., – 1998. – 38 с.
9. Береснев А.В., Гарагатый И.А., Коломенский Г.В. Болезнь Крона в неотложной хирургии брюшной полости. // Актуальные вопросы неотложной хирургии органов брюшной полости. Харьков. – 1990. – с.58-60.
10. Варданын А.В., Кашников В.Н., Болихов К.В., Халиф И.Л. Лапароскопическая илеостомия при болезни Крона. Журнал «Колопроктология». 2011. – Т. 37 – №3. – С. 20-23.
11. Волков В.Е., Волков С.В. Хирургические заболевания толстой кишки. – Чебоксары. – 2017. – 206 с.

12. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии.– М. – «Феникс». – 2001
13. Воробьев Г.И., Михайлова Т.Л, Ахмедова А.О, Костенко Н.В, Романов Р.И. Хирургическое лечение осложненных форм терминального илеита (болезни Крона). – Анналы хирургии. – Москва. – 2004. – № 6. – С. 60-65.
14. Воробьев Г.И, Михайлова Т.Л, Костенко Н.В, Романов Р.И, Ахмедова А.О. Хирургическая тактика при болезни Крона в форме илеоколита, осложненного инфильтратом и кишечными свищами.// Материалы V Всеросс. конф. колопроктологов. – Ростов-на-Дону. – 2001. – С.61-63.
15. Воробьев Г.И., Болихов К.В., Варданян А.В. Место лапароскопической илеостомии в лечении болезни Крона толстой кишки (обзор литературы). // Колопроктология. – 2009. – Т. 29 – №3. – С. 52-58.
16. Воробьев Г.И., Михайлова Т.Л., Болихов К.В., Варданян А.В. Эффективность илеостомии в лечении пациентов с тяжелой формой болезни Крона толстой кишки. // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии» (Василенковские чтения), – М., 2010. – С. 34.
17. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. // Миклош. – 2008. – С.15.
18. Гайдук С.С. Диагностика и хирургическое лечение осложненных форм болезни Крона. // Дисс. канд. мед. наук. – Спб. – 2006. – 110.
19. Гастроэнтерология. Национальное руководство.// Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М: ГЭОТАР-Медиа. – 2008.
20. Главнов П.В., Лебедева Н.Н., Кащенко В.А., Варзин С.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения. Обзор литературы. // Вестник СПбГУ. –2015. – №4. – С.48-72.

21. Головенко А.О., Халиф И.Л., Головенко О.В. Профилактика послеоперационных рецидивов болезни Крона. // Колопроктология. – 2012. – №4. – С.40-48.
22. Голышева С.В. Качество жизни больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. // Дисс. канд. мед. наук. – М., 2007. – 129 с.
23. Голышева, С.В. О качестве жизни больных язвенным колитом и болезнью Крона после хирургического лечения // Вест. Нац. мед.-хир. центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8. – № 2. – С. 97–101.
24. Горгун Ю.В., Боровнева Е.А., Столярова Т.А., Юркевич А.С., Жарская О.М., Владимирова И.А., Саевич Н.И. Хронические воспалительные заболевания кишечника в Республике Беларусь. // Лечебное дело: Научно-практический терапевтический журнал. – Минск: Медицинские знания. – Т. 55. – №3 – 2017. – С. 5-12.
25. Гюльмамедов Ф.И., Гюльмамедов П.Ф., Кухто А.П., Кухто Г.К., Гюльмамедов В.А., Базиян Н.К. Особенности формирования илеоанальных и илеоректальных резервуаров и их функциональные результаты. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2009. – Т.10. – №4. – С.379-381.
26. Гюльмамедов Ф.И., Полунин Г.Е., Седаков И.Е., Гюльмамедов П.Ф. Восстановление кишечной непрерывности у больных с двустольной илео- и колостомой после операций по поводу неспецифических воспалительных заболеваний толстой и тонкой кишки. // Архив клінічної та експериментальної медицини. – Т. 21. – №1. – 2012. – С. 42-44.
27. Дорофеев А.Э., Звягинцева Т.Д., Харченко Н.В. Заболевания кишечника. – Горловка: Ліхтар. – 2010. – 532 с.
28. Дорофеев А.Э. Болезнь Крона: классификация, диагностика и лечение // Новости медицины и фармации. – Киев. – 2011. – Т.356. – №5 – С. 13-15

29. Дурлештер В.М., Корочанская Н.В., Котелевский Е.В., Игнатенко В.В., Чембаху М.Р., Игнатенко М.Ю., Ромашок Е.А. Организационные подходы к диагностике и лечению больных с воспалительными заболеваниями кишечника. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т.3. – №25. – С. 56-60.

30. Елисеев Д.Э., Елисеев Э.Н., Аймамедова О.Н., Грингауз В.Б., Черникова Е.Н., Огай Д.С. Хирургическое лечение ректовагинальных свищей. Опыт пластики лучевого ректовагинального свища лоскутом MARTIUS-SYMMONDS. // Онкология. – 2015. – №2. – С. 59-69.

31. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. / В.Т. Ивашкин [и др.] // Колопроктология. – 2017. – Т.60. №2. – С. 7-29.

32. Каграманова А.В., Парфенов А.И., Князев О.В. Актуальные проблемы диагностики и терапии воспалительных заболеваний кишечника. // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – №16. – С. 28-38.

33. Климентов М.Н. Ближайшие и отдаленные результаты комплексного и хирургического лечения воспалительных заболеваний толстой кишки. // Дисс. канд. мед. наук. – Пермь. – 2013. – 135 с.

34. Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника. // Гастроэнтерология. – 2013. – №4. – С. 69-78.

35. Корой П.В. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения болезни Крона // Вестн. молодого ученого. – 2017. – Т. 17. – № 2. – С. 26-34.

36. Костенко, Н.В. Дифференциальный диагноз и хирургическая тактика при инфильтратах брюшной полости: болезнь Крона, болезнь Ормонда, дивертикулярная болезнь, аппендицит? // Колопроктология. – 2016. – № 1. – С. 96.

37. Кузьмина, Т.Н. Оптимизация нутриционной коррекции при последствиях резекции кишечника по поводу осложненного течения болезни Крона // Доказательная гастроэнтерология. – 2016. – Т. 5 – № 1. – С. 3-8.
38. Левитан М.Х., Абасов ИТ., Капуллер Л.Л. «Болезнь Крона». // Баку. – Азернешр. – 1974.
39. Лемешко З.А., Григорьева Г.А., Гурвич Р.Н., Турок Т.П. Возможности ультразвукового метода в диагностике болезни Крона. Пути совершенствования проктологической службы. // Материалы Первой конференции проктологов г. Москвы. – М. – 1994. – С. 82-83.
40. Ливзан М.А., Макейкина М.А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения. // Гастроэнтерология. – 2010. – №2. – С. 60-65.
41. Лимарев А.М., Шалимов С.В. Болезнь Крона с поражением желудка и толстой кишки. // Здравоохранение Кыргызстана. – 1991. – № 5. – С. 58-59.
42. Лоранская И.Д., Степанова Е.В., Халиф И.Л., Михайлова Т.Л., Поляков А.В., Щагина О.А. Взаимосвязь клинических аспектов болезни Крона с носительством полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15. // Колопроктология. – 2009. – Т. 30. – №4. – С. 10-17.
43. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические механизмы развития болезни Крона. // Молекулярная медицина. – 2014. – №3. – С.21-27.
44. Маев И.В., Андреев Д.Н. Новые подходы к диагностике и лечению болезни Крона. // Терапевтический архив (архив до 2018 г.). – 2014. – Т.8. – №86. – С.4-12.
45. Мамедова Л.Н. Оценка факторов врожденного иммунитета в разные фазы течения болезни Крона. // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №3. – С.124-126.
46. Матвеев Ю.А. Состояние клеток врожденного иммунитета при болезни Крона. // Актуальные вопросы и перспективы развития медицины. – 2015. – С.64-66.

47. Наврузов, С.Н. Хирургическая тактика при тяжелой, тотальной болезни Крона толстой кишки // Колопроктология. – 2015. – Т.51. – № 1. – С. 77-81.
48. Низов А.А., Якубовская А.Г. Эпидемиологическая характеристика воспалительных заболеваний кишечника и реальная клиническая практика ведения больных в Рязанской области // Вестник Северо-Западного Государственного Медицинского университета им. И.И. Мечникова. – Т.5. – №1. – С. 88-92.
49. Николаева Н.Н., Чечеткина И.Д., Николаева Л.В., Гигилева Н.Л. Эпидемиология язвенного колита и болезни Крона в Красноярском крае // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – т.14. – № 5. – с.133.
50. Никулина И.В. Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Румянцев В.Г., Юрков М.Ю. Оценка клинико-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 2. – С. 67-71.
51. Пальцев М.А., Квитной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии // М. «Медицина». – 2008. - 512 с.
52. Павленко В.В., Катаганова Г.А. Некоторые механизмы регуляции апоптоза при болезни Крона // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – №4.
53. Парфенов А.И. Болезнь Крона: к 80-летию описания. // Терапевтический архив. – 2013. – Т.35. №8. – с. 45.
54. Парфенов А.И. Проблемы патогенеза, диагностики и фармакотерапии воспалительных заболеваний кишечника. // Гастроэнтерология. – 2003. – Т.18. – №18. – С. 22.
55. Петров В.П., Лазарев Г.В., Китаев А.В. Реконструктивно-восстановительные операции на толстой кишке // Материалы V всероссийской

конференции «Актуальные проблемы колопроктологии». – Ростов-на-Дону. – 2001. – С.55-56.

56. Полунин Г.Е., Гюльмамедов Ф.И., Седаков И.Е. Хирургическое лечение неспецифического язвенного колита и болезни Крона. // Новости медицины и фармации. – 2012. – Т.407. – №1. – С.60-66.

57. Секачева М.И. Проблема терапии воспалительных заболеваний кишечника и пути их решения. // Consilium Medicum. Приложение. – 2004. – №2. – С. 3-6.

58. Соловьев И.А., Першко А.М., Курило Д.П., Васильченко М.В., Сильченко Е.С., Румянцев П.Н. Тактика хирургического лечения осложнений болезни Крона. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – №1. – С.111-116.

59. Сорока Н.Ф., Сирош О.П., Капралов Н.В., Маркелов Д.В. Трудности диагностики болезни Крона. // Здравоохранение. – 2018. – №3. – С. 68-77.

60. Сотников В.Н., Разживина А.А., Веселов В.В., Кузьмин А.И. и др. Колоноскопия в диагностике заболеваний толстой кишки. // М. – «Экстрапринт». – 2006. – С.100-110.

61. Справочник по колопроктологии под редакцией проф. Шельгина Ю.А., проф. Благодарного Л.А. // «Литтерра». – 2012. – С.460-522

62. Степанова Е.В. Клинико-генетические аспекты болезни Крона // Дисс. канд. мед. наук. – М. – 2009. – 140 с.

63. Степанов Ю.М., Скирда И.Ю., Петишко О.П. Хронические воспалительные заболевания кишечника: особенности эпидемиологии в Украине // Гастроэнтерология. – 2017. – Т.51. – № 2. – С.97-105

64. Стяжкина С.Н., Камалетдинова С.С., Махмудова М.Н., Гимаутдинова З.Н. Статистика заболеваемости болезнью Крона. Клинический случай течения болезни Крона и ее влияние на качество жизни пациента. // Научный журнал. – 2016. – Т.12. – №11. – С.80-82.

65. Стяжкина С.Н., Казакова Т.А., Горбунова Е.А. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника как актуальная проблема XXI века. // Авиценна. – 2018. – №17. – С. 36-38.
66. Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е. и др. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем // Практическая медицина. – 2012. – Т.17. – №3. – С.22.
67. Увалиева А.Е., Ошибаева А.Е., Нурбакыт А.Н. Эпидемиология и факторы риска воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы) // Вестник КазНМУ. – 2018. – №2. – С. 417-419.
68. Фиокки К. Этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника. // Колопроктология. – 2015. – Т. 51. – №1. – С. 5-20.
69. Халиф И.Л., Белоусова Е.А. Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах: пособие для врачей. // М: Форте принт. – 2014.
70. Хачатурова Э.А., Ерошкина Т.Д., Блинова О.В. и соавт. Коррекция нарушений метаболизма в раннем послеоперационном периоде при тяжелых формах неспецифического язвенного колита и болезни Крона. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2003. – Т.8. – № 4. – С.63-68.
71. Циммерман Я.С., Циммерман И.Я., Третьякова Ю.И. Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления часть 1. Дефиниция, терминология, распространенность, этиология и патогенез, клиника, осложнения, классификация // Клиническая медицина. – 2013. – №11. – С.27-33.
72. Чашкова, Е.Ю. Болезнь Крона / Е.Ю. Чашкова, О.А Гольдберг, В.Е. Пак // Лекции по госпитальной хирургии. – Иркутск. – 2016. – С. 291-309.
73. Шелапутина И.М. Тактика лечения фенотипических вариантов болезни Крона толстой кишки. // Дисс. канд. мед. наук. – М. – 2009. –138 с.
74. Шептулина А.Ф., Охлобыстина О.З., Шифрин О.С. Синдром короткой кишки: особенности патогенеза, клиники, лечения. // Российский

журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т.26. – №2. – С.73-78.

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

76. Щукина О.Б. Периаанальная болезнь Крона: диагностика и медикаментозная терапия. // Фарматека. – 2008. – № 13. – С. 22-30.

77. Щукина О.Б., Собко В.Ю., Горбачева Д.Ш., Григорян В.В., Васильева С.В. Прогноз потребности в хирургическом лечении болезни Крона. // Колопроктология. – 2015. – №1. – С.111а-111б.

78. Щукина, О.Б. Показания к хирургическому лечению болезни Крона / О.Б. Щукина [и др.] // Колопроктология. – 2016. – № 51. – С. 107.

79. Элина-Гирич А.А. К вопросу об этиологии неспецифического язвенного колита и болезни Крона. // Новости медицины и фармации. – 2013. – №6. – С. 86-88.

80. Abad C. et al. Association of Toll-like receptor 10 and susceptibility to Crohn's disease independent of NOD2 // Nature. Genes and Immunity. – 2011. – Vol. 12. – P. 635-642

81. Abraham C., Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140. – P. 1729-1737.

82. Abraham, C. & Cho, J. H. Inflammatory bowel disease // N. Engl. J. Med. – 2009. – №361. – P. 2066–2078.

83. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. // Gastroenterology. – 2002. – Vol.122. – P. 854–866

84. Alfadhli A.A., McDonald J.W., Feagan B.G. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease (Cochrane Review). // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003. – Vol.1.

85. Amiot A., Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases // *Ther. Adv. Gastroenterol.* – 2015. – Vol.8. – №2. – P. 66–82.
86. Ananthakrishnan A.N. Epidemiology and risk factors for IBD // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – №12. – P. 205–217.
87. Annunziata M.L., Caviglia R., Papparella L.G., Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. // *Dig Dis Sci.* – 2012. – №57. – P.1618.
88. Annunziato F., Cosmi L., Santarasci V. et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. // *J. Exp. Med.* – 2007. – 204. – P.1849-1861
89. Annunziato F., Romagnani S. Heterogeneity of human effector CD4+ T cells. *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol.11. – P.257.
90. Bamias G., Clark D.J., Rivera-Nieves J. Leukocyte traffic blockade as a therapeutic strategy in inflammatory bowel disease. // *Curr Drug Targets.* – 2013. – Vol.14. – P.1490-1500.
91. Bar-Meir S., Chowers Y., Lavy A. et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol.115. – P.835-840.
92. Barrett J.C., Hansoul S., Nicolae D.L. et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. // *Nat Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P.955-962.
93. Baumgart D., Sandborn W. Crohn's Disease. // *The Lancet.* – 2012. – Vol. 9853. – № 380. – P.1590-1605.
94. Baumgart D.C., Bokemeyer B., Drabik A. et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a nationwide consecutive German cohort study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 43. – № 10. – P.1090-1102.
95. Beaven S.W., Abreu M.T. Biomarkers in inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 20. – №318. – P.327.

96. Behm B.W., Bickston S.J. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009.
97. Belousova E., Khalif I. Social, demographic and clinical features of inflammatory bowel disease in Russia // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142. – № 5. – P.794.
98. Benchimol E.I., Seow C.H., Steinhart A.H., Griffiths A.M. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2008.
99. Bengtson M.B., Solberg I.C., Aamodt G., Jahnsen J., Moum B., Vatn M.H. Relationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors: both maternal and paternal disease are related to preterm birth of offspring // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2010. – T.5. – №16. – P.847-55.
100. Bernard J.J., Cowing-Zitron C., Nakatsuji T., Muehleisen B., Muto J., Borkowski A.W., Martinez L., Greidinger E.L., Yu B.D., Gallo R.L. Ultraviolet radiation damages self noncoding RNA and is detected by TLR3. // *Nature Medicine.* – 2012. – №18. – P.1286–1290.
101. Bernstein C.N., Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. // *Gut.* – 2008. – №57. – P.1185–1191
102. Bernstein C.N., Wajda A., Svenson L.W. et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. // *Gastroenterol.* – 2006. – Vol.101. – P.1559 –1568.
103. Bernstein, C. N. et al. A population-based case control study of potential risk factors for IBD // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. - №101. – P. 993–1002.
104. Best W.R., Becketl J.M., Singleton J.W., Kern F.Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. // *Gastroenterology.* – 1976. – T.3. – №70. – P.439-444.

105. Billioud V., Sandborn W.J., Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. – 106. – № 4. – P.674-684.
106. Bilsborough J., Viney J.L. Gastrointestinal dendritic cells play a role in immunity, tolerance, and disease. *Gastroenterology.* – 2004. – P.127. – P.300-309.
107. Birrenbach T., Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2004. – Vol. 10. – P. 848-59
108. Blanchard J.F., Bernstein C.N., Wayda A., Rawsthorne P. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. // *Epidemiol.* – 2001. – №154. – P.328-335.
109. Boyapati R. Pathogenesis of Crohn's disease / R. Boyapati, J. Satsangi, G.-T. Ho // *F1000 Prime Reports.* – 2015. – Vol. 7. – P. 44.
110. Buisson A., Chevaux J.B., Allen P.B., Bommelaer G., Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2012. – Vol. 6. – №35. 625-33.
111. Bundred N.J., Dixon J.M., Lumsden A.B., Gilmour H.M., Davies G.C. Free perforation in Crohn's colitis. A ten-year review. // *Dis. Colon Rectum.* – 1985. – Vol.28. – P.35-37.
112. Burisch J., Jess T., Martinato M. et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe // *J. Crohn's Colitis.* – 2013. – №7. – P.322–337.
113. Burisch J., Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 4. – №29. – P.357-362
114. Burisch J., Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 508. – P.942–951.
115. Burisch J., Pedersen N., Cukovi-Cavka S. et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort // *Gut.* – 2014. – Vol. 63. – P.588–597.

116. Byrne C.M., Solomon M.J., Young J.M., Selby W., Harrison J.D. Patient preferences between surgical and medical treatment in Crohn's disease. // *Dis. Colon Rectum.* – 2007. – Vol. 50. – P.586-97.
117. C. Kaplan. IBD and Pregnancy: What You Need to Know. Crohn's and Colitis Foundation of America. Archived from the original on 2012-02-17.
118. Cadwell K., Stappenbeck T.S., Virgin H.W. Role of autophagy and autophagy genes in inflammatory bowel disease. // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* – 2009. – Vol. 335. – P.141-167.
119. Candy S., Wright J., Gerber M. et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. // *Gut.* – 1995 – Vol.37. – P. 674-679.
120. Carter M.J., Lobo A.J., Travis S.P. IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P.1-16.
121. Casanova J-L., Abel L. Revisiting Crohn's disease as a primary immunodeficiency of macrophages. // *Exp. Med.* – 2009. – Vol. 206. –P. 1839-1843.
122. Chiodini R.J., Kruiningen H.J.V., Thayer W.R. et al. Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease. I. An unclassified Mycobacterium species isolated from patients with Crohn's disease. // *Dig. Dis. Sci.* – 1984. – Vol. 29. – P. 1073-1079.
123. Cho J.H., Brant S.R. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol.140. – P.1704-1712.
124. Cleynen I., Mahachie John J.M., Henckaerts L. et al. Molecular reclassification of Crohn's disease by cluster analysis of genetic variants. // *PLoS. One.* – 2010
125. Colia R., Corrado A., Cantatore F.P. Rheumatologic and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases // *Ann. Med.* – 2016. – №48. – P.577–585
126. Colombel J.F., Rutgeerts P., Reinisch W. et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine

to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. // *Gut*. – 2008. – Vol.57 Suppl. II.

127. Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W. et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. // *Med*. – 2010. – 362. – P.1383–1395.

128. Cooney R., Baker J., Brain O. et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. // *Nat Med*. – 2010. – Vol. 16. – P. 90-97.

129. Cosmi L., Maggi L., Santarasci V. et al. Identification of a novel subset of human circulating memory CD4(+) T cells that produce both IL-17A and IL-4. J. // *Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – P.222-230.

130. Cosnes J., Cattan S., Blain A., Beaugerie L., Carbonnel F., Parc R. et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2002. – Vol.8. – P. 244-50

131. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol.140. – P.1785-94.

132. Cottone M, Renda MC, Mattaliano A, et al. Incidence of Crohn's disease and CARD15 mutation in a small township in Sicily. // *Eur J Epidemiol.* – 2006. – V.21. P. 887– 892.

133. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P.867-874.

134. Darfeuille-Michaud A., Boudeau J., Bulois P. et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol.127. – P.412-421.

135. Darfeuille-Michaud A., Neut C., Barnich N. et al. Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. – 1998. – Vol.115. – P. 1405-1413.

136. Das K.M., Seril D.N. Mycobacterium avium Subspecies paratuberculosis in Crohn's disease: the puzzle continues. // Clin Gastroenterol. – 2012. – Vol.46. – P.627-628.
137. Das K.M., Seril D.N. Mycobacterium avium Subspecies paratuberculosis in Crohn's disease: the puzzle continues. // J Clin Gastroenterol. – 2012. – Vol. 46. – P. 627-628.
138. Deretic V. Links between autophagy, innate immunity, inflammation and Crohn's disease. // Dig. Dis. – 2009. – Vol. 27. – P.246-251.
139. Diederichs S., Bulk E., Steffen B. S100 family members and trypsinogens are predictors of distant metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. // Cancer Res. – Vol.64. – P.5564–5569.
140. Dietz D.W., Laureti S., Strong S.A., Hull T.L., Church J., Remzi F.H. et al. Safety and longterm efficacy of strictureplasty in 314 patients with obstructing small bowel Crohn's disease. // J. Am. Coll. Surg. – 2001. –Vol.192. – P. 330-337.
141. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management // J. Crohn's Colitis. – 2012. – Vol.6. – P. 991-1030.
142. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. // J Crohns Colitis. – 2010. – Vol. 4. – P. 28-62.
143. Costello C.M., Mah N., Hasler R. et al. Dissection of the inflammatory bowel disease transcriptome using genome-wide cDNA microarrays. // PLoS Med. – 2005. – Vol. 2, № 8. – P. 199.
144. Dubinsky M.C., Kugathasan S., Mei L. et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol.6. – P.1105-1111.
145. Duerr R.H., Taylor K.D., Brant S.R. et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. // Science. – 2006. – Vol.314. – P. 1461-1463

146. Elinav E., Henao-Mejia J., Flavell R.A. Integrative inflammasome activity in the regulation of intestinal mucosal immune responses. // *Mucosal Immunol.* – 2013. – Vol. 6. – P.4-13.
147. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2008.
148. Farkas A.M., Kilgore T.M., Lotze M.T. Detecting DNA: getting and begetting cancer. // *Curr Opin Investig Drugs.* – 2007. – Vol. 8. – P. 981–6.
149. Feagan B., Sandborn W.J., Baker J.P. et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21. – P. 373-384.
150. Fellows, I.W., Freeman, J.G., and Holmes, G.K. Crohn's disease in the city of Derby, 1951-1985. // *Gut.* – 1990. – Vol.31. – P. 1262–1265.
151. Foell D., Wittkowski H., Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. // *Gut.* – 2009. – Vol. 58. – P. 859-68.
152. Ford A.C., Sandborn W.J., Khan K.J. et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106. – № 4. – P. 644-659.
153. Froslic K.F., Jahnsen J., Moum B.A., Vatn M.H. Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133. – P. 412-22.
154. Fujino S., Andoh A., Bamba S. et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 65-70.
155. Geary RB, Richardson AK, Frampton CM, Dodgshun AJ, Barclay ML. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 325-333.

156. Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2010. – Vol. 4. – P. 28-58.
157. Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J. et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. // *J Biol Chem*. – 2003. – Vol. 278. – №11. – P. 8869-8872.
158. Goetz M., Atreya R., Ghalibafian M. et al. Exacerbation of ulcerative colitis after rituximab salvage therapy. // *Inflamm. Bowel Di*. – 2007. – Vol. 13. – P. 1365.
159. Goh K.L., Xiao S-D. Inflammatory bowel disease: a survey of the epidemiology in Asia. // *J. Dig. Dis*. – 2009. – Vol. 10. – P. 1-6.
160. Wang Y.F., Ouyang Q., Hu R.W. Progression of inflammatory bowel disease in China. // *J. Dig. Dis*. – 2010. – Vol. 11. – P. 76-82.
161. Goodhand, J. R. et al. Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study // *Inflamm. Bowel Dis*. – 2011. - №18. – P. 1232–1239.
162. Grimes C.L., Ariyananda Lde Z., Melnyk J.E., O'Shea E.K. The innate immune protein Nod2 binds directly to MDP, a bacterial cell wall fragment. // *J Am Chem Soc*. – 2012. – Vol. 33. – №134. – P.13535-13537.
163. Günther C., Neumann H., Neurath M.F. Apoptosis, necrosis and necroptosis: cell death regulation in the epithelium // *Gut*. – 2013. – № 62. – P. 1062-1071.
164. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, et al. (2002) Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. // *Lancet*. – №359. – P. 1661–1665.
165. Hampe J., Franke A., Rosenstiel P. et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. // *Nat Genet*. – 2007. – Vol. 2. – №39. – P. 207-211.

166. Hanauer S., Colombel J.-F., Feagan B. et al. Vedolizumab maintenance therapy for Crohn's disease: results of GEMINI II, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter phase 3 trial // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – Suppl. 1.
167. Hanauer S.B., Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2004. – Vol. 2. – P. 379-388.
168. Hao L.Y., Liu X., Franchi L. Inflammasomes in inflammatory bowel disease pathogenesis. // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 29. – P. 363-369.
169. Hart A.L., Al-Hassi H.O., Rigby R.J. et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel disease. // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 129. – P. 50-65.
170. Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I, Cleynen I, Franke A, et al. Genetic Risk Profiling And Prediction Of Disease Course In Crohn'S DiseasePatients. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2009.
171. Hermon-Taylor J, Bull TJ, Sheridan JM, Cheng J, Stellakis ML, Sumar N. Causation of Crohn's disease by *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis. // *Can J Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 6. – №14. – P. 521-39.
172. Ho G.T., Chiam P., Drummond H., Loane J., Arnott I.D., Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 24. – P. 319-30
173. Hou J.K., El-Serag H., Thirumurthi S. Distribution and manifestations of inflammatory bowel disease in Asians, Hispanics, and African Americans: a systematic review. // *Am J Gastroenterol.* – 2009. – №104. – P. 2100-2109.
174. Hugot J-P., Chamaillard M., Zouali H. et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* – 2001. – Vol. 411. – P. 599-603.
175. Hulten F., Li Y. Surgical treatment of Crohn s disease of the small bowel or ileocecum. // *World J Surg.* – 1988. – Vol.12. – P.180.

176. Hume G. E. et al. Novel NOD2 haplotype strengthens the association between TLR4 Asp299gly and Crohn's disease in an Australian population // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2008. – Vol. 14. – P. 585-590.
177. Hviid A., Svanstrom H., Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. // *Gut.* – 2011. – Vol. 60. – P.49-54.
178. Imielinski M., Baldassano R.N., Griffiths A. et al. Common variants at five new loci associated with early-onset inflammatory bowel disease. // *Nat genet.* – 2009. – Vol. 41. – P. 1335-1340.
179. Ishikawa, M., Watanabe, H., Yamagishi, G. et al. Crohn's disease, non-specific ulcers of the small intestine, and idiopathic proctocolitis in a Japanese university hospital from 1954 to 1974. // *Tohoku J Exp Med.* – 1976. – Vol. 118. – P. 97-109.
180. Jess T., Riis L., Vind I. et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: A population-based study from Copenhagen, Denmark. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007. – №13. – P. 481-489.
181. Jostins L., Ripke S., Weersma R.K. et al. Hostmicrobe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. // *Nature.* – 2012. – Vol. 491. – P.119-124.
182. Kamada N., Hisamatsu T., Okamoto S. et al. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN γ axis. // *J.Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118. – P. 2269-2280.
183. Kappelman. M.D., Rifas-Shiman S.L., Kleinman, K. et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – P.1424-1429.
184. Keighley MR, Allan RN. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 1986. – Vol.1. – P.104-107.
185. Khan K.J., Ullman T.A., Ford A.C. et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106. – P. 661-673.

186. Khanna R, Zou G, D'Haens G, Rutgeerts P, McDonald JW, Daperno M, Feagan BG, Sandborn WJ, Dubcenco E, Stitt L, Vandervoort MK, Donner A, Luo A, Levesque BG. Reliability among central readers in the evaluation of endoscopic findings from patients with Crohn's disease. // *Gut*. – 2016. – Vol. 65. – №7. – P.1119-1125.
187. Khanna R., Feagan B.G. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease. // *Immunotherapy*. – 2013. – Vol. 8. – №5. – P. 803-815.
188. Kirsner J.B., Spencer J.A. Family occurrences of ulcerative colitis, regional enteritis, and ileocolitis. // *Ann. Intern. Med.* – 1963. – Vol.59. – P.133-144.
189. Klement E, Lysy J, Hoshen M, et al. Childhood hygiene is associated with the risk for inflammatory bowel disease: a populationbased study. // *Am J Gastroenterol.* – 2008. – Vol.103. – P.1775-1782.
190. Koloski N.A., Bret L., Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 165-173.
191. Korzenik J.R. Massive lower gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. // *Curr. Treat Options Gastroenterol.* – 2000. Vol. 3. – P. 211-216.
192. Kostrejev , M. Long-term functional outcomes and quality of life after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. // *Gastroenterologie a Hepatologie*. – 2016. – Vol. 70 – № 1. – P.38-44.
193. Kumar H., Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and innate immunity // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2009. – Vol. 388. – №4. – P. 621-625.
194. Kunovsk , L. Possibilities of minimally invasive surgery in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis // *Gastroenterologie a Hepatologie*. – 2017. – Vol. 71. – №1. – P. 29–35.
195. Lee Y.H., Song G.G. Pathway analysis of a genome-wide association study of ileal Crohn's disease. // *DNA Cell Biol.* – 2012. – Vol.31. № 10. – P. 1549-1554.

196. Lémann M., Mary J.Y., Duclos B., et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130. – P. 1054-1061.
197. Lennard-Jones J.E., Shivananda S. *Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group.* // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 1997. – Vol. 9. – №4. – P. 353-359.
198. Lobatón T., Vermeire S., Van Assche G., Rutgeerts P. Review article: anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2014. – Vol. 39. – №6. – P. 579-594.
199. Loftus Jr. E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126. – №6. – P. 1504-1517.
200. Loftus C.G., Loftus, E.V. Jr, Harmsen, W.S. et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000.//*Inflamm Bowel Dis*. – 2007. –Vol.13. –P. 254-261.
201. Loftus E. V. Jr. et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival // *Gut*. – 2000. – №46. – P.336-343.
202. MacDermott R.P., Nash G.S., Bertovich M.J. et al. Alterations of IgM, IgG, and IgA synthesis and secretion by peripheral blood and intestinal mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. // *Gastroenterology*. – 1981. – Vol.81. – P.844-852.
203. MacDermott R.P., Nash G.S., Bertovich M.J. et al. Altered patterns of secretion of monomeric IgA and IgA subclass 1 by intestinal mononuclear cells in inflammatory bowel disease. // *Gastroenterology*. – 1986. – Vol. 91. – P.379-385.
204. Maev I.V., Andreev D.N. Moderne vedute sul contributo delle mutazioni del gene NOD2/CARD15 nell'eziopatogenesi della malattia di Crohn. // *Italian Science Rev*. – 2014. – Vol. 3. – №12. – P.122-126.

205. Maev I.V., Andreev D.N. Role of mutations in NOD2/CARD15, ATG16L1, and IRGM in the pathogenesis of Crohn's disease. // Intern J Biomed. – 2014. – Vol. 4. – №1. – P. 7-10.
206. Mannon P.J., Fuss I.J., Mayer L. et al. The Anti-IL-12 Crohn's Disease Study Group. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2069-2079.
207. Marcuzzi A., Bianco A.M., Girardelli M. et al. Genetic and functional profiling of Crohn's disease: autophagy mechanism and susceptibility to infectious diseases. // Biomed Res Int. – 2013. – Vol. 2013. – P. 297501.
208. Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004. – Vol. 322. – № 4. – P.1111–1122.
209. Mathew CG. New links to the pathogenesis of Crohn disease provided by genome-wide association scans. // Nat Rev Genet. – 2008. – Vol. 9. – P. 9-14
210. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. // Annu. Rev. Immunol. – 2004. – Vol.12. – P.991–1045.
211. McGovern D.P.B., Heel D.V., Ahmad T., Jewell D.P. NOD2 (CARD 15) the first susceptibility gene for Crohn's disease. // Gut. – 2001. – №49. – P. 752-754.
212. McLean L.P., Cross R.K. Adverse events in IBD: to stop or continue immune suppressant and biologic treatment // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol. 8. – № 3. – P. 223-240
213. Melton G.B., Fazio V.W., Kiran R.P., He J., Lavery I.C., Shen B. et al. Long-term outcomes with ileal pouch-anal anastomosis and Crohn's disease: pouch retention and implications of delayed diagnosis. // Ann. Surg. – 2008. – Vol. 248. – P. 608-16.
214. Menendez A., Ferreira R.B.R., Finlay B.B. Defensins keep the peace too. // Nat. Immunol. – 2010. – Vol. 11. – P. 49-50.

215. Michelsen K.S., Thomas L.S., Taylor K.D. et al. IBD-associated TL1A gene (TNFSF15) haplotypes determine increased expression of TL1A protein. // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4. – e4719.
216. Molodecky N. A. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review // *Gastroenterology*. – 2012. – №142. – P. 46-54.
217. Monteleone G., Biancone L., Marasco R. et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol.112. – P.1169-1178.
218. Morita N., Toki S., Hirohashi T. et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991. // *J Gastroenterol*. – 1995. – Vol.30. – P. 1-4.
219. Mosli M. Advances in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease: Challenges and uncertainties // *Saudi J. Gastroenterol* – 2014. – Vol. 20 – № 2. – P. 81-101.
220. Mow W.S., Vasilias E.A., Lin Y-C. et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126. – P. 414-424.
221. Mozaffari S., Nikfar S., Abdolghaffari A.H., Abdollahi M. New biologic therapeutics for ulcerative colitis and Crohn's disease. // *Expert Opin Biol Ther*. – 2014. – Vol.14. – №5. – P. 583-600.
222. Mudter, J. Mucosal T-cells: mediators or guardians of inflammatory bowel disease? // *Curr. Opin. Gastroenterol*. – 2003. – Vol. 19. – P. 343-349.
223. Nickerson K.P., McDonald C. Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* adhesion is enhanced by exposure to the ubiquitous dietary polysaccharide maltodextrin. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – e52132.
224. Nuding S., Fellermann K., Wehkamp J. et al. Reduced mucosal antimicrobial activity in Crohn's disease of the colon. // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1240-1247.

225. O'Shea J.J., Paul W.E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4⁺ T cells. // *Science*. – 2010. – Vol. 327. – P. 1098-1102.
226. Ogura Y., Bonen D.K., Inohara N. et al. A frameshift mutation in Nod2 associated with susceptibility to Crohn's disease. // *Nature*. – 2001. – Vol. 411. – P. 603-606.
227. Ohkusa T., Kato K., Terao S., Chiba T., Mabe K., Murakami K. et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 1820-1829.
228. Orholm M., Munkholm P., Langholz E. et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. // *The New England Journal of Medicine*. – 1991. – Vol. 324. – P. 84-88.
229. Ouyang Q., Tandon R., Goh K-L. et al. The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region. // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 21. – P. 408-413.
230. Papamichael K. et al., Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. // *J. Crohns Colitis*. – 2012. – Vol. 6. – №9. – P. 924-931.
231. Papi C., Festa V., Fagnani C., Stazi A., Antonelli G., Moretti A. et al. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. // *Dig. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 37. – P. 247-253.
232. Parkes M, et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. // *Nat Genet.* – 2007. – Vol. 39. – P. 830–832.
233. Parronchi P., Romagnani P., Annunziato F. et al. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. // *Am. J. Pathol.* – 1997. – Vol. 150. – P. 823-832.
234. Pearson D.C., May G.R., Fick G.R., Sutherland L.R. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000.

235. Peeters M., Vermeire S., Rutgeerts P. Genetics and IBD: What to tell our patients today? // *Falk Symp.* – 1998. – № 106 – P. 11.
236. Pekow J.R., Kwon J.H. MicroRNAs in inflammatory bowel disease. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 187-193.
237. Perosa F., Prete M., Racanelli V. et al. CD20- depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. *J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 267. – P. 269-277.
238. Poggioli G., Stocchi L., Laureti S., Selleri S., Marra C., Magalotti C. et al. Conservative surgical management of terminal ileitis: side-to-side enterocolic anastomosis. // *Dis Colon Rectum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 234-237.
239. Ponder A., Long M.D. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. // *Clin Epidemiol.* – 2013. – Vol. 5. – P. 237-247.
240. Prantera C., Zannoni F., Scribano M.L. et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 91. – P. 328-332.
241. Prefontaine E., Sutherland L.R., MacDonald J.K. et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine formaintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009.
242. Reese G.E., Purkayastha S., Tilney H.S., von Roon A. Yamamoto T., Tekkis P.P. Strictureplasty vs. resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. // *Colorectal Dis.* – 2007. – Vol. 9. – P. 686-694.
243. Reinisch W., Rutgeerts P., Panaccione R., D'Haens G., Thakkar R., Yu A. Identifying appropriate dichotomizing points for SES-CD to predict long-term clinical remission for adalimumab - treated patients with Crohn's disease. // *J. Crohns Colitis.* – 2010. – Vol. 4. – P. 045.
244. Rescigno M., di Sabatino A. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2441-2450.

245. Rioux J.D., Xavier R.J., Taylor K.D. et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. // *Nat Genet.* – 2007. – Vol. 39. – P. 596-604.
246. Rivas M.A., Avila B.E., Koskela J. et al. Correction: Insights into the genetic epidemiology of Crohn's and rare diseases in the Ashkenazi Jewish population.// *PLoS Genet.* – 2019. – Vol. 15. – №5.
247. Rolhion N., Darfeuille-Michaud A. Adherentinvasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1277-1283.
248. Rubartelli A., Lotze M.T. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. // *Trends Immunol.* – Vol. 28. – №10. – P. 429–436.
249. Rubin G.P., Hungin A.P., Kelly P.J. et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 1553–1559.
250. Rugtveit J., Brandtzaeg P., Halstensen T.S. et al. Increased macrophage subsets in inflammatory bowel disease: apparent recruitment from peripheral blood monocytes. // *Gut.* – 1994. – Vol. 35. – P. 669-674.
251. Rugtveit J., Nilsen E.M., Bakka A. et al. Cytokine profiles differ in newly recruited and resident subsets of mucosal macrophages from inflammatory bowel disease. // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 112. – P. 1493-1505.
252. Russo MV, McGavern DB. Immune Surveillance of the CNS following Infection and Injury. // *Trends Immunol.* – 2015. – Vol. 36. – №10. – P.637-650.
253. Rutgeerts P., Geboes K., Vantrappen G., Beyls J., Kerremans R., Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 99. – P. 956-63.
254. Sandborn W.J., Feagan B., Radford-Smith G. et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P. 1485-1493.

255. Sandborn W.J., Feagan B.G., Fedorak R.N. et al. The Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135. – P. 1130-1141.

256. Sandborn W.J., Feagan B.G., Hanauer S.B., Lochs H., Löfberg R., Modigliani R. et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P. 512-530.

257. Sandborn W.J., Feagan B.G., Lichtenstein G.R. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: Evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2007. – Vol. 26. – P. 987-1003.

258. Sands B.E., Feagan B.G., Rutgeerts P. et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patient with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol.147. – №3. – P. 618-627.

259. 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.

260. Sartor R.B. Key questions to guide a better understanding of host-commensal microbiota interactions in intestinal inflammation. // *Mucosal Immunol*. – 2011. – Vol. 4. – P. 127-32.

261. Sartor R.B. Microbial influences in inflammatory bowel disease. // *Gastroenterology*. – 2008. –Vol. 134. – P. 577-594.

262. Round J.L., Mazmanian S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. // *Nat. Rev. Immunol*. – 2009. – Vol. 9. – P. 313-323.

263. Satsangi J. Genetic heterogeneity within Inflammatory Bowel Disease. // *Falk Symp*. – 1998. – №106. – P.10.

264. Satsangi J., Jewell D.P. The genetics of inflammatory bowel disease (Leading article). // *Gut*. – 1997. – Vol. 40. – №5. – P.572-574.
265. Schmidt C., Stallmach A. Etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease. // *Minerva Gastroenterol Dietol*. – 2005. – Vol. 51. – №2. – P.127-145.
266. Scaffidi P., Misteli T., Bianchi M.E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. // *Nature*. – 2002. – Vol. 418. – №6894. – P. 191–195.
267. Scott M.G., Nahm M.H., Macke K. et al. Spontaneous secretion of IgG subclasses by intestinal mononuclear cells: differences between ulcerative colitis, Crohn's disease, and controls.// *Clin. Exp. Immunol*. – 1986. – Vol. 66. – P.209-215.
268. Selby W., Pavli P., Crotty B. et al. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin.// *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132. – P. 2313-2319.
269. Shanahan F. The gut microbiota – a clinical perspective on lessons learned. – *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. – 2012. – Vol. 9. – P. 609-614
270. Shi Y., Evans J.E., Rock K.L. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. // *Nature*. – 2003. – Vol. 425. – №6957. – P. 516–21.
271. Siakavellas S.I., Bamias G. Role of the IL-23/IL-17 axis in Crohn's disease. // *Discov Med*. – 2012. – Vol. 14. – №77. – P.253-262.
272. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott I.D., Bernstein C.N., Brant S.R. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. // *Can. J. Gastroenterol*. – 2005. – Vol. 19. – P. 5-36.
273. Simillis C., Purkayastha S., Yamamoto T., Strong S.A., Darzi A.W., Tekkis P.P. A metaanalysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. // *Dis. Colon Rectum*. – 2007. – Vol. 50. – №10. – P.1674-1687.

274. Simms L., Steinhart A.H. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2001.
275. Smith A.M., Rahman F.Z., Hayee B. et al. Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease. // *J. Exp. Med.* – 2009. – Vol. 206. – P. 1883-1897.
276. Smith E.J., Thompson A.P., O'Driscoll A., Clarke D.J. Pathogenesis of adherent-invasive *Escherichia coli*. // *Future Microbiol.* – 2013. – Vol. 8. – №10. – P. 1289-1300.
277. Soler D., Chapman T., Yang L.L. et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2009. – Vol. 330. – №3. – P. 864–875.
278. Soon I.S., Molodecky N.A., Rabi D.M., Ghali W.A., Barkema H.W., Kaplan G.G. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. // *Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 51.
279. Steinhart A.H., Ewe K., Griffiths A.M. et al. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
280. Stocchi L., Milsom J.W., Fazio V.W. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: follow-up of a prospective randomized trial. // *Surgery.* – 2008. – Vol. 144. – P. 622-627
281. Strober W., Fuss I.J. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140. – P. 1756-1767.
282. Strong S.A., Koltun W.A., Hyman N.H., Buie W.D. Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the surgical management of Crohn's disease. // *Dis. Colon Rectum.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1735-1746
283. Strowig T., Henao-Mejia J., Elinav E. et al. Inflammasomes in health and disease. // *Nature.* – 2012. – Vol. 481. – P. 78-86.

284. Tang L.Y., Rawsthorne P., Bernstein C.N. Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 4. – P. 1130-1134.

285. Tay G.S., Binion D.G., Eastwood D., Otterson M.F. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. // *Surgery.* – 2003. – Vol. 34. – P. 565-572.

286. Tekkis P.P., Purkayastha S., Lanitis S., Athanasiou T., Heriot A.G., Orchard T.R. et al. A comparison of segmental vs. subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. // *Colorectal Dis.* – 2006. – Vol. 8. – P. 82-90.

287. Thia K.T., Loftus E.V., Sandborn W.J. et al. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 3167-3182.

288. Thiebaut R., Kotti S., Jung C. et al. TNFSF15 polymorphisms are associated with susceptibility to inflammatory bowel disease in a new European cohort. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 384-391.

289. Thomas S., Baumgart D.C. Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. // *Inflammopharmacology.* – 2012. – Vol. 20. – №1. – P. 1-18.

290. Thompson N.P., Fleming D.M., Charlton J. et al. Patients consulting with Crohn's disease in primary care in England and Wales. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 1998. – Vol. 10. – P. 1007-1012.

291. Tichansky D., Cagir B., Yoo E., Marcus S.M., Fry R.D. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. // *Dis Colon Rectum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 911-9.

292. Timm S. et al. Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: a population-based cohort study in Northern Europe // *Eur. J. Epidemiol.* – 2014. – №29. – P.429-437.

293. Timmer, A. et al. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. 2011.
294. To N., Gracie D.J., Ford A.C. Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2016. – Vol. 43. – №5. – P.549-561.
295. Toussiot E. The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. // *Inflamm Allergy Drug Targets.* – 2012. – Vol.11. – №2. – P. 159-168.
296. Travassos L.H., Carneiro L.A., Ramjeet M. et al. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. // *Nat Immunol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 55-62.
297. Tsianos E.V., Katsanos K.H., Tsianos V.E. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. // *World J Gastroenterol.* – 2012. – Vol.18. – №2. – P. 105-118.
298. Van Assche G., Dignass A., Bokemeyer B. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 3: special situations // *J. Crohn,s. Colitis.* – 2013. – Vol. 7. – P. 1–33.
299. Van Dongen L.M., Lubbers E.J.C. Perianal fistulas in patients with Crohn's disease. // *Arch. Surg.* – 1986. – Vol. 121. – P. 1187-1190.
300. Vavricka S.R., Brun L., Ballabeni P. et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. // *Am J Gastroenterol.* – 2011. – Vol.106. – P. 110-119.
301. Vegh Z., Kurti Z., Lakatos P. The epidemiology of inflammatory bowel diseases from West to East // *J. Dig. Dis.* – 2017.
302. Vermeire S, Wild G, Kocher K, Cousineau J, Dufresne L, et al. CARD15genetic variation in a Quebec population: prevalence, genotype-phenotyperelationship, and haplotype structure. // *Am J Hum Genet.* – 2002. – Vol.71. – P. 74-83.

303. Vilela E., Torres H., Martins F., Ferrari M., Andrade M., Cunha A. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – №18. – P.872-881.
304. Vind, I., Riis, L., Jess, T. et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database.// *Am J Gastroenterol.* – 2006. – Vol.101. P. 1274–1282.
305. Von Stein P., Lofberg R., Kuznetsov N.V. et al. Multigene analysis can discriminate between ulcerative colitis, Crohn's disease, and irritable bowel syndrome. // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 1869-1881.
306. Vorobiev G.I., Bolikhov K.V., Romanov R.I., Vardanyan A.V., Laparoscopic ileostomy as the stage of surgical treatment complicated Crohn's disease of the colon. // *Proktologia.* – 2008. – Vol. 9. – P.145.
307. Wahed M. et al. Does psychological counseling alter the natural history of inflammatory bowel disease? // *Inflamm.Bowel Dis.* – 2010. - №16. – P. 664-669.
308. Wang M.H., Fiocchi C., Ripke S. et al. A novel approach to detect cumulative genetic effects and genetic interactions in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1799-1808
309. Weersma R.K., Stokkers P.C., van Bodegraven A.A. et al. Molecular prediction of disease risk in a large Dutch Crohn's disease cohort. // *Gut.* – 2009. – Vol. 58. – P. 388-395.
310. Werbin N., Haddad R., Greenberg R., Karin E., Skornick Y. Free perforation in Crohn's disease. // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2003. – Vol. 5. – P. 175-7.
311. Wilson J HC, Knight R, Catto-Smith A, et al. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective populationbased Australian incidence study. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1550 –1556.
312. Yamamoto T., Allan R.N., Keighley M.R. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. // *World J. Surg.* – 2000. – Vol. 24. – P.1258-62.

313. Yamamoto T., Fazio V.W., Tekkis P.P. Safety and efficacy of stricturoplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. // *Dis. Colon Rectum*. – 2007. – Vol. 50. – P. 1968-86.
314. Yamamoto-Furusho, J.K. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: first Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation // *Revista de Gastroenterologia de Mexico*. – 2017. – Vol. 82. – № 1. – P. 46–84.
315. Yamazaki K., McGovern D., Ragoussis J. et al. Single nucleotide polymorphisms in TNFSF15 confer susceptibility to Crohn's disease. // *Hum. Mol. Genet.* – 2007. – Vol. 14. – P. 3499-3506.
316. Yang, S.K., Yun, S., Kim, J.H. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. // *Inflamm Bowel Dis*. – 2008. – Vol. 14. – P. 542–549
317. Zhang, Y-Z. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis / Y-Z. Zhang, Y-Y Li // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – № 1. – P. 91–99.