На правах рукописи

БЕКИН АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ И ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ

3.1.11. Детская хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук **Дьяконова Елена Юрьевна**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, заведующая хирургическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства»

Щербакова Ольга Вячеславовна

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Соколов Юрий Юрьевич

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «____»_____2024 г. в____часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1 и на сайте http://www.nczd.ru/

Автореферат разослан «____»_____2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета **Винярская Ирина Валериевна**
доктор медицинских наук, профессор РАН

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Болезнь Крона (БК) – хроническое воспалительное заболевание кишечника, мультифакториальной этиологии, возникающее под действием иммунных, бактериальных и экологических агентов на фоне генетической предрасположенности (Cho J.H, 2011). Во всем мире отмечается увеличение числа новых случаев болезни Крона, при этом до 25% диагностируются в детском или подростковом возрасте (Kuenzig M.E., 2022).

Несмотря на терапевтические достижения в области консервативного лечения, общая частота хирургических вмешательств у детей с болезнью Крона остается высокой. Заболевание в детском возрасте имеет более тяжелое, агрессивное прогрессирующие течение ввиду обширности поражения, и трудно поддающееся медикаментозной терапии (Däbritz J, 2017). У одной трети пациентов детского возраста могут развиваться осложнения заболевания, требующие хирургического лечения в течение пяти лет от момента верификации диагноза, причем наиболее распространенным оперативным вмешательством является резекция кишечника, преимущественно илеоцекальной области (Yerushalmy-Feler A., 2019).

Под фармакорезистентными формами заболевания в настоящее время принято понимать сохранение клинико-лабораторной и эндоскопической активности на фоне известных методов медикаментозной терапии (Petagna L., 2020).

Оперативное лечение болезни Крона показано при неэффективности консервативной медикаментозной терапии или развитии побочных явлений от лекарственных препаратов и невозможности их дальнейшего применения, а также при осложненном течении болезни Крона.

Методы оперативного лечения при болезни Крона подробно описаны у взрослых пациентов, в то время как публикации, посвященные хирургическому лечению болезни Крона у детей, единичны и основаны на малой выборке (Page A.E., 2015).

В российской детской хирургии отсутствует единый общепринятый алгоритм предоперационной подготовки и обследования, оперативного лечения, послеоперационного ведения детей с фармакорезистентными и осложненными формами болезни Крона, в связи с чем данная работы является актуальной.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время, несмотря на наличие клинических рекомендаций по диагностике и лечению болезни Крона у детей, не существует четких хирургических алгоритмов по выбору объема оперативного лечения, показаний к выведению кишечной стомы или формированию кишечного анастомоза (Корниенко Е.А., 2019). Объем резекции определяется только на основании внешнего интраоперационного осмотра кишки, что может приводить к необоснованным обширным резекциям, или неполному удалению пораженного сегмента. В свою очередь формирование кишечного анастомоза на воспаленных тканях увеличивает риск послеоперационных осложнений в виде несостоятельности анастомоза с развитием перитонита (Fehmel E., 2018).

Зачастую несвоевременное хирургическое лечение пациентов с тяжелым течение БК толстой кишки и высокодеструктивными поражениями перианальной области требует более продолжительного оперативного вмешательства, ухудшает течение послеоперационного периода, и снижает вероятность положительного ответа на дальнейшую специфическую медикаментозную терапию (Johnston W.R., 2024).

Таким образом, правильно выбранная хирургическая тактика поможет минимизировать риски послеоперационных осложнений, обеспечить более быстрое восстановление пациента после проведенного оперативного вмешательства и позволит в более короткие сроки начать или продолжить специфическую терапию болезни Крона с целью достижения ремиссии заболевания.

Цель исследования

Повысить эффективность хирургического лечения детей с фармакорезистентными и осложненными формами болезни Крона.

Задачи исследования

1. Определить показания к оперативному лечению детей с фармакорезистентными и осложненными формами болезни Крона на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных обследования.
2. Определить показания к выбору числа этапов хирургического лечения с учетом локализации, клинико-лабораторной и эндоскопической активности болезни Крона у детей.
3. Оценить эффективность применения принципа этапности хирургического лечения и частоты послеоперационных осложнений у детей с фармакорезистентными и осложненными формами болезни Крона на основании изменения клинико-лабораторных и антропометрических данных.
4. Определить критерии прогнозирования этапности хирургического лечения на дооперационном этапе, полученные на основании данных эндоскопической, клинической и лабораторной активности течения болезни Крона.
5. Разработать алгоритм хирургического лечения детей с фармакорезистентными и осложненными формами болезни Крона.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации у детей:

На основании комплекса клинических, лабораторных и инструментальных данных приведена характеристика пациентов с фармакорезистентными и осложненными формами болезни Крона, что позволило определить показания и сроки оперативного лечения.

С учетом локализации зоны поражения, клинико-лабораторной и эндоскопической активности болезни Крона определены подходы к этапному хирургическому лечению у детей.

Впервые, применение интраоперационной биопсии и эндоскопии у пациентов с фармакорезистентными и осложненными формами болезни Крона позволило определить объем и этапность хирургического лечения.

На основании клинико-лабораторных и эндоскопических данных определена эффективность этапного хирургического лечения и частота послеоперационных осложнений у детей с фармакорезистентными и осложненными формами болезни Крона.

На основании проведенного исследования разработан алгоритм хирургического лечения детей с фармакорезистентными и осложненными формами болезни Крона, позволяющий определить этапность и объем оперативного вмешательства.

Теоретическая и практическая значимость

Определены клинико-лабораторные и инструментальные критерии, соответствующие фармакорезистентным и осложненным формам БК, требующим рассмотрения вопроса о проведении хирургического вмешательства.

Сформулированы показания и определены оптимальные сроки хирургического лечения детей с фармакорезистентными и осложненными формами болезни Крона с учетом комплексной клинико-лабораторной характеристики.

Применена запатентованная методика (Патент на изобретение №2791404 C1, 07.03.2023 «Способ выбора тактики хирургического лечения болезни Крона у детей») интраоперационной эндоскопии и биопсии методом криотомии на различных этапах оперативного лечения позволившая установить объем хирургического вмешательства у детей с фармакорезистентными и осложненными формами болезни Крона.

Предложен усовершенствованный для детской хирургической практики РФ алгоритм хирургического лечения детей с фармакорезистентными и осложненными формами болезни Крона, который может быть использован для выявления групп пациентов, нуждающихся в раннем оперативном лечении с определением этапности оперативного лечения.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения общей и плановой хирургии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России), хирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города

Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница департамента здравоохранения города Москвы», хирургического отделения Российской детской клинической больницы — филиала федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Методология и методы исследования

При выполнении настоящей диссертационной работы были отобраны и проанализированы данные отечественной и иностранной литературы, касающиеся вопросов оказания хирургической помощи пациентам с болезнью Крона. Особое внимание уделялось источникам, посвященным влиянию консервативной терапии на риски возникновения фармакорезистентным и осложненным формам болезни Крона и известным методам их хирургического лечения, послеоперационным осложнениям. В работе проведено ретроспективно- проспективное наблюдение 75 детей с БК. Всем детям проведено пред и послеоперационное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Проводилась регистрация клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных. Для анализа параметров физического развития использовали программу WHO Anthro+, для определения клинической активности БК применялась балльная шкала PCDAI, для оценки лабораторной активности использовали параметры гемоглобина, альбумина, СРБ и фекального кальпротектина, для оценки эндоскопической активности использовали шкалы SES-CD и Rutgeerts. Для определения объема хирургической резекции применялась интраоперационная экспресс-биопсия методом криотомии. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием методов описательного, непараметрического анализов.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациентам с фармакорезистеными и осложнёнными формами болезни Крона, при формировании пенетрации и стриктур, а также сохранения клинической и эндоскопической активности, показано проведение оперативного вмешательства.
2. Пациентам со сформированной стриктурой кишечника и умеренной клинико-лабораторной и эндоскопической активностью болезни Крона показано выполнение одноэтапного хирургического лечения, в то время как при высокой активности заболевания, а также обширным поражением перианальной области и распространённого колита не поддающихся медикаментозной терапии показано выполнение двухэтапного хирургического лечения. При изолированным поражении толстой кишки в том числе с формированием стриктур и высокой активности заболевания приоритетным является выполнение трехэтапного хирургического лечения.
3. Соблюдение принципа этапности хирургического лечения пациентов с болезнью Крона улучшает лабораторные, антропометрические показатели, снижает клиническую активности заболевания и минимизирует послеоперационные осложнения.
4. Предиктором в пользу одноэтапного хирургического лечения является умеренная клиническая, эндоскопическая и лабораторная активность, в то время как высокая эндоскопическая и лабораторная активность свидетельствует в пользу трехэтапного хирургического лечения.

Степень достоверности результатов

Исследование основывается на современных представлениях о течении осложненных и фармакорезистентных форм болезни Крона у детей, которые активно обсуждаются в современной зарубежной и отечественной литературе. Вопросы своевременной диагностики, правильного выбора тактики и объема хирургического лечения остаются не до конца изученными.

Результаты проведенного диссертационного исследования соответствуют поставленным целям и задачам, благодаря оптимальной выборке пациентов с учетом редкости изучаемой патологии. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации, подкреплены убедительными данными, представленными в виде таблиц и рисунков. Анализ и интерпретация полученных результатов основаны на современных методах статистического анализа и обработки информации.

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 20 международной конференции «Ярославский эндоскопический симпозиум – YESonAIR» (он-лайн 2020); на VII Форум детских хирургов России с международным участием (Москва, 2021г); в рамках VIII Московского Международного Фестиваля Эндоскопии и Хирургии (Москва 2021); на X научно-практическая конференция "Неотложная детская хирургия и травматология (Москва, 2021); и на XVIII Съезде педиатров России – «Актуальные проблемы в педиатрии» (Москва, 2017); на XXIX и XXX конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (2022 и 2023); International Pediatric Endosurgery Group (IPEG) (Miami, Florida 2022), IV и V Всероссийская научно-практическая конференция «Осенние Филатовские чтения – важные вопросы детского здоровья». (Смоленск, 2022; Владимир 2023); Заседание общества детских хирургов Москвы и Московской области(ДГКБ им Н.Ф. Филатова, Москва, 2022); IX Общероссийская конференция «FLORES VITAE: Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии» (Сочи, 2022); Всероссийская педиатрическая ассамблея (Москва, 2022); Российского образовательного симпозиума детских хирургов «Кишечные анастомозы у детей» (Волгоград, 2023); 25-й Международный медицинский Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург – Гастро-2023 ON-LINE» (Санкт-Петербург, 2023).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, входящих в список рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и 1 патент на изобретение № 2791404 «Способ выбора тактики хирургического лечения детей с болезнью Крона».

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования отражающий каждый этап работы: написание обзора литературы, сбор данных, непосредственное участие в обследовании и послеоперационном ведении пациентов, ассистирование и самостоятельное выполнение различных этапов хирургических вмешательств, анализ и статистическая обработка полученных данных, оформление научных статей и тезисов, участие в научно-практических конференциях в роли спикера и соавтора устных докладов, внедрение в клиническую практику разработанных рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 рисунком, 29 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, 5 глав результатов собственных исследований, заключение, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель содержит 119 источников, из которых 16 отечественных и 103 зарубежных авторов.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на совместном заседании ученого совета и этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, протокол № 1 от 17.01.2020 г.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Работа выполнена в отделении общей и плановой хирургии НИИ детской хирургии (заведующий отделением – д.м.н. Е.Ю. Дьяконова) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор – заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор А.П. Фисенко).

Согласно дизайну (Рисунок 1), в ретро-проспективное исследование было включено 75 детей с фармакорезистентными и осложненными формами болезни Крона (из них 43 мальчика и 32 девочки), которым проводилось хирургическое лечение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ в период с 2018 по 2022 гг. Возраст пациентов составил от 2 лет 3 месяцев до 17 лет 6 месяцев (ME = 15 лет 9 месяцев). Всем детям проводили клинико-лабораторные и инструментальные методы обследования, по результатам которых определяли уровень поражения и распространение воспаления. Окончательный объем хирургического лечения определялся на основании данных

диагностической лапароскопии. В зависимости от полученных данных дооперационного обследования и данных лапароскопии проводили оперативные вмешательства различного объема.

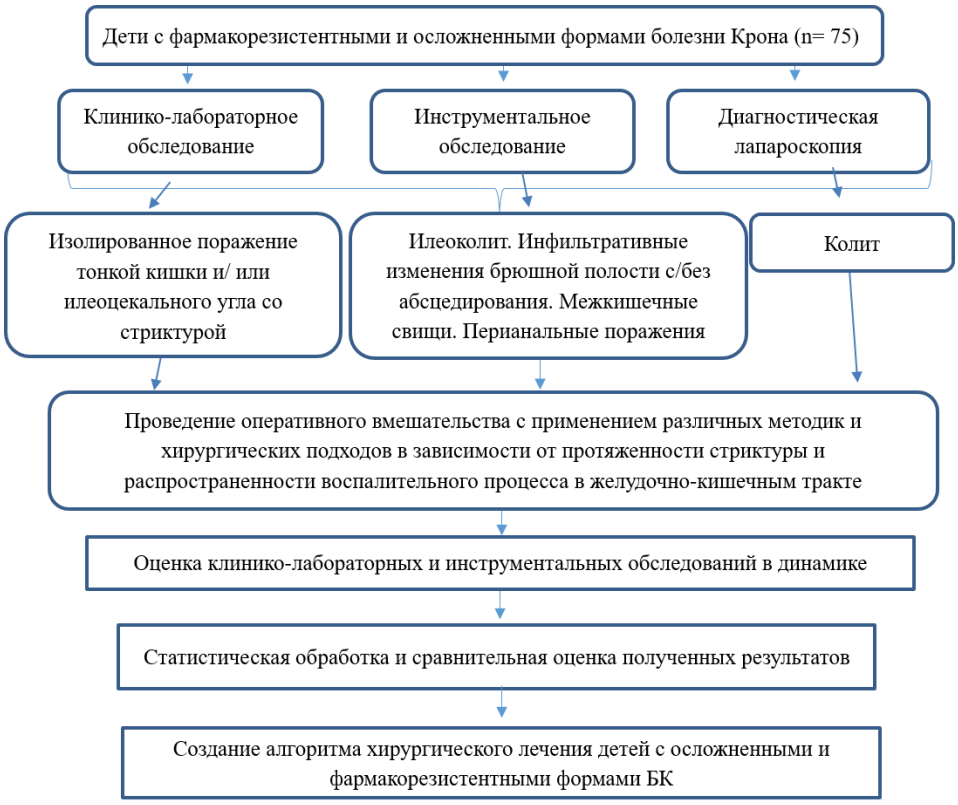


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

В послеоперационном периоде, через 6, 12, 18, 24 месяцев проводили оценку динамических изменений клинико-лабораторных и инструментальных обследований. На основании полученных результатов, проводили статистическую обработку для определения эффективности хирургического лечения.

По результатам проведенного исследования разработан алгоритм хирургического лечения детей с осложненными и фармакорезистентными формами БК.

Критерии включения:

- Пациенты в возрасте от 6 месяцев до 17 лет 6 месяцев, с подтвержденной осложненной формой БК и/или высокой активностью, не поддающиеся медикаментозному лечению и требующие оперативного вмешательства;
- Согласие законных представителей ребенка и пациента (при достижении 14 лет) на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- Отсутствие осложненного течения БК
- Осложненные формы БК поддающиеся медикаментозной терапии.
- Пациенты, имеющие абсолютные противопоказания к проведению анестезиологического пособия и показаниям к хирургическому лечению.
- Отказ родителей и пациента (достигшего 14-летнего возраста) от хирургического лечения.

Ограничение исследования:

- Эндоскопическую активность послеоперационного рецидива болезни Крона по Rutgeerts не была оценена у 2-х пациентов ввиду перманентной стомы у одного пациента и в связи с достижением 18 лет у другого.

• Уровень фекального кальпротектина был оценен в динамике только у пациентов, прошедших катамнестическое обследования через 6 месяцев после устранения илеостомы.

Исследование осуществлено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). Согласно Федеральному закону «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» от 22 июля 1993 г. №5487-1, информированное согласие получено от всех пациентов в возрасте 14–18 лет и от родителей пациентов, не достигших 14-летнего возраста.

Методы исследования

Всем детям, включенным в исследование, на дооперационном этапе проводили оценку анамнестических данных, включающих в себя проявление первых симптомов БК, период до постановки диагноза, период до первого оперативного вмешательства и проводимую терапию на момент показаний к хирургическому лечению. Также, оценивали степень клинической активности, антропометрические показатели, концентрацию гемоглобина (Hb), альбумина, С-реактивного белка (СРБ), степень эндоскопической активности, воспалительные изменения в тонкой кишке и илеоцекальной области, наличие и распространение параректального поражения, а также протяженность стриктур с наличием/отсутствием престенотического расширения.

Степень клинической активности БК определялась по принятому Европейской ассоциацией болезни Крона и колита (ECCO) индексу активности болезни Крона (PCDAI – Pediatric Crohn's Disease Activity Index) в котором интенсивность клинических и лабораторных проявлений оценивается по бальной системе.

В исследовании клинического анализа крови проводили оценку показателя гемоглобина, а затем определяли степень тяжести анемии.

В биохимическом анализе крови оценивали уровень СРБ, как основного маркера бактериального воспаления, и уровень альбумина, как основного показателя белкового обмена. Снижение показателя альбумина от 31 до 40 г/л определяли, как умеренную гипоальбуминемию, а снижение концентрации альбумина ниже 30 г/л, определяли как тяжелую гипоальбуминемию.

С целью неинвазивной оценки воспаления слизистой оболочки кишечника использовался фекальный кальпротектин (норма до 250 мкг/г), который оценивался на дооперативном этапе, а также через 6 месяцев после завершающего хирургического вмешательства.

Эндоскопическую активность БК оценивали по простому эндоскопическому индексу (SES-CD). После восстановления непрерывности ЖКТ, при проведении контрольной ИКС, осматривали зону тонко-толстокишечного анастомоза с оценкой по индексу Rutgeerts.

С помощью МР-энтерографии (гидро-МРТ) определяли воспалительные или фиброзные изменения в кишечной стриктуры и наличие межкишечных свищей. Поражения перианальной области, параректальных свищей определяли при проведении МРТ органов малого таза.

С целью определения протяженности стеноза в илеоцекальной области выполнялось рентгенологическое исследование (пассаж) с сульфатом бария. При стриктурах толстой кишки, выполнялась ирригография и ирригоскопия с водорастворимым контрастным веществом или сульфатом бария.

Для оценки состояния краев резецированного фрагмента кишки, интраоперационно использовали экспресс биопсию методом криотомии краев, для которой выбирали наиболее измененные участки стенки в краях резекции. Информация о состоянии удаленного участка кишки, а также краев резекции, сообщалась оперирующему хирургу для выбора дальнейшей тактики ведения операции.

Оценка клинико-лабораторных и инструментальных показателей проводилась у пациентов в течение 6, 12, 18 и 24 месяцев после первого хирургического вмешательства.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 26 (StatSoft Inc. США) и программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик – ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Описание количественных данных выполнено, в зависимости от типа данных и типа распределения, в виде абсолютных величин, процентов, медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Для сравнения непараметрических количественных данных в двух независимых группах использовали тест Манна-Уитни. Для сравнения качественных данных в двух независимых группах использовали Точный тест Фишера.

Для сравнения параметрических количественных данных в трех и более группах использовали тест ANOVA с апостериорным тестом Тьюки для выявления межгрупповых различий. Для сравнения непараметрических количественных данных в трех и более группах использовали тест Краскела-Уоллиса с апостериорным тестом Данна для выявления межгрупповых различий. Для сравнения качественных данных в трех и более группах использовали точный тест Фишера и поправку Сидака для выявления межгрупповых различий.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Для оценки качества моделей использовали ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Порог отсечки для каждого показателя был выбран на основании максимальной чувствительности и специфичности полученной модели.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ОСЛОЖНЕННЫМИ И ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ ФОРМАМИ БОЛЕЗНИ КРОНА

Одноэтапное хирургическое лечение детей с осложненными и фармакорезистентными формами болезни Крона: лапароскопически-ассистированная резекция илеоцекальной области с одномоментным формированием кишечного анастомоза

Характерной особенностью большинства детей из 1 группы (n=25) с изолированным поражением тонкой кишки или илеоцекальной области в виде ограниченной стриктуры, было отсутствие выраженных клинических и лабораторных изменений.

В данной группе было 11 мальчиков и 14 девочек. Возраст пациентов на момент хирургического лечения составил от 4 лет 5 месяцев до 17 лет 11 месяцев (ME = 15 лет 1 месяц). Возраст дебюта заболевания составил от 2 лет 5 месяцев до 16 лет 5 месяцев (ME = 12 лет).

Период от появления первых симптомов до верификации диагноза в 1 группе составлял от 1 месяца до 4 лет 4 месяцев (ME = 9 месяцев). Период от постановки диагноза до хирургического лечения составил от 1 недели до 4 лет 4 месяцев (ME = 1 год 1 месяц).

Хирургическому лечению пациентов предшествовали разные варианты консервативной терапии: 3 (12%) – сочетание гормональной и иммуносупрессивной терапии, 4 (16%) - иммуносупрессивная терапия, 5 (20%) детей – иммуносупрессивная терапия в сочетании с ГИБП, 6 (24%) детей - только ГИБП. Продолжительность лечения у детей, получавших ГИБП до операции составила от 1 месяца до 4 лет 2 месяцев (ME= 17,5 месяца). У 7 (28%) детей, на этапе оперативного вмешательства специфическая терапия не проводилась.

Перианальное поражение отмечалось у 2 (8%) пациентов.

Нарушение роста по отношению к возрасту (HAZ) отмечалось у 6 (24%) пациентов: 1 ребенок со значением Z-score в диапазоне стандартного отклонения (SD) от -2 до -3, 5 детей Z-score в диапазоне SD от -1 до -2.

При оценке отношения индекса массы тела (ИМТ) к возрасту (BAZ) в 1 группе, у 8 (32%) детей показатели Z-score располагались в пределах нормального стандартного отклонения (SD от +1 до -1), у 2 (8%) детей отмечалось выраженное нарушение отношения ИМТ к возрасту (SD > -3), у 5 (20%) детей показатели BAZ находились в диапазоне SD > -2, и у 10 детей SD было в пределах > -1.

Клиническая активность БК у детей из 1 группы представлена на Рисунке 2.

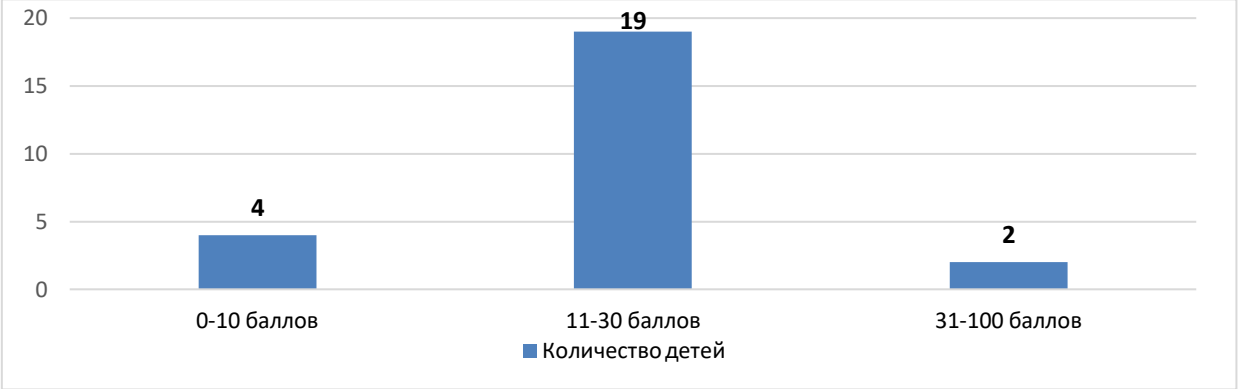


Рисунок № 2 - Распределение детей по количеству баллов PCDAI в I группе.

Лабораторно у 22 (88%) детей концентрация гемоглобина была в пределах нормальных значений, а анемия легкой степени выявлена у 3 (12%) детей. У 23 (92%) пациентов отсутствовали нарушения белкового обмена, у 2 (8%) пациентов отмечено клинически незначимое снижение альбумина. 2 (8%) детей потребовали назначения антибактериальной терапии в дооперационном периоде в связи с повышением СРБ.

По данным эндоскопического обследования детей из I группы (*n*=25) выявлены следующие изменения: у 13 (52%) - формирование стриктуры в терминальном отделе подвздошной кишки, у 10 (40%) – формирование стриктуры в области баугиниевой заслонке с деформацией купола слепой кишки. При распределении пациентов по SES-CD у 1 (4%) диагностирована минимальная (3-6 баллов), а у 24 (96%) – умеренная (7-15 баллов) эндоскопическая активность.

В 1 группе показанием к проведению хирургического лечения являлось наличие сформировавшегося стеноза в тонкой кишке или илеоцекальной области: стриктура терминального отдела подвздошной кишки, стриктура баугиниевой заслонки, протяженная стриктура илеоцекального угла с вовлечением слепой кишки.

Оперативное лечение начиналось с выполнения открытой лапароскопии. Пораженный участок представлял собой измененную часть кишки с гипертрофированной жировой тканью насыщено желтого цвета, распространяющуюся на стенку кишки. Серозная оболочка кишки гиперемированная, с участками петехиального кровоизлияния, при пальпации эндоскопическими инструментами имела хрящеподобную плотность. Затем визуально определяли границу неизмененного и пораженного сегмента кишки и с помощью аппарата LigaSure (Coviden, США) проводили мобилизацию пораженного участка кишки от брыжейки. Разрезом в правом мезогастрии осуществлялся минилапаротомный доступ через который извлекалась мобилизованная часть пораженной кишки. С помощью ручного линейного сшивающего аппарата (Coviden, США), в дистальной и проксимальной части мобилизованного сегмента проводилась резекция. Интраоперационно проводили экспресс биопсию методом криотомии краев резецированного фрагмента с целью подтверждения отсутствия воспалительных изменений. После гистологического заключения, у 15 (65,2%) пациентов формировали аппаратный кишечный анастомоз, у 8 (34,8%) пациентов формировали прямой тонко-толстокишечный анастомоз по типу «конец в конец».

У 2 пациентов, после диагностической лапароскопии с визуальным осмотром тонкой и толстой кишки, определялось наличие изолированной стриктуры тощей кишки, которая представляла собой суженный, деформированный сегмент кишки протяженностью 40 см у одного и 25 см у второго ребенка. Этим пациентам выполняли конверсию путем средне-срединной лапаротомии. В пределах визуально здоровых тканей, выполняли резекцию, а после интраоперационного морфологического подтверждения отсутствия активного воспаления формировали тонко-тонкокишечный анастомоз.

Двухэтапное хирургическое лечение детей с осложненными и фармакорезистентными формами болезни Крона

Характерной особенностью детей из 2 группы (*n*=43), с проведенным двухэтапным хирургическим лечением, являлось сочетание прогрессирующего сужения просвета кишечной трубки в илеоцекальной области с образованием язвенных дефектов в других отделах толстой кишки, сохраняющаяся эндоскопическая и клиническая активность с отсутствием эффекта от медикаментозной терапии, и/или наличие гнойно-септического поражения перианальной области, не позволяющие назначить ГИБП.

Двухэтапное хирургическое лечение: лапароскопически-ассистированная илеостомия с резекцией илеоцекальной области и последующим устранением илеостомы

Подгруппу 2А составили 36 (83,7%) детей в возрасте от 8 лет до 17 лет 6 месяцев (ME=15 лет 2 месяца), превалирующим большинством были пациенты мужского пола, 22 мальчика и 14 девочек. Показанием к проведению хирургического лечения данной подгруппы являлось наличие стриктуры в области илеоцекального угла с признаками нарастающей кишечной непроходимости, сохраняющаяся эндоскопическая активность заболевания с воспалительным поражением различных отделов толстой кишки и отсутствием эффекта от медикаментозного лечения и/или высокая клиническая активность на фоне консервативной терапии или впервые выявленной БК.

Период от первых клинических проявлений БК до верификации диагноза у 34 детей составил от 2 месяцев до 10 лет 4месяцев (ME=11 месяцев), у 2 детей, диагноз верифицирован после появления первых симптомов заболевания. Период от постановки диагноза до 1 этапа хирургического лечения у 31 ребенка составил от 1 месяца до 3 лет 8 месяцев (ME = 6 месяцев), у 5 детей диагноз верифицирован в период осложненного течения заболевания, требующего оперативного вмешательства.

На момент оперативного вмешательства 6 (16,7%) детей получали только гормональную терапию, 4 (11,1%) только иммуносупресивную терапию, 7 (19,4%) комбинированное лечение гормональным и иммуносупресивным препаратом, 6 (16,7%) только препаратом месалазин. У 13 (36,1%) осложненное течения БК возникло на фоне терапии препаратами анти-ФНОα (3 детей – инфликсимаб, 10 детей – адалимумаб). Продолжительность ГИБП до операции составила от 1 до 35 месяцев (ME = 9 месяцев).

Перианальные поражения отмечались у 11 (30,6%) пациентов, представленные воспаленными перианальными бахромками, простыми и сложными параректальными свищами.

Клиническая активность БК у детей из 2 группы показала самые высокие значений PCDAI в исследуемых группах.

Количество баллов в подгруппе 2А составляло от 10 до 65 (ME=30 баллам) (Рисунок 3)



Рисунок 3 - Распределение детей подгруппы 2А по количеству баллов PCDAI

По результату клинического анализа крови в подгруппе 2А у 26 (72,2%) отмечалась анемия легкой степени, у 5 (13,9%) детей анемия средней степени тяжести, а у 5 (13,9%) пациентов показатели были в пределах нормы. Клинически незначимая гипоальбуминемия выявлена у 17 (47,2%) детей, а 5 (13,9%) детям проводилось заместительная терапия препаратом альбумина, нормальные значения отмечены у 14 (38,9%). При оценке СРБ у 20 (55,6%) пациентов были показания для проведения антибактериальной терапии в предоперационном периоде, у 9 (25%) детей повышение данного маркера не требовало назначения антибактериальной терапии, а у 7 (19,4%) пациентов показатели были в норме.

Особенностью полученных результатов ИКС детей подгруппы 2А являлась высокая эндоскопическая активность по шкале SES-CD (от 16 до 22 баллов) с наличием стеноза в

илеоцекальной области и распространенным активным трансмуральным поражением различных сегментов толстой кишки.

Первый этап хирургического лечения в подгруппе 2А у 36 детей начинали с диагностической лапароскопии с визуальной оценкой состояния серозной оболочки толстой кишки и ревизией петель тонкой кишки от илеоцекального угла до связки Трейтца. После определения уровня и протяженности зоны поражения проводили мобилизацию пораженного сегмента кишки. Толстую кишку пересекали на уровне дистальной части восходящего отдела ободочной кишки лапароскопическим линейным сшивающим аппаратом. После интраоперационного морфологического исследования и подтверждения отсутствия активного воспаления формировали одноствольную илеостому по Бруку.

У 9 (25%) детей отмечалось наличие сформовавшегося инфильтрата с абсцедированием в области илеоцекального угла: у 5 (13,8%) пациентов проводилось вскрытие и разделение абсцедирующего инфильтрата с использованием лапароскопии, у 4 (11,1%) детей, в связи с выраженным инфильтративным и спаечным процессом в брюшной полости, выполнены конверсии.

Показанием для проведения 2 этапа хирургического лечения у детей подгруппы 2А являлось достижение клинической, лабораторной, эндоскопической ремиссии.

Двухэтапное хирургическое лечение: лапароскопически-ассистированная илеостомия без резекции илеоцекального угла и последующим устранением илеостомы

Подгруппу 2Б составили 7 (16,3%) детей в возрасте от 7 лет 6 месяцев до 17 лет 2 месяцев (МЕ=11 лет 2 месяца), 6 мальчиков и 1 девочка. Показанием к оперативному вмешательству у 5 из них являлось наличие гнойно-септического поражения перианальной области, рефрактерного к гормональной и местной терапии, не позволяющего назначить ГИБП, и у 2 (28,6%) детей – рецидивирующее течение колита, не восприимчивого к консервативной терапии препаратами ГИБП.

Период от первых клинических проявлений БК до верификации диагноза у 6 детей составил от 4 месяцев до 6 лет (МЕ=11 месяцев); у 1 ребенка, диагноз верифицирован после появления первых симптомов заболевания. Период от постановки диагноза до 1 этапа хирургического лечения у 6 детей составил от 1 месяца до 3 лет 2 месяцев (МЕ = 1 год 1 месяц); у 1 ребенка диагноз верифицирован в период осложненного течения заболевания, требующего оперативного вмешательства.

На момент оперативного вмешательства 1 ребенок получал гормональную терапию, 1 ребенку проводилось комбинированное лечение гормональным и иммуносупресивным препаратом, 4 детей получали лечение только препаратом месалазин и у 1 пациента осложненное течения БК возникло на фоне терапии препаратами анти-ФНОα (адалимумаб). Продолжительность ГИБП до операции составила 1 год 2 месяца. Перианальные поражения, представленные воспаленными перианальными бахромками и сложными параректальными свищами, отмечались у 6 (85,7%) пациентов.

Количество баллов в подгруппе 2Б составляло от 30 до 75,2 с МЕ равной 50 баллам (Рисунок 4).



Рисунок 4 - Распределение количества балов PCDAI в подгруппе 2Б

У детей подгруппы 2Б в 1 (14,3%) случае выявлена анемия тяжелой степени тяжести, потребовавшая гемотрасфузии эритроцитарной взвеси, у 5 (71,4%) анемия легкой степени, а 1 (14,3%) пациента показатели были в пределах нормы.

Клинически незначимая гипоальбуминемия отмечалась у 1 (14,3%) ребенка, нормальные значения альбумина были у 6 (85,7%) больных.

Повышение СРБ было у 4 (57,1%) детей, 3 (42,9%) из которых потребовалось назначение антибактериальной терапии в предоперационном периоде, изменения данного воспалительного маркеры отмечены у 3 (42,9%) пациентов.

Особенностью полученных результатов ИКС у детей 2 группы являлась высокая эндоскопическая активность по шкале SES-CD (от 16 до 32 баллов), с распространенным активным трансмуральным поражение различных сегментов толстой кишки.

Детям из подгруппы 2Б первый этап хирургического лечения заключался в проведении лапароскопически-асситированной илеостомии. У детей с распространенным колитом отмечалось утолщение брыжейки и петехиальные кровоизлияния в стенки различных отделов толстой кишки. У детей с перианальными поражениями отмечался отек стенки надампулярной части прямой кишки и утолщение мезоректума. На расстоянии 10 – 15 см от илеоцекального угла, с использованием лапароскопического аппарата LigaSure пересекали брыжейку, с дальнейшим пересечением подвздошной кишки лапароскопическим линейным сшивающим аппаратом. В правом мезогастрии формировали илеостому по Бруку.

Показанием для проведения 2 этапа хирургического лечения у детей подгруппы 2Б являлось достижение клинической, лабораторной, эндоскопической ремиссии и купирование перианального поражения. У 6 (85,7%) детей выполняли формирование тонко-тонкокишечного анастомоза «конец в конец», а 1 ребенка с тяжелым течение колита и обширным перианальным поражением требовалось проведении лапароскопически-ассистированной колпроктэктомии.

Трехэтапное хирургическое лечение детей с осложненными и фармакорезистентными формами болезни Крона: лапароскопически-асситированная илеостомия с последующей резекцией стриктуры толстой кишки и устранением илеостомы

Характерной особенностью пациентов 3 группы являлось изолированное поражение толстой кишки. В 3 группе (n=7) показанием к проведению хирургического лечения являлось наличие стриктуры толстой кишки с риском развития кишечной непроходимости, и течением распространенного колита, рефрактерного к медикаментозной терапии. При проведении колоноскопии диагностировали сужение просвета или распространенное активное воспаление в различных отделах толстой кишки. Проведение МР-энтерографии определяло отсутствие воспалительных изменений в тонкой кишке. Протяженность стриктуры в толстой кишке оценивали при ирригографии с сульфатом бария.

Дети из 3 группы, в зависимости от характера поражения толстой кишки и объема 2 этапа хирургического лечения, были разделены на 2 подгруппы. В подгруппу 3А включены 4 (57%) ребенка с наличием стриктуры толстой кишки, в подгруппу 3Б включено 3 (43%) ребенка с распространенным поражением толстой кишки, не поддающиеся медикаментозной терапии.

У всех детей из 3 группы оперативное вмешательство начиналось с проведения диагностической лапароскопии. Во всех случаях патологии со стороны тонкой кишки не отмечалось, что подтверждало данные МР-энтерографии, проведенной на дооперационном этапе.

Трехэтапное хирургическое лечение: лапароскопически-ассистированная илеостомия с последующей резекцией стриктуры толстой кишки и устранением илеостомы

В подгруппе 3А состоящей из 4 пациентов было 2 мальчика в возрасте 10 лет 8 месяцев и 12 лет 2 месяцев и 2 девочки в возрасте 15 лет 2месяцев и 16 лет 2 месяцев.

Период от первых клинических проявлений БК до верификации диагноза составил от 2 месяцев до 1 года 7 месяца (МЕ = 4 месяца).

Период от постановки диагноза до 1 этапа хирургического лечения у 2 детей составил от 2- месяцев до 2-х лет.

На момент 1-го оперативного лечения 2 детей получали ГИБП (инфликсимаб и адалимумаб) в течение 2 и 9 лет, и 2 ребенка находились на иммуносупресивной терапии.

Перианальные поражения, представленные невоспаленными гипертрофированными анальными бахромками, отмечались у 2 детей.

Нарушение роста по отношению к возрасту (HAZ) отмечалось у 2 детей с показателями SD, располагающимися в диапазоне от -4 до -5 и в диапазоне от -1 до -2. У детей Z-score (HAZ) располагались в пределах нормального SD от -1 до +1.

При оценке показателей BAZ (отношения ИМТ к возрасту) у 3 детей показатели Z-score (BAZ) располагались в пределах нормального стандартного отклонения (SD от +1 до -1). Только у 1 ребенка отмечалось нарушения BAZ с показателями SD в диапазоне от – 2 до -3.

У 2 детей отмечалась высокая (60 и 45 баллов) и 2 детей умеренная (20 и 25 баллов) клиническая активность по PCDAI.

У всех детей выявлена анемия легкой степени тяжести. У 1 ребенка отмечалась выраженная гипоальбуминемия, потребовавшая проведения заместительной терапии 20% раствором альбумина, у 2 детей отмечалась клинически незначимая гипоальбуминемия, и у 1 уровень альбумина находился в пределах нормы.

При оценке значений СРБ, у 2 детей отмечались высокие значения, в связи с чем, в рамках предоперационной подготовки проводилась антибактериальная терапия, у 1-го пациента показатель был выше референсного значения, но не потребовал назначение антибактериальных препаратов на дооперационном этапе.

При оценке результатов ИКС детей подгруппы 3А, у вех детей отмечалась высокая эндоскопическая активность: от 28 до 35 баллов шкале SES-CD. Необходимо отметить, что окончательное количество баллов определялось с учетом интраоперационной ИКС.

У 4 (57%) детей со стриктурами толстой кишки, при диагностической лапароскопии, определялся отек брыжейки с увеличенными лимфатическими узлами, петехиальные кровоизлияния в серозной оболочке различных, преимущественно в левых отделах, и фиксация пряди большого сальника к стенке кишки в зоне стеноза, что свидетельствовало об активности трансмурального воспаления в этой области. Учитывая, что наличие стриктуры в толстой кишке не позволяет провести полноценное эндоскопическое исследование и определить объем оперативного лечения, проводилась интраоперационная колоноскопия.

Во всех случаях отмечалось протяженное поражение с формированием глубоких язв, изменение слизистой по типу «булыжной мостовой», и формирование псевдополипов в различных сегментах толстой кишки до стриктуры.

Учитывая распространенное активное поражение, резекция стриктуры толстой кишки в пределах здоровых тканей была невозможна. Формирование толсто-толстокишечного анастомоза в зоне активного воспаления сопряжено с высоким риском развития послеоперационных осложнений в виде несостоятельности анастомоза. В связи с этим, оперативное вмешательство завершалось формированием одноствольной терминальной илеостомы.

После наступления клинической, лабораторной и эндоскопической ремиссии был проведен 2 этап хирургического лечения, заключающийся в ограниченной резекции стриктуры толстой кишки, протяженность которой у 3 детей не превышала 12 см. У одного ребенка сформировался стеноз на протяжении всего нисходящего отдела от селезеночного угла до сигмовидной кишки, что потребовало проведение левосторонней гемиколэктомии.

Выполнение 2 этапа хирургического лечения начиналось с проведения диагностической лапароскопии с ревизией петель тонкой кишки до связки Трейтца и осмотром области, фиксированной к передней брюшной стенке петли терминального отдела подвздошной кишки.

Трехэтапное хирургическое лечение: лапароскопически-ассистированная илеостомия с последующей колэктомией и устранением илеостомы

В подгруппу 3Б вошли 2 мальчика в возрасте 2 года 3 месяца и 17 лет, и 1 девочка в возрасте 11 лет 6 месяцев.

Период от первых клинических проявлений БК до верификации диагноза составил от 4 месяцев до 1 года 1 месяца (ME = 9 месяцев).

Период от постановки диагноза до 1 этапа хирургического лечения у 2 детей составил 1 год 3 месяцев и 6 лет 2 месяца, у 1 ребенка диагноз верифицирован в период осложненного течения заболевания, требующего хирургического лечения.

На момент 1-го оперативного лечения 2 пациента получали ГИБП (инфликсимаб) в течение 1 года и 3 лет 7 месяцев. 1 ребенку, после верификации диагноза, на период дообследования проводилась гормональная терапия.

Перианальные поражения, которые были представлены воспаленными перианальными бахромками и сложными параректальными свищами, отмечались у 1 ребенка.

Нарушение роста по отношению к возрасту (HAZ) отмечалось у 2 детей с показателями SD, располагающимися в диапазоне от -2 до -3 и в диапазоне от-1 до -2. У 1 ребенка из подгруппы 3Б Z-score (HAZ) располагались в пределах нормального SD от -1 до +1.

При оценке показателей BAZ (отношения ИМТ к возрасту) в 3Б подгруппе детей, у 1 пациента показатели Z-score (BAZ) располагались в пределах нормального стандартного отклонения (SD от +1 до -1). У 2 детей отмечалось выраженные нарушения BAZ с показателями SD в диапазоне от – 4 до -5 и от -3 до -4.

У 2 детей отмечалась высокая клиническая активность: 55 и 65 баллов по PCDAI и у 1 ребенка умеренная клиническая активность (PCDAI 22,5 балла)

У 2 детей отмечалась анемия средней степени тяжести и 1 ребенка анемия легкой степени тяжести. Выраженная гипоальбуминемия, для коррекции которой в предоперационном периоде проводили заместительную терапию 20% раствором альбумина отмечалась у 2 детей, а у 1-го ребенка отмечалась клинически незначимая гипоальбуминемия.

При оценке значений СРБ, у 2 детей отмечалось бактериальное воспаление, что потребовало назначения антибактериальной терапии в рамках предоперационной подготовки, а у 1-го пациента показатель СРБ был выше референсного значения, что не потребовало назначения антибактериальных препаратов на дооперационном периоде.

При оценке результатов ИКС детей подгруппы 2Б у всех детей отмечалась высокая эндоскопическая активность, у 2 пациентов 26 баллов и у 1-го ребенка 28 баллов по шкале SES-CD.

В подгруппе 3Б детям с рефрактерным течением колита, сопровождающимся частыми тяжелыми атаками заболевания, 2 этапом хирургического лечения выполняли лапароскопически-ассистированную колэктомию.

Показанием для проведения 3 этапа хирургического лечения являлось отсутствие клинической, лабораторной и эндоскопической активности БК. Пациентам после резекции сегмента толстой кишки проводили колоноскопию с визуальной оценкой слизистой в толстой кишки и зоне толсто-толстокишечного анастомоз, и также, выполняли илеоскопию через илеостому для исключения активности заболевания в тонкой кишке. С целью оценки эвакуаторной функции толстой кишки и визуализации топографии илеоцекального угла, проводили ирригографию с сульфатом бария. Пациентам, перенесшим колэктомию, в рамках предоперационного обследования проводили ректоскопию с визуальной оценкой состояния слизистой прямой кишки и илеоскопию с оценкой слизистой подвздошной кишки.

Объем 3 этапа хирургического лечения заключался в восстановлении непрерывности ЖКТ с устранением илеостомы. Оперативное вмешательство начиналось с окаймляющего разреза электроскальпелем вокруг одноствольного тонко-тонкокишого анастомоза по типу «конец в конец». Зону анастомоза проверяли на проходимость и герметичность, после чего анастомоз погружался в брюшную полость. В полость малого таза устанавливали силиконовый дренаж. У 2 пациентов из подгруппы 3Б, формировали лапароскопически-ассистированный илеоректальный аппаратный анастомоз.

Сравнительная характеристика пациентов с одноэтапным, двухэтапным и трехэтапным хирургическим лечением

При анализе возраста пациентов, включенных в исследование, установлено, что пациенты третьей группы (трёхэтапное лечение) были младше, чем пациенты первой и второй групп. В особенности это было выражено для возраста диагностики заболевания, который

косвенно отражает наличие выраженных клинических проявлений (Таблица 1). Возраст дебюта заболевания и возраст проведения первой операции были также несколько ниже у пациентов третьей группы.

Таблица 1 - Возраст детей, включенных в исследование

	Одноэтапное лечение (n = 25)	Двухэтапное лечение (n = 43)	Трехэтапное лечение (n = 7)	p
Возраст дебюта, лет	12,0 (11,1; 14,7)	11,3 (10,3; 13,6)	9,7 (3,7; 11,6)	0,107
Возраст диагностики, лет	13,9 (11,5; 15,2)	14,0 (12,2; 15,4)	10,8 (5,3; 12,0)	**0,010**
Возраст первой операции, лет	15,1 (14,3; 16,2)	15,1 (13,1; 16,3)	12,3 (11,2; 15,7)	0,511
Возраст второй операции, лет	-	16,4 (14,4; 17,2)	13,6 (11,7; 16,8)	0,207

Количественные данные представлены как медиана и интерквартильный размах, тест Краскела-Уоллиса.

Фенотип болезни Крона также оказывал значимое влияние на прогноз заболевания. Так, L1 фенотип (терминальный илеит) был наиболее благоприятным. При данном фенотипе у большинства пациентов было выполнено одноэтапное, реже – двухэтапное лечение. Наиболее неблагоприятным прогноз был у L2 фенотипа (колит) – приблизительно в равном числе наблюдений потребовалось двухэтапное или трехэтапное лечение. L3 фенотип заболевания был средним в отношении прогноза лечения – большинству пациентов было выполнено двухэтапное лечение.

Форма болезни Крона также оказывала значимое влияние на прогноз заболевания. К редким формам можно отнести B1 (нестенозирующая и непенетрирующая) и B3 (пенетрирующая). В виду их невысокой частоты сделать однозначный вывод несколько затруднительно, однако стоит отметить, что для формы B1 трехэтапное лечение требовалось достаточно часто – в каждом втором наблюдении. Всем пациентам с B3 формой болезни Крона было выполнено двухэтапное лечение. Трёхэтапное лечение в два раза чаще требовалось пациентам с B2 (стенозирующая) формой, чем пациентам с B2B3 (сочетание стеноза и пенетрации) формой болезни Крона. В то же время, одноэтапное лечение было преимущественно выполнено также у пациентов с B2 формой заболевания, тогда как для сочетанной B2B3 формы преимущественно требовалось выполнение двухэтапного лечения.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Оценка статуса пациентов после одноэтапного хирургического лечения

Эпидуральная анальгезия 0,2% раствором ропивакаина проводилась от 1 до 3 послеоперационных суток с учетом выраженности болевого синдрома. Назначение дополнительных наркотических анальгетиков ни в одном случае не потребовалось. Период нахождения дренажа у детей I группы составил от 1 до 3 суток.

В раннем послеоперационном периоде 2 (8%) детей, после хирургического лечения с резекцией стриктуры тонкой кишки, получали парентеральное питание в течении 3 суток. Водная нагрузка инициировалась на 2 послеоперационные сутки. Введение энтеральной нагрузки проводилось на 3 послеоперационные сутки. Остальные 23 (92%) ребенка, получали инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами в течении первых 3 послеоперационных суток. Водная нагрузка инициировалась на 1 послеоперационные сутки, энтеральное питание на 2 послеоперационные сутки.

Детям, получавшим ГИБП, терапия была продолжена, у 2 детей проведена смена препарата анти-ФНО. Из 7 детей, не получавшим терапию ГИБП в дооперационном периоде, продолжена иммусупрессивная терапия без назначения ГИБП. Хирургических осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде у детей из 1 группы не отмечалось.

Оценка статуса пациентов после двухэтапного хирургического лечения

Эпидуральная анальгезия 0,2% раствором ропивакаина проводилась от 2 до 4 послеоперационных суток с учетом выраженности болевого синдрома. Дополнительное обезболивание с применением наркотических анальгетиков ни в одном случае не потребовалось. Период нахождения дренажа у детей 2 группы составил от 2 до 7 суток.

Длительность парентеральной поддержки специализированными смесями варьировала от 4 до 8 суток (МЕ=5,5 суткам). Водная нагрузка инициировалась на 1 послеоперационные сутки, энтеральное питание на 2 послеоперационные сутки.

Детям, получавшим ГИБП, терапия была продолжена, 8 пациентам проведена смена препарата анти-ФНО. Пациентам, не получавшим препараты анти-ФНОα, в диапазоне от 1 до 120 недель (МЕ = 2 недели) проведен индукционный курс ГИБП.

Период между 1 и 2 этапом хирургического лечения варьировал от 5 до 20 месяцев (МЕ=8 месяцев).

После устранения илеостомы, продолжительность эпидуральной анальгезия 0,2% раствором ропивакаина составляла от 1 до 3 послеоперационных суток. Обезболивание наркотическими анальгетиками не проводилось. Период нахождения дренажа варьировал от 1 до 3 суток.

После проведения 2-го этапа хирургического лечения продолжительность парентеральной поддержи в послеоперационном периоде не превышала 3-х суток.

Поддерживающий ремиссию заболевания курс ГИБП у всех детей был продолжен.

При оценке послеоперационных осложнений у пациентов 2 группы, перенесших двухэтапное хирургическое лечение, отмечено, что в послеоперационном периоде у 5 (11,6%) детей (3 пациента после проведенных конверсий и 2 пациентов после устранения илеостомы), возникало воспаление в области лапаротомной раны за счет формирования лигатурных свищей. Лечение воспалительных изменений в области передней брюшной стенки достигалось без применения общего обезболивания, путем удаления лигатур под местной анестезией 0,2% раствором ропивакаина.

Послеоперационные осложнения, потребовавшие повторных оперативных вмешательств, отмечались у 2 (4,6%) пациентов. У 1 ребенка на 5 послеоперационные сутки и у другого ребенка на 7 послеоперационные сутки, отмечалось формирование острой кишечной непроходимости, причиной которой были деформации кишечной трубки, возникшие за счет инфильтративного процесса между петлями тонкой и толстой кишки в зоне активного трансмурального воспаления на фоне прогрессирующего течения БК. Разрешение острой кишечной непроходимости проводилось с помощью лапароскопического разделения инфильтрата и устранения деформации кишечной трубки, без дополнительной резекции сегментов кишки.

В отдаленном послеоперационном периоде, через 12 месяцев после 2 этапа хирургического лечения, у 2 детей (4,6%) из 2 группы, при проведении контрольной илеоколоноскопии, диагностировано сужение просвета в области кишечного анастомоза: у 1 ребенка после ручного анастомоза по типу «конец в конец», и 1 ребенка после механического анастомоза по типу «бок в бок». Проведенные дополнительные лучевые методы диагностики (рентгеноконтрастное исследование ЖКТ с сульфатом бария и гидро-МРТ) показали отсутствие нарушения продвижения кишечного содержимого по ЖКТ, что не потребовало повторного хирургического вмешательства.

Оценка статуса пациентов после трехэтапного хирургического лечения

Эпидуральная анальгезия 0,2% раствором ропивакаина проводилась от 1 до 3 послеоперационных суток с учетом выраженности болевого синдрома. Дополнительное обезболивание с применением наркотических анальгетиков ни в одном случае не потребовалось.

Период нахождения дренажа у детей 3 группы составил от 1 до 3 суток.

В раннем послеоперационном периоде все пациенты получали инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами в течении первых 3 послеоперационных суток. Водная нагрузка

инициировалась на 1 послеоперационные сутки, энтеральное питание на 2 послеоперационные сутки.

Детям, получавшим ГИБП терапия была продолжена, у 2 детей проведена смена препарата анти-ФНО. Пациентам, не получавшим препараты анти-ФНОα, через 2 недели после первого этапа хирургического лечения проведен индукционный курс ГИБП.

Период между 1 и 2 этапом хирургического лечения варьировал от 6 месяцев до 1 года 7 месяцев (ME=7 месяцев).

Продолжительность эпидуральной анальгезии 0,2% раствором ропивакаина, после резекции стриктуры толстой кишки, составляла от 1 до 3 послеоперационных суток и зависела от выраженности болевого синдрома. Обезболивание наркотическими анальгетиками не проводилось. Период нахождения дренажа варьировал от 1 до 4 суток.

После проведения 2-го этапа хирургического лечения парентеральное питание не проводилось. Инфузионная поддержка в послеоперационном периоде не превышала 3-х суток.

Курс терапии ГИБП, поддерживающий ремиссию заболевания, у всех детей был продолжен.

Период между 2-м и 3-м этапом хирургического лечения составил от 8 месяцев до 1 года 6 месяцев.

После устранения илеостомы, продолжительность эпидуральной анальгезия 0,2% раствором ропивакаина составляла от 2 до 3 послеоперационных суток. Обезболивание наркотическими анальгетиками не проводилось. Период нахождения дренажа варьировал от 2 до 4 суток.

После проведения 3-го этапа хирургического лечения продолжительность парентеральной поддержи в послеоперационном периоде не превышала 3-х суток.

Курс терапии ГИБП, поддерживающий ремиссию заболевания, у всех детей был продолжен.

При оценке послеоперационных осложнений у пациентов 3 группы перенесших трехэтапное хирургическое лечение, только у 1 ребенка, после проведенной лапаротомии отмечалось формирование лигатурных свищей.

В отдаленном послеоперационном периоде, через 6 и 12 месяцев после 3 этапа хирургического лечения, у 2 детей (28,5%), при проведении контрольной илеоколоноскопии, выявлено сужение просвета в области механического толсто-толстокишечного анастомоза, проходимое для эндоскопа 11 мм. Проведенное рентгеноконтрастное исследование с сульфатом бария также показало отсутствие нарушения продвижения кишечного содержимого по ЖКТ, что не потребовало повторного хирургического вмешательства.

Клиническая оценка детей в послеоперационном периоде

В течение 2-х лет после проведенного оперативного вмешательства у всех детей с фармакорезистентными и осложненными формами БК отмечалось статистически значимое улучшение параметров физического развития и индекса клинической активности заболевания.

Таблица 2 - Анализ динамики группы по показателю "HAZ" (мес)

Этапы наблюдения				
HAZ_0 (n=75)	HAZ_6 (n=75)	HAZ_12 (n=63)	HAZ_18 (n=58)	HAZ_24 (n=42)
-0,82 (-1,50; 0,12)	-0,71 (-1,13; -0,27)	-0,56 (-1,06; -0,19)	-0,45 (-0,93; -0,30)	-0,38 (-0,87; -0,38)
P <0,001				

pHAZ_0 – HAZ_18 <0,001, pHAZ_0 – HAZ_24 <0,001. Количественные данные представлены как медиана и интерквартильный размах, тест Краскела-Уоллиса.

Проведенный анализ показал, что при оценке показателя HAZ у 75 детей в динамике отмечались статистически значимые изменения. Как представлено в Таблице 2, первое статистически значимое улучшение показателя отношения роста к возрасту (HAZ) было отмечено только через 12 месяцев от первично проведенного оперативного вмешательств, причем в

дальнейшем отмечался достоверный прирост значения по сравнению с исходным на точках 18, 24 месяцев.

Проведенный анализ показал, что при оценке показателя BAZ у 75 детей в динамике отмечались статистически значимые изменения. Как представлено в Таблице 3 первое статистически значимое улучшение показателя отношения ИМТ к возрасту (BAZ) было отмечено уже через 6 месяцев после первично проведенного оперативного вмешательств, причем в дальнейшем отмечалось достоверное улучшение значения показателя (при оценке через 6 месяцев).

Таблица 3 - Анализ динамики группы по показателю "BAZ" (мес)

Этапы наблюдения				
BAZ_0 (n=75)	BAZ_6 (n=75)	BAZ_12(n=63)	BAZ_18(n=58)	BAZ_24(n=42)
-1,56 (-2,87; -0,75)	-1,04 (-1,83; -0,54)	-0,88 (-1,57; 0,04)	-0,86 (-1,28; -0,20)	-0,62 (-1,01; 0,15)
<0,001				

pBAZ_0 – BAZ_12 <0,001, pBAZ_0 – BAZ_18 <0,001, pBAZ_0 – BAZ_24 <0,001. Количественные данные представлены как медиана и интерквартильный размах, тест Краскела-Уоллиса.

Как представлено в Таблице 4, первое статистически значимое улучшение показателя клинической активности БК (PCDAI) было отмечено уже через 6 месяцев после первично проведенного оперативного вмешательств, при оценке в динамике сохранялось достоверное улучшение показателя.

Таблица 4 - Анализ динамики группы по показателю "PCDAI" (мес)

Этапы наблюдения				
PCDAI_0 (n=75)	PCDAI_6 (n=75)	PCDAI_12 (n=63)	PCDAI_18 (n=58)	PCDAI_24 (n=42)
30,0 (20,0; 50,0)	20,0 (15,0; 25,0)	15,0 (15,0; 20,0)	15,0 (10,0; 15,0)	10,0 (10,0; 15,0)
<0,001				

pPCDAI_0 – PCDAI_12 <0,001, pPCDAI_0 – PCDAI_18 <0,001, pPCDAI_0 – PCDAI_24 <0,001, pPCDAI_6 – PCDAI_18 <0,001, pPCDAI_6 – PCDAI_24 <0,001, pPCDAI_12 – PCDAI_24 <0,001 Количественные данные представлены как медиана и интерквартильный размах, тест Краскела-Уоллиса.

Лабораторная оценка показателей в послеоперационном периоде

В течение 2-х лет, после проведенного оперативного вмешательства, у всех детей с фармакорезистентными и осложненными формами БК отмечалось статистически значимое улучшение лабораторных параметров.

Как представлено в Таблице 5 первое статистически значимое улучшение концентрации гемоглобина в клиническом анализе крови, было отмечено уже через 6 месяцев от первично проведенного оперативного вмешательства, причем, в дальнейшем, отмечался достоверный прирост значения по сравнению с исходной точкой.

Таблица 5 - Анализ динамики группы по показателю "Гемоглобин" (мес)

Этапы наблюдения				
Гемоглобин_0 (n=75)	Гемоглобин_6 (n=75)	Гемоглобин_12 (n=63)	Гемоглобин_18 (n=58)	Гемоглобин_24 (n=42)
112,50 (99,5; 119,0)	120,50 (114,25; 133,0)	126,50 (122,0; 134,75)	130,50 (125,25; 135,0)	137,00 (131,0; 142,0)
<0,001				

pГемоглобин_0 – Гемоглобин_6 = 0,005, pГемоглобин_0 – Гемоглобин_12 <0,001, pГемоглобин_0 – Гемоглобин_18 <0,001, pГемоглобин_0 – Гемоглобин_24 <0,001, pГемоглобин_6 – Гемоглобин_24 <0,001, pГемоглобин_12 – Гемоглобин_24 <0,001 pГемоглобин_18 – Гемоглобин_24 = 0,005. Количественные данные представлены как медиана и интерквартильный размах, тест Краскела-Уоллиса.

Как представлено в Таблице 6, первое статистически значимое улучшение уровня альбумина в биохимическом анализе крови было зарегистрировано в течение первых 6 месяцев

после первично проведенного оперативного вмешательства, причем в дальнейшем сохранялось достоверное улучшение показателя изменения (p <0,001 используемый метод: критерий Фридмана).

При оценке уровня СРБ в биохимическом анализе крови, на протяжении 24 месяцев с момента первого оперативного вмешательства, отмечалось статистически значимое снижение показателя в динамике по сравнению с исходной точкой (p <0,001 используемый метод: критерий Фридмана) (Таблица 7).

При оценке уровня кальпротектина на дооперационном этапе и через 6 месяцев после закрытия стомы, отмечено статистически значимое улучшение медианы показателя с 450 [103; 1487] до значения <30 [<30;101], (p <0,05).

Таблица 6 - Анализ динамики группы по показателю "Альбумин" (мес)

Этапы наблюдения				
Альбумин_0 (n=75)	Альбумин_6 (n=75)	Альбумин_12 (n=63)	Альбумин_18 (n=58)	Альбумин_24 (n=42)
35,8 (31,5; 40,4)	42,4 (38,2; 44,3)	42,5 (39,0; 45,0)	42,1 (39,8; 44,3)	44,2 (41,8; 45,8)
<0,001				

pАльбумин_0 – Альбумин_6 <0,001, pАльбумин_0 – Альбумин_12 <0,001, pАльбумин_0 – Альбумин_18 <0,001, pАльбумин_0 – Альбумин_24 <0,001, pАльбумин_6 – Альбумин_24 <0,001, pАльбумин_12 – Альбумин_24 <0,001, pАльбумин_18 – Альбумин_24 <0,001.

Количественные данные представлены как медиана и интерквартильный размах, тест Краскела-Уоллиса.

Таблица 7 - Анализ динамики группы по показателю "СРБ" (мес)

Этапы наблюдения				
СРБ_0 (n=75)	СРБ_6 (n=75)	СРБ_12 (n=63)	СРБ_18 (n=58)	СРБ_24 (n=42)
8,97 (2,86; 27,90)	0,75 (0,43; 2,08)	0,60 (0,35; 1,07)	0,46 (0,26; 0,98)	0,18 (0,14; 0,31)
<0,001				

pСРБ_0 – СРБ_6 <0,001, pСРБ_0 – СРБ_12 <0,001, pСРБ_0 – СРБ_18 <0,001,pСРБ_0 – СРБ_24 <0,001,pСРБ_6 – СРБ_24 <0,001,pСРБ_12 – СРБ_24 <0,001. Количественные данные представлены как медиана и интерквартильный размах, тест Краскела-Уоллиса.

Инструментальная оценка показателей в послеоперационном периоде

При оценке эндоскопической активности послеоперационного рецидива болезни Крона по Rutgeerts у 59 пациентов, находившихся на генно-инженерной биологической терапии, после формирования анастомоза, в динамике отмечено статистически значимое снижение активности заболевания. У 82,3% пациентов, при катамнестическом наблюдении в течении 2-х лет, активность заболевания была оценена как i0.

Предикторы прогнозирования хирургической тактики у пациентов с осложненными и фармакорезистентными формами болезни Крона

Мы проанализировали прогностическую ценность неинвазивных маркеров, использование которых является потенциально перспективным с целью раннего определения дальнейшей оперативной тактики (Таблица 8, таблица 9). Для сравнения была определены те же показатели прогностической ценности для эндоскопических данных (SES-CD).

Как видно из представленных данных, результат эндоскопического исследования является определяющими в отношении возможности проведения одноэтапного хирургического лечения. Из неинвазивных маркеров наибольшей точностью обладает индекс PCDAI, объединяющий анамнестические и клинико-лабораторные данные, однако такие маркеры как альбумин, гемоглобиин, СРБ – обладают прогностической точностью, которая незначительно уступает точности PCDAI (Таблица 8).

Таблица 8 - Прогностическая значимость различных показателей в отношении определения группы пациентов с возможностью проведения одноэтапного оперативного лечения (наиболее благоприятный прогноз)

	AUC	95% ДИ	Порог	Чувств.	Специф.	p
Возраст диагностики, лет	0,503	0,364; 0,642	14,4	38	68	0,969
PCDAI_0	0,814	0,701; 0,928	21,0	82	72	**<0,001**
Альбумин_0	0,779	0,656; 0,902	38,56	82	72	**<0,001**
СРБ_0	0,745	0,622; 0,868	4,96	78	68	**<0,001**
Гемоглабин_0	0,773	0,653; 0,894	116,5	78	72	**<0,001**
SES-CD	1,000	1,000; 1,000	15,5	100	100	**<0,001**

В таблице приведены результаты ROC-анализа для каждого показателя: площадь под кривой (AUC) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), порог отсечки показателя (Порог) для каждого показателя был выбран на основании максимальной чувствительности (Чувств.) и специфичности (Специф.) полученной модели оценки возможности проведения одноэтапного оперативного лечения.

Как видно, из представленных данных в Таблице 9, простой эндоскопический индекс является определяющим в отношении возможности проведения трехэтапного хирургического лечения. Однако, в данном отношении точность неинвазивных маркеров была невелика, а индекс PCDAI вообще не был информативен. В то же время, возраст диагностики заболевания менее 13 лет и 2 месяцев абсолютно однозначно свидетельствовал в пользу необходимости проведения трехэтапной операции.

Таблица 9 - Прогностическая значимость различных показателей в отношении определения группы пациентов с необходимостью проведения трехэтапного оперативного лечения (наиболее благоприятный прогноз)

	AUC	95% ДИ	Порог	Чувств.	Специф.	p
Возраст диагностики, лет	0,838	0,717; 0,960	13,2	100	58,8	**0,003**
PCDAI_0	0,622	0,439; 0,805	42,5	57,1	73,5	0,291
Альбумин_0	0,732	0,556; 0,908	34,7	85,7	61,8	**0,044**
СРБ_0	0,733	0,523; 0,943	17,2	71,4	73,5	**0,043**
Гемоглабин_0	0,747	0,588; 0,906	111,5	85,7	63,2	**0,032**
SES-CD	0,979	0,948; 1,000	21,5	100	94,1	**<0,001**

В таблице приведены результаты ROC-анализа для каждого показателя: площадь под кривой (AUC) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), порог отсечки показателя (Порог) для каждого показателя был выбран на основании максимальной чувствительности (Чувств.) и специфичности (Специф.) полученной модели оценки возможности проведения только трехэтапного оперативного лечения. Нами представлен алгоритм хирургического лечения детей с фармакорезистентными и осложненными формами болезни Крона (Рисунок 5).

Согласно алгоритму у детей с подтвержденным диагнозом болезнь Крона, с целью выбора дальнейшей хирургической тактики обязательно проведение следующих исследований:

1. Концентрации гемоглобина, альбумина и СРБ в крови.
2. Концентрации фекального кальпротектина.
3. Визуализация состояния слизистой оболочки кишечника с помощью илеоколоноскопии.
4. Оценка наличия престенотического расширения и стриктуры кишечной трубки методом МР-энтерографии и рентгенконтрастрого исследования.

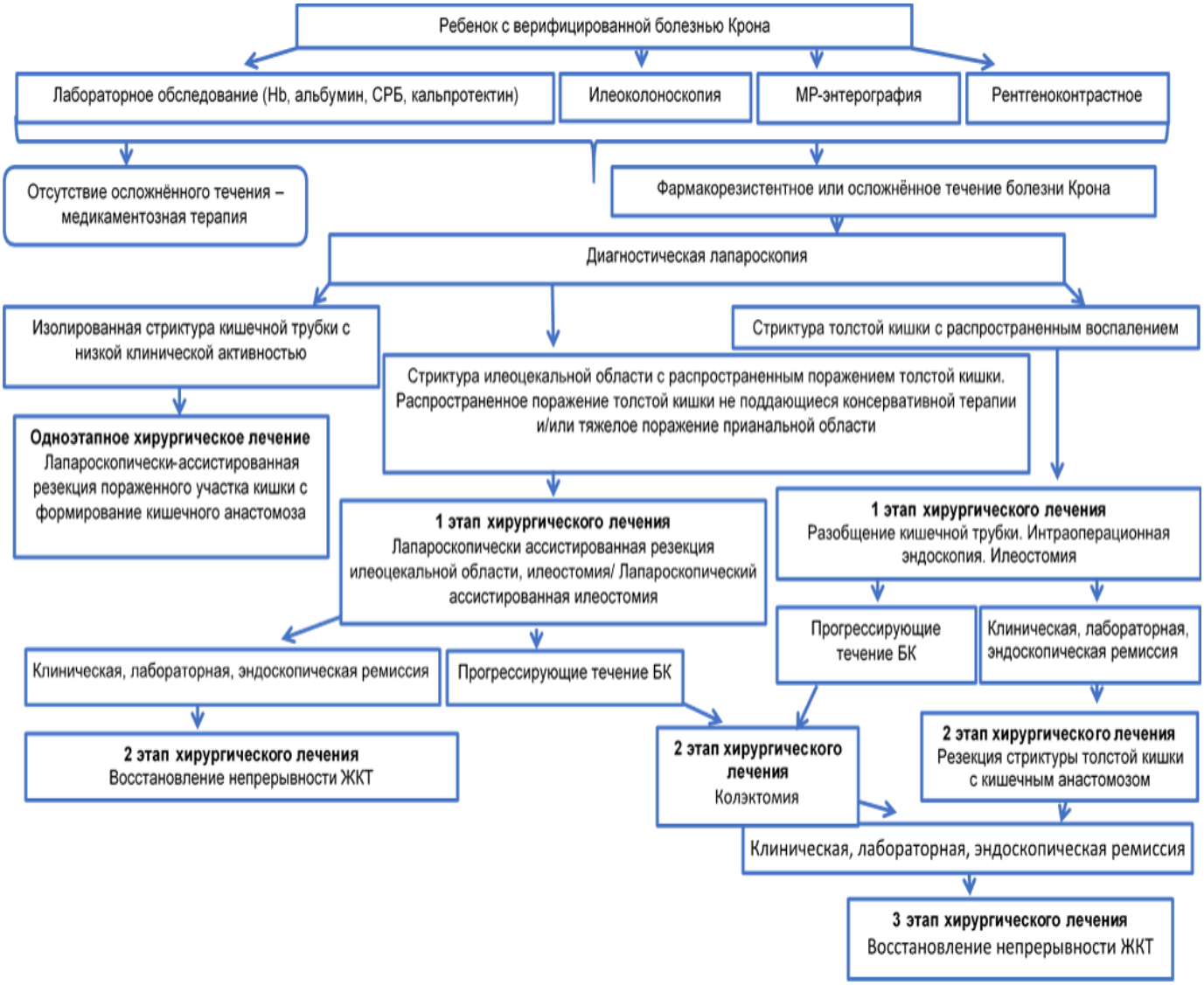


Рисунок 5 - Алгоритм хирургического лечения детей с фармакорезистентыми и осложненными формами болезни Крона

ВЫВОДЫ

1. Показаниями к оперативному лечению детей с фармакорезистентными и осложненными формами болезни Крона являются формирование пенетрации и стриктур, сохранение клинико-лабораторной и эндоскопической активности заболевания на фоне гормональной или генно-инженерной биологической терапии.

2. Наличие у ребенка сформированной изолированной стриктуры с умеренной клинико-лабораторной и эндоскопической активностью болезни Крона определяет выбор одноэтапного хирургического лечения (33,4% случаев). Формирование стриктуры в илеоцекальной области у детей с высокой клинико-лабораторной и эндоскопической активностью болезни Крона, а также обширным поражением перианальной области или распространённым колитом, не поддающихся медикаментозной терапии, определяет выбор двухэтапного хирургического лечения (57,3% случаев). Трехэтапное хирургическое лечение показано детям со стриктурой в толстой кишке и/или распространённым колитом с высокой клинико-лабораторной и эндоскопической активностью болезни Крона, не поддающиеся медикаментозной терапии (9,3% случаев).

3. Применение принципа этапности хирургического лечения у пациентов с болезнью Крона продемонстрировало повышение альбумина ($p<0,001$) и концентрации гемоглобина ($p<0,001$), снижение СРБ через 6 месяцев, а также улучшение антропометрических параметров:

«отношение роста к возрасту» ($p<0,05$), «отношение ИМТ к возрасту» ($p<0,001$), и снижение педиатрического индекса активности болезни Крона ($p<0,001$) через 12 месяцев. Послеоперационные осложнения, требующие повторных хирургических вмешательств, отмечались у 4,6% пациентов при выполнении двухэтапного хирургического лечения.

4. В пользу предстоящего одноэтапного хирургического лечения свидетельствуют следующие показатели: простой эндоскопический индекс болезни Крона (SES-CD) менее 15,5 баллов, педиатрический индекс активности болезни Крона (PCDAI) менее 21 балла, уровень альбумина более 38,56 г/л, уровень СРБ менее 4,96 мг/л, уровень гемоглобина более 116,5 г/л. В пользу трехэтапного хирургического лечения свидетельствуют следующие показатели: возраст постановки диагноза менее 13 лет 2 месяцев, простой эндоскопический индекс болезни Крона (SES-CD) более 21,5 баллов, косвенно – уровень альбумина менее 34,7 г/л, уровень СРБ более 17,2 мг/л, уровень гемоглобина менее 111,5 г/л.

5. Разработан дифференцированный алгоритм хирургического лечения фармакорезистентных и осложненных форм болезни Крона у детей с оценкой клинико-лабораторных и инструментальных параметров, позволяющих установить оптимальные сроки, этапность и объемы хирургического лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с осложненной формой БК и сформировавшейся изолированной стриктурой кишечной трубки рекомендуется выполнение одноэтапного хирургического лечения в объеме лапароскопически-ассистированной резекции зоны кишечной трубки со стриктурой и одномоментного формирования кишечного анастомоза.

2. Пациентам с фармакорезистентной и осложненной формой БК с наличием стриктуры в илеоцекальной области и распространённым поражением других отделов толстой кишки рекомендовано выполнение двухэтапного хирургического лечения с резекцией пораженного участка кишки в илеоцекальной области с выведением терминальной илеостомы. После наступления ремиссии заболевания рекомендовано проведение второго этапа хирургического лечения с устранением илеостомы и формированием аппаратного тонко-толстокишечного анастомоза.

3. Детям с тяжелым поражением перианальной области и/или течения колита на фоне фармакорезистентной формы БК рекомендовано двухэтапное хирургическое лечение. Первым этапом рекомендовано проведение лапароскопически-ассистированная илеостомии с целью отключения толстой кишки из пассажа по кишечные трубки. После купирования перианального поражения и наступления ремиссии заболевания рекомендовано проведение второго этапа хирургического лечения с устранением илеостомы и формированием тонко-тонкокишечного анастомоза.

4. Пациентам с фармакорезистентным и осложненным течение БК с изолированным поражением толстой кишки с формированием стриктуры рекомендовано проведение интраоперационной колоноскопии с целью оценки состояния слизистой толстой кишки в престенотических отделах. При распространенном поражении толстой кишки и с распространенным поражением толстой кишки со стриктурой и после илеостомии с неэффективностью медикаментозной терапии рекомендовано трехэтапное хирургическое лечение. Первым этапом рекомендовано проведение лапароскопически-асситированной илеостомии. Вторым этапом хирургического лечения рекомендована резекция ограниченной стриктуры или колэктомия. Третьим этапом хирургического лечения рекомендовано устранение илеостомы с формированием тонко-тонкокишечного анастомоза или илеоректального анастомоза.

5. Проведение интраоперационной биопсии методом криотомии краев резецированного фрагмента кишки рекомендовано на всех этапах хирургического лечения при удалении фрагментов пораженного участков кишки.

6. Для определения объемов и показаний к оперативному вмешательству у детей с фармакорезистентными и осложненными формами БК рекомендовано использования алгоритма дифференцированного этапного хирургического лечения.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Бекин А.С., Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н., Фисенко А.П., Яцык С.П., Гусев А.А., Хроленко П.В. Болезнь Крона у детей: современное состояние проблемы Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100. № 6. С. 78-85**
2. **Бекин А.С., Дьяконова Е.Ю., Гусев А.А., Потапов А.С., Лохматов М.М., Куликов К.А., Яцык С.П. Трехэтапное хирургическое лечение при поражении толстой кишки у детей с болезнью Крона. Педиатрия. Consilium Medicum. 2022. № 4. С. 366-372.**
3. **Бекин А.С., Дьяконова Е.Ю., Гусев А.А., Потапов А.С., Лохматов М.М., Куликов К.А., Яцык С.П. Результаты этапного хирургического лечения детей с поражением илеоцекальной области и распространенным активным воспалением при болезни Крона. Детская хирургия. 2023. Т. 27. № 2. С. 82-90.**
4. **Дьяконова Е.Ю., Бекин А.С., Гусев А.А., Лохматов М.М., Куликов К.А. Способ выбора тактики хирургического лечения болезни Крона у детей. Патент на изобретение RU 2791404 C1, 07.03.2023. Заявка № 2022113122 от 17.05.2022.**
5. Дьяконова Е.Ю., Бекин А.С., Гусев А.А., Потапов А.С., Лохматов М.М., Звонарева А.В., Гольберг М.А., Яцык С.П. Эффективность двухэтапного хирургического лечения детей с осложнённой болезнью крона. Российский педиатрический журнал. 2023. Т. 26. № 2. С. 113-117.
6. Bekin A, Dyakonova E, Gusev A, Lokhmatov M, Potapov A, Sladkov D, Yatzik S, Fisenko A, Pereladove D. Experience in the surgical management of children with complicated crohn's disease. J Clin Trials Exp Investig. 2023;2(4):229-238
7. Бекин А.С., Дьяконова Е.Ю., Гусев А.А., Потапов А.С., Лохматов М.М., Яцык С.П., Звонарева А.В., Гольберг М.А. Новый подход к этапному хирургическому лечению болезни крона у детей. Новый подход к этапному хирургическому лечению болезни крона у детей. Российский педиатрический журнал. 2023. Т. 26. № S3. С. 19
8. Бекин А.С., Дьяконова Е.Ю., Гусев А.С., Лохматов М.М., Потапов А.С., Яцык С.П. Современные виды кишечных анастомозов у детей с осложненными формами болезнью Крона. В книге: Кишечные анастомозы у детей. Актуальные вопросы хирургии, анестезиологии и реаниматологии детского возраста. Сборник материалов Российского образовательного симпозиума детских хирургов и 29-й Всероссийской (62-й "Всесоюзной") научной студенческой конференции, посвящённых 80-летию Победы в Сталинградской битве и 50-летию организации кафедры детской хирургии Волгоградского государственного медицинского университета. Волгоград, 2023. С. 30.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

PCDAI (Pediatric Crohn’s Disease Activity Index) – педиатрический индекс активности болезни Крона
SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) – простой эндоскопический индекс болезни Крона
БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГИБП – генно-инженерная биологическая терапия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИКС – илеоколоноскопия
ИМТ – индекс массы тела
МР-энтерография – магнитно-резонансная энтерография
СРБ – С-реактивный белок
ФНОα – фактор некроза опухоли альфа
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России – Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЯК – язвенный колит