

На правах рукописи

ВАРДАНЯН АРМЕН ВОСКАНОВИЧ

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
БОЛЕЗНИ КРОНА**

3.1.9. – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва - 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Ачкасов Сергей Иванович, лауреат премии правительства РФ в области науки и техники, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты:

Коротких Николай Николаевич – доктор медицинских наук, доцент кафедры специализированных хирургических дисциплин федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гуляев Андрей Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы

Костенко Николай Владимирович, доктор медицинских наук, проректор по лечебной работе и развитию регионального здравоохранения ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский институт» Минздрава РФ, заведующий кафедрой хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы

Защита состоится « » сентября 2024 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.030.01 на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России по адресу: 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, дом 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, дом 2) и на сайте <http://www.new.gnck.ru>.

Автореферат разослан « » 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Болезнь Крона (БК) – хроническое, прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением всех слоев кишечной стенки различных отделов тонкой и толстой кишки. Первоначально, воспаление развивается в слизистой оболочке и затем распространяется на более глубокие слои стенки кишки вплоть до вовлечения серозной оболочки. В итоге это приводит к развитию фиброзной стриктуры или множественных межкишечных свищей с формированием инфильтратов и абсцессов брюшной полости [Beaugerie, L., 2006; Cosnes, J., 2002; Lennard-Jones, J., 1989]. Известно, что более 20% пациентов к моменту постановки диагноза уже имеют осложненную форму заболевания [Cosnes, J., 2002].

Ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография с энтерографией (контрастированием тонкой кишки) (КТЭ) и магнитно-резонансная томография с энтерографией (МРЭ), эндоскопическое исследование толстой кишки с илеоскопией являются основными методами диагностики БК и ее осложнений. Несмотря на столь внушительный арсенал, ни один из указанных методов не может на 100% достоверно определить все необходимые для дальнейшего лечения структурные изменения в стенке как толстой, так и тонкой кишки. Основная задача – установить степень выраженности фиброза и воспаления в изучаемой области кишечника. Одной из относительно новых методик является ультразвуковая эластография - метод измерения степени деформации ткани при механическом воздействии для определения жесткости. При этом, возможно получить числовое значение области интереса, сравнив его с нормальной здоровой тканью [Giannetti, A., 2017]. В дальнейшем ряд исследователей установили эффективность использования УЗ эластографии для установления рубцового компонента у пациентов с БК [Baumgart, D., 2015; Fraquelli, M., 2015; Stidham, R., 2011]. Несмотря на обнадеживающие предварительные результаты применение указанного метода ограничено. Таким образом, в настоящее время отсутствует «золотой» стандартный метод для

верификации степени выраженности фиброзного процесса.

Следует констатировать, что хирургическое лечение рано или поздно потребуется у 100% пациентов с БК [Weston, L., 1996]. Известно, что характер болезни и ее форма определяют тактику и объем оперативного вмешательства. До 30% всех пациентов с БК имеют межкишечные свищи и у 60% больных удается диагностировать указанное осложнение до операции [Schwartz, D., 2002; Yoon, Y., 2010]. При этом своевременное назначение консервативной терапии играет определяющую роль в подобной ситуации, но на сегодняшний день каким образом констатировать факт неэффективности назначенного лечения остается неизвестным [Iesalnieks, I., 2010]. По некоторым данным предоперационное лечение может привести к выраженному положительному эффекту и вектор дальнейшей тактики может повернуть в сторону продолжения консервативной терапии исключив необходимость операции [Cullen, G., 2012; Gutierrez, A., 2006]. В последние годы наблюдается увеличение числа нехирургических методов лечения (дренирование затека с консервативной терапией) у пациентов с абсцедирующим инфильтратом, особенно когда речь идет о небольшом по объему абсцессе, доступном для дренирования [Ananthakrishnan, A., 2013; Feagins, L., 2011; Gervais, D., 2002]. Известно, что пациенты с наличием инфильтратов брюшной полости и свищей тонкой кишки находятся в группе риска по длительности операций, срокам пребывания в стационаре, повторным срочным вмешательствам и необходимости формирования временной стомы [Bellolio, F., 2013]. Из-за гетерогенности большинства работ, крайне сложно понять какая тактика лечения у таких больных оптимальна. Метаанализ, проведенный Nguyen и соавт. [Nguyen, D., 2015], продемонстрировал, что успешная ликвидация гнойного процесса происходила более, чем в три раза чаще при первичном оперативном вмешательстве по сравнению с консервативной стратегией лечения (ОШ 3,44, 95% ДИ: 1,80–6,58, $p < 0,01$). В равной мере Lobaton et al. [Lobatón, T., 2013] отметили крайне низкий уровень частоты ликвидации абсцесса в группе пациентов с консервативным лечением. В других исследованиях указания на характер, объем и сроки консервативной терапии представлены не в полном объеме и многие результаты весьма гетерогенны [Cullen, G., 2012; El-Hussuna, A., 2017; Feagins, L., 2011;

Gutierrez, A., 2006; Nguyen, D., 2012; Zappa, M., 2011].

Такая же ситуация обстоит и с выявлением предикторов риска развития послеоперационных осложнений у пациентов БК. Имеется большое количество исследований и метаанализов, в которых указывается на ряд предикторов, таких как гормональная терапия в анамнезе [Bernell, O., 2001; Huang, W., 2015; Subramanian, V., 2008], факт применения генно-инженерных препаратов [Appau, K., 2008; Brouquet, A., 2018; Colombel, J., 2004; Kunitake, H., 2008; Schluender, S., 2007; Yassin, N., 2014], гипоальбуминемия [Myrelid, P., 2009; Post, S., 1991; Shental, O., 2012; Tay, G., 2003; Yamamoto, T., 2000]. Однако при подробном анализе результатов, представленных в указанных работах, были найдены разногласия. Более того, группы пациентов были гетерогенны и с различными формами болезни, что, несомненно, снижает уровень убедительности и достоверности полученных данных в приведенных работах.

В отношении хирургического лечения стриктурирующей формы было опубликовано всего 4 метаанализа за период с 2007 по 2018 год [Feng, J., 2018; Guo, Z., 2013; He, X., 2014; Simillis, C., 2007]. Практически во всех работах хорошие результаты в отношении низкой частоты послеоперационных осложнений и рецидивов БК были получены у пациентов с использованием аппаратного анастомоза «бок в бок». Однако, при подробном изучении включенных в метаанализ работ, было обнаружено, что многие исследования не были сопоставимы, группы больных - гетерогенны, а в некоторых ситуациях, с нашей точки зрения, были превышены показания к формированию какого-либо анастомоза, что критично могло повлиять на увеличение частоты послеоперационных осложнений. Таким образом, несмотря на изученность проблемы, имеются большие разногласия в полученных результатах.

Еще одна проблема, о которой нельзя не упомянуть – это единичные или множественные стриктуры в тонкой кишке. Выполнение обширных резекций приводит к синдрому короткой кишки в 18% случаев [Thompson, J., 2003]. Именно поэтому во всем мире широко используется техника стриктуропластики. В литературе опубликовано большое количество работ, указывающих на безопасность и эффективность стриктуропластики [Alexander-Williams J., 1986; Mege, D., 2017; Rottoli, M., 2019; Tonelli, F., 2017; Yamamoto, T., 2007]. Однако, в

нашей стране указанные вмешательства при хирургическом лечении БК используются крайне редко. Несмотря на это, имеющиеся результаты исследований указывают, что стриктуропластика является адекватной альтернативой резекционному способу.

Принятие решения о хирургическом лечении БК толстой кишки является сложной задачей как для врача, так и для пациента. Имеются данные, что послеоперационные осложнения после сегментарных резекций встречаются почти в три раза чаще, чем у больных после колэктомии (ОШ 2,84, 95% ДИ 1,16–6,96, $p=0,02$) [Allan, A., 1989; Andrews, H., 1989; Fichera, A., 2005; Sanfey, H., 1984]. С другой стороны, в некоторых исследованиях было продемонстрировано, что при колэктомии с сохранением прямой кишки частота осложнений в 5 раз ниже, чем при полном удалении всей толстой кишки (ОШ 0,19, 95% ДИ 0,09–0,38, $p=0,0001$) [Fichera, A., 2005; Yamamoto, T., 1999]. Так или иначе, принятие решения об объеме хирургического лечения БК толстой кишки должно проходить с непосредственным участием пациента, поскольку имеющиеся данные во многом противоречивы ввиду небольшого количества подобных больных и гетерогенностью клинических проявлений.

Таким образом, хирургическое лечение БК – чрезвычайно сложная задача. Результаты многочисленных исследований противоречивы, что послужило поводом к проведению проспективного наблюдательского исследования.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на несомненную актуальность изучения проблемы хирургического лечения болезни Крона. Большинство опубликованных работ основано на гетерогенных группах пациентов, с исследованием отдельных аспектов оперативного лечения, а также послеоперационного течения заболевания. Более того, не изучена роль консервативной терапии в качестве предоперационной подготовки, ее объем и продолжительность. По данному вопросу работы практически отсутствуют. Имеющиеся исследования порой носят не системный подход к изучению проблемы, тем самым в литературе можно встретить противоречивые данные о том или ином аспекте лечения БК. Большое количество многоцентровых исследований исключает

персонализированный подход к лечению БК ввиду разнородности пациентов в изучаемых группах.

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения пациентов болезнью Крона.

Задачи исследования

1. Определить диагностическую ценность КТ энтерографии и ультразвуковой эластографии в установлении степени фиброзных изменений в стенке кишки у пациентов со стриктурирующей формой БК.
2. Выявить факторы риска оперативного вмешательства у пациентов с БК.
3. Определить предикторы развития послеоперационных осложнений у пациентов с БК.
4. Установить влияние лапароскопического способа выполнения вмешательств по поводу БК на риск развития послеоперационных осложнений после операций по поводу БК.
5. Провести сравнительный анализ результатов стриктуропластики и резекции суженных участков тонкой кишки у пациентов БК.
6. Изучить влияние предоперационной консервативной терапии на риск формирования кишечной стомы, а также на частоту развития осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с БК.
7. Изучить кривую обучения технике хирургических вмешательств по поводу БК.
8. Определить предикторы развития послеоперационного рецидива БК.
9. Оценить влияние типа кишечного анастомоза на частоту рецидива БК.

Научная новизна

1. Впервые проведен анализ результатов консервативной терапии БК перед хирургическим лечением. Установлено, что предоперационная терапия в течение 2,5 месяцев у пациентов с поражением илеоцекального отдела

кишечника позволяет уменьшить воспалительный компонент по данным УЗИ и КТ, стабилизировать лабораторные показатели (уменьшение уровня СРБ и увеличение показателя уровня альбумина), снизить риски формирования временной стомы в 3 раза (ОШ 0,32 ДИ 95% 0,02-0,76; $p=0,01$) и редуцировать частоту развития осложнений в послеоперационном периоде в 5 раз (ОШ 0,2 ДИ 95% 0,08-0,9; $p=0,02$).

2. Впервые изучена кривая обучения технике выполнения хирургических вмешательств по поводу осложненных форм БК. При этом установлено, что после тринадцатой операции частота осложнений в послеоперационном периоде уменьшается в два раза (ОШ – 0,43 ДИ 0,1–0,9 $p=0,04$).
3. Поиск предикторов рецидива БК показал, что тип анастомоза не влияет на частоту возврата заболевания, тогда как длительность оперативного вмешательства (более 155 минут) является независимым фактором риска развития рецидива в последующем (ОШ 6,3 ДИ 1,79–21,91; $p=0,01$).

Практическая значимость работы

Своевременное принятие решения о проведении предоперационной консервативной терапии у пациентов с осложненными формами БК, направленной на уменьшение воспалительного компонента, позволяет существенно снизить частоту послеоперационных осложнений и необходимость формирования временной стомы.

У пациентов БК с наличием коротких (до 10 см) стриктур в тонкой кишке выполнение стриктуропластики позволяет сохранить все отделы кишечника и избежать развития синдрома короткой кишки и мальабсорбции.

При хирургическом лечении БК вид анастомоза существенно не влияет на риск последующего рецидива заболевания. Формирование анастомоза ручным способом позволяет существенно снизить финансовые затраты.

Использование лапароскопических технологий при оперативных вмешательствах у пациентов с БК, в том числе и с инфильтратом брюшной полости сопровождается сокращением частоты осложнений и послеоперационного койко-дня.

КТ энтерография с высокой точностью устанавливает локализацию и

степень выраженности фиброзных изменений в стенке кишки у пациентов БК, позволяет аргументированно выбрать оптимальную тактику лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Хирургическому лечению при БК чаще подвергаются молодые пациенты в возрасте до 28 лет ($p=0,01$) в среднем через 36 месяцев от начала заболевания и с поражением терминального отдела подвздошной кишки ($p=0,01$).
2. У пациентов с БК в форме терминального илеита гормональная терапия на момент операции и наличие абсцесса в брюшной полости – факторы риска осложнений (ОШ 3,4 ДИ 95% 1,2–9,3; $p=0,01$ и ОШ 3,3 ДИ 95% 1,1–9,5; $p=0,02$, соответственно). При БК в форме илеоколита достоверным предиктором развития осложнений в послеоперационном периоде является наличие внутрибрюшного абсцесса (ОШ 2,3 ДИ 95% 1,09–4,4; $p=0,04$), а у пациентов с изолированным поражением толстой кишки - мужской пол (ОШ 11 ДИ 95% 1,1–109,7; $p=0,04$) и наличие абсцесса в перипанальной и параректальной области (ОШ 14,6 ДИ 95% 1,9–109,2; $p=0,008$).
3. Использование лапароскопических технологий в хирургическом лечении БК в форме терминального илеита уменьшает риск осложнений в 5 раз (ОШ 0,218 ДИ 95% 0,04–1,2; $p=0,004$).
4. Стриктуропластика является сопоставимой по эффективности с резекцией суженного участка кишки.
5. Консервативная терапия в течение 2,5 месяцев перед хирургическим лечением у пациентов БК уменьшает частоту осложнений в 5 раз (ОШ 0,2 ДИ 95% 0,08–0,9; $p=0,04$), а также снижает риск формирования временной стомы в 3 раза (ОШ 0,32 ДИ 95% 0,02–0,76; $p=0,01$).
6. КТ энтерография – метод выбора в диагностике локализации и степени выраженности фиброзных изменений в стенке тонкой кишки - чувствительность составила 86,5%, специфичность 76,2%, площадь под кривой (AUC) - 81%.

7. По данным изучения кривой обучения технике операций у пациентов с БК, частота осложнений в послеоперационном периоде снижается в два раза после тринадцатой операции (ОШ – 0,4 ДИ 95% 0,1–0,9; $p=0,04$).
8. Тип формирования анастомоза не влияет на риск рецидива БК (ОШ 1,4 ДИ 95% 0,5–3,7; $p>0,05$).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования посвящена изучению эффективности хирургического лечения различных осложненных форм БК, а именно влияния консервативной терапии в предоперационном периоде на непосредственные и отдаленные результаты оперативного лечения, а также выявлению факторов риска развития послеоперационных осложнений и рецидива БК, что соответствует п.2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» Паспорта специальности 3.1.9 – Хирургия.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность данных исследования подтверждается достаточным размером выборки, а также современными методами исследования, соответствующими целям и задачам. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены полученными данными, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены на научных конференциях ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Также основные положения доложены на Всероссийских и зарубежных научных конференциях:

1. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященная 120-летию А.Н. Рыжих. 26-28 октября 2017, г. Воронеж.

2. Научно - практической конференции «Воспалительные заболевания кишечника: современные стандарты диагностики и лечения». 8 декабря 2017 года. Краснодар.
3. Научно-практической межведомственной конференции «Трудности диагностики, современные подходы к лечению воспалительных заболеваний кишечника». 19 апреля 2017 года. Москва.
4. XXIV Российском национальном конгрессе «человек и лекарство». 10 апреля 2018 года . Москва.
5. Российском колопроктологическом форуме. 23-25 августа 2018 года. Суздаль.
6. Ежегодной конференции посвященной ВЗК. Focus in IBD. 14 сентября 2018. Verona, Italy.
7. Конференции «Междисциплинированный подход в лечении воспалительных заболеваний кишечника». 15 марта 2018 года. Челябинск.
8. Саммите по лечению ВЗК. 22 июня 2019 года. Сочи.
9. Российском колопроктологическом форуме, посвященном 120-летию А.М. Аминева. 10-12 октября 2019 года. Самара.
10. III научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход в гастроэнтерологии». 13-14 сентября 2019 года. Санкт-Петербург.
11. Заседании учебно-образовательного цикла по ВЗК. 28 ноября 2019 года. Москва.
12. Научной конференции «Воспалительные заболевания кишечника». 5 декабря 2019 года, г. Волгоград.
13. Общероссийском хирургическом форуме. 17 сентября 2020 года. Москва.
14. III Российском колопроктологическом форуме с международным участием. 5-7 ноября 2020 года. Москва.
15. Всероссийском экспертном форуме по ВЗК. 21-22 марта 2022 года. Москва.
16. Научно-практическом семинаре хирургов Республики Карелия с видеотрансляцией на районы Республики Карелия. 25 марта 2022. Петрозаводск.

17. Актуальные вопросы гастроэнтерологии и эндоскопии. 26 мая 2022 года. Челябинск.
18. Левитановских чтениях. 22 ноября 2022 года. Москва.
19. VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Зимняя школа воспалительных заболеваний кишечника» 30 января 2023 года. Санкт-Петербург.

Апробация работы состоялась 27 апреля 2023 года на расширенном заседании ученого совета ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих». Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом (ФГБУ «ГНЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) 26 января 2012 года.

Личный вклад автора

Автор провел анализ отечественной и зарубежной литературы по данной проблеме. Были сформулированы цель и задачи диссертации. Лично автором разработаны и внедрены в клиническую практику новые подходы к хирургическому лечению БК. Данные по пациентам с БК заносились в базу данных исследования, проводился мониторинг и обследование оперированных больных, изучены отдаленные результаты лечения. После окончания набора клинического материала проведен статистический анализ полученных данных. На основании полученных результатов сформулированы основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России и ГБУЗ города Москвы «Городской клинической больницы №24» Департамента здравоохранения города Москвы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ в журналах, рекомендованных ВАК РФ; получен 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, семи глав, заключения,

выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 223 источника и изложена на 272 страницах текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2011 for Windows шрифтом Times New Roman кеглем №14. Содержит 43 таблицы, 107 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В рамках диссертационного исследования анализу подвергнуты результаты хирургического лечения 201 пациента с БК (Таблица 1). Терминальный илеит был у 134/201 (66,7%) пациентов, илеоколит – у 38/201 (18,9%), поражение толстой кишки – у 26/201 (12,9%), изолированное поражение тонкой кишки встретилась у 3/201 (1,5%) пациентов. Периаанальные поражения имелись почти у половины - у 99/201 (49,2%) больных.

Таблица 1 - Клиническая характеристика болезни Крона

Локализация заболевания	Больные, n (%)	ПТК, n	ПП, n (%)	ХНТ, n (%)	ХРТ, n (%)	Острое, n (%)	СР, n (%)	СЗ, n (%)	Прием ГКС, n (%)
Терминальный илеит	134 (66,7%)	5	53 (53,5%)	106 (65,8%)	17 (58,7%)	10 (100%)	73 (62,4%)	9 (69,2%)	29 (53,8%)
Илеоколит	38 (18,9%)	2	25 (25,3%)	31 (19,4%)	7 (24,1%)	-	25 (21,4%)	2 (15,4%)	12 (22,2%)
Колит	26 (12,9%)	-	20 (20,1%)	22 (13,6%)	4 (13,8%)	-	18 (15,4%)	2 (15,4%)	13 (24,1%)
Поражение тощей кишки	3 (1,5%)	-	1 (1,1%)	2 (1,2%)	1 (3,4%)	-	1 (0,8%)	-	-
Всего	201 (100%)	7	99	161	29	10	117	13	54

(ПТК-поражение тонкой кишки, ПП-периаанальные поражения, ХНТ-хроническое непрерывное течение, ХРТ-хроническое рецидивирующее течение, СР-стероидорезистентность, СЗ-стероидозависимость, ГКС- глюкокортикостероиды)

Первоначально проведен анализ результатов лечения пациентов в зависимости от длительности анамнеза заболевания, возраста на момент операции, формы и характера течения БК. Также изучена роль клинических факторов риска, таких как тяжесть атаки, состояние при поступлении, частота стула, наличие периаанальных поражений и, разумеется, показатель индекса Харви-Брэдшоу.

Было установлено, что хирургическому лечению при БК чаще

подвергаются молодые пациенты до 28 лет ($p=0,01$) в среднем через 36 месяцев от начала заболевания и с поражением терминального отдела подвздошной кишки ($p=0,01$). А такие показатели, как частота стула и тяжесть атаки не оказывают существенного влияния при формулировке показаний к хирургическому лечению. Полученные нами результаты подтверждают известные факты, что молодой возраст и поражение терминального отдела подвздошной кишки чаще всего сопровождается развитием осложнений БК, которые служат показанием к хирургическому вмешательству. Важно подчеркнуть, что практически во всех шкалах по оценке тяжести атаки основным критерием является частота стула. Однако, по нашим данным, указанный критерий не оказывал существенного влияния на принятие решения об операции. Вероятнее всего, подобные индексы будут полезны в комплексной оценке эффективности проводимой терапии, либо в клинических исследованиях для объективизации ряда признаков.

В ходе исследования проведена оценка чувствительности и специфичности КТ энтерографии и УЗ эластографии в диагностике фиброзных изменений стенки тонкой и толстой кишки. В качестве референтного значения определено наличие фиброза в стенке кишки при патоморфологическом изучении резецированных участков. Важно подчеркнуть, что рубцовые изменения были найдены практически во всех изученных операционных препаратах, в равной степени, как и наличие воспалительных изменений. Необходимо понимать, что патогенез БК неизбежно предусматривает развитие фиброза, особенно в подслизистом слое, на фоне хронического, практически непрерывного, трансмурального воспалительного процесса. В связи с этим, следует критически относиться к диагностическим возможностям лучевых методов исследования в части оценки степени выраженности и распространённости рубцовых изменений, формулируя показания к операции. Вместе с тем, выявление признаков фиброзного процесса по данным УЗ эластографии или КТ энтерографии позволяет клиницисту, предположить вероятность развития в стенке кишки необратимых процессов и взвешенно подходить к необходимости продолжения консервативного лечения у подобного рода пациентов с БК. В проведенном нами исследовании чувствительность УЗ эластографии составила 0,33, специфичность - 0,48, а

площадь под кривой – 0,58. Более того, площадь под кривой практически достигает среднего качества и, возможно, при большем наборе пациентов данный показатель может быть выше. Перспективность метода, с нашей точки зрения, в первую очередь заключается в безопасном использовании УЗ эластографии многократно в короткий промежуток времени, что имеет крайне важное значение в контроле за динамикой рубцово-воспалительного процесса при лечении пациентов с БК.

Иная картина сложилась при анализе результатов диагностики фиброза с помощью КТ энтерографии, где чувствительность метода составила 86,5%, специфичность - 76,2%, а площадь под кривой (AUC) – 81 (Таблица 2 и Рисунок 1). Единственным минусом указанной методики является лучевая нагрузка, не позволяющая использовать КТ энтерографию часто.

Таблица 2 - Чувствительность и специфичность КТ энтерографии в диагностике фиброза у 132 пациентов с БК

	Значение	Доверительный интервал	
		Верхний	Нижний
Встречаемость	76,5%	68,4%	83,5%
Площадь под Рос-кривой (AUC)	0,81	0,71	0,91
Чувствительность	86,5%	78,7%	92,2%
Специфичность	76,2%	52,8%	91,8%
Прогностическая ценность положительная	95%	88,8%	98,4%
Прогностическая ценность отрицательная	51,6%	33,1%	69,8%

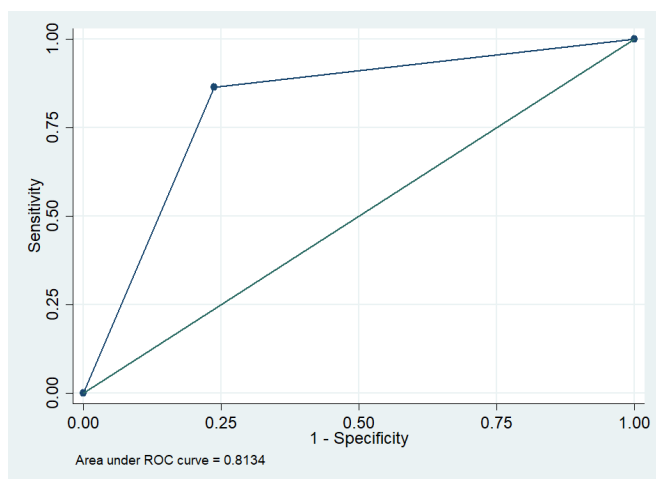


Рисунок 1 – Чувствительность и специфичность КТ энтерографии в диагностике фиброза у 105 пациентов с БК

Поскольку, основная проблема практически всех работ, посвященных оценке результатов хирургического лечения БК — это гетерогенность пациентов, мы систематизировали и проанализировали отдельные группы больных по формам заболевания. Самой репрезентативной группой были пациенты с терминальным илеитом - 134/201 (66,6%) человек. В первую очередь нас интересовали возможности использования лапароскопических технологий, а также выявление предикторов осложнений в послеоперационном периоде. Лапароскопические вмешательства выполнены у 47/134 (35,1%) пациентов и закономерно показали свое преимущество в длительности операций, уровне кровопотери, продолжительности использования наркотических анальгетиков и послеоперационного койко-дня. При этом, больше, чем у половины пациентов, оперированных при помощи миниинвазивных технологий, имелись инфильтраты в брюшной полости.

В ближайшем послеоперационном периоде у 21/134 (15,7%) пациента были отмечены осложнения различной степени тяжести. Наиболее тяжелые осложнения (степень IIIb по Clavien-Dindo), потребовавшие повторной хирургической интервенции, возникли в 5/21 (23,8%) наблюдениях. Был проведен однофакторный и многофакторный анализ, направленный на выявление предикторов осложнений. У пациентов с БК в форме терминального илеита осложнения в послеоперационном периоде возникали в 3 раза чаще у больных с гормональной терапией на момент операции (ОШ 3,4 (1,2–9,3), $p=0,01$) и с

диагностированным абсцессом в брюшной полости (ОШ 3,3 (1,1-9,5), $p=0,02$). Также установлено, что при интраоперационной кровопотере более 200 мл частота осложнений в послеоперационном периоде возрастает в 5 раз (ОШ 5 (1,1-20,9), $p=0,02$), а продолжительность оперативного вмешательства менее 150 минут достоверно уменьшает риск развития осложнений в 2 раза (ОШ 0,5 (0,05-0,9), $p=0,01$). Среди лабораторных показателей достоверным фактором риска оказался уровень лейкоцитов в крови – при значении более $12,3 \times 10^9$ ($8,3-17,8$) непосредственно перед операцией достоверно повышается риск развития осложнений в послеоперационном периоде ($p=0,028$). Скорее всего, выявленная закономерность, объясняется наличием исходных гнойных осложнений БК с повышенным уровнем лейкоцитов крови, тем самым хирургическое вмешательство проходит уже в менее благоприятных условиях для пациента. Весьма интересным, в проведенном нами исследовании, оказалось отсутствие, в качестве предиктора развития осложнений, гипоальбуминемии. С нашей точки зрения, метаболические нарушения возникают у пациентов с длительным и тяжелым течением заболевания, не получавших должного консервативного и заместительного лечения. Скорее всего, именно адекватная программа предоперационной терапии в рамках нашего исследования нивелировала клиническое значение тяжести атаки на риск операции.

Группа пациентов с БК в форме илеоколита была наиболее сложной для анализа ввиду своей гетерогенности. В 13/38 (34,2%) наблюдениях вмешательство удалось выполнить лапароскопически. При этом, были выявлены статистически достоверные различия по кровопотере, послеоперационному койко-дню и срокам восстановления кишечной перистальтики. В ближайшем послеоперационном периоде у 7/38 (18,4%) пациентов были отмечены осложнения различной степени тяжести. В двух случаях потребовались повторные хирургические интервенции. Установлено, что достоверным предиктором развития осложнений в послеоперационном периоде явилось наличие внутрибрюшного абсцесса (ОШ 2,3 (ДИ 1,09-4,4), $p=0,04$).

Проведен анализ результатов лечения 26/201 (12,9%) пациентов БК с поражением толстой кишки. У большинства - 22/26 (84,6%) человек - были выполнены открытые операции. При этом, выявлены статистически достоверные

различия по продолжительности операций и срокам начала функционирования стомы. Более длительные операции наблюдались в группе малоинвазивных вмешательств. В ближайшем послеоперационном периоде у 10/26 (38,4%) пациентов были отмечены осложнения различной степени тяжести. У 2/10 (20%) из них возникшее осложнение потребовало срочного вмешательства. Достоверными предикторами осложнений оказались мужской пол - ОШ 11 (1,1–109,7), $p=0,04$ и наличие абсцесса в перианальной и параректальной области - ОШ 14,6 (1,9–109,2), $p=0,008$. Также установлено, что факт гормональной терапии достоверно взаимосвязан с появлением осложнений в послеоперационном периоде ($\chi^2 = 22,2$; $p < 0,001$).

Крайне важным разделом проведенного нами исследования являлось описание техники стриктуропластики и оценка ее безопасности в лечении пациентов со стриктурирующей формой БК. У 11/201 (5,4%) пациентов всего было выполнено 35 стриктуропластик на тонкой кишке. Сравнительный анализ проводился с больными, которым была выполнена илеоцекальная резекция кишечника с формированием илео-асцендоанастомоза. Таким образом, в качестве группы сравнения был выбран 51 пациент с БК в форме терминального илеита, которому сформирован межкишечный анастомоз. Первоначально выполнено сравнение по применению лапароскопических технологий ($\chi^2 = 2,38$; $p = 0,1$), наличию послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,9$) и возникновению рецидива заболевания в отдаленном периоде ($\chi^2 = 0,15$; $p = 0,6$) – достоверных различий выявлено не было.

При сравнении стриктуропластики и анастомоза по частоте и тяжести осложнений достоверных различий также получено не было (ОШ 0,89 ДИ 0,1–9,8 $p=0,9$). В ходе дальнейшего анализа выявлены значимые различия по продолжительности операции ($p < 0,001$), в то время как разницы в койко-дне получено не было ($p=0,2$). Различия между группами по длительности оперативного вмешательства объясняются тем, что множественные стриктуропластики очень трудоемкий процесс, который занимает больше времени по сравнению с межкишечным анастомозом. В то же время отсутствие достоверной разницы по послеоперационному койко-дню, также говорит о сопоставимости двух методов лечения пациентов с БК.

В задачи исследования также входило изучение предоперационной консервативной терапии и ее влияние на течение послеоперационного периода. Была сформирована группа из 120 пациентов с БК – 99/120 (82,5%) в форме терминального илеита и 21/120 (17,5%) в форме илеоколита, у которых по данным УЗИ и КТ была диагностирована пенетрирующая форма БК. Далее установлено, что у 48 (40%) пациентов проводилась длительная предоперационная антибактериальная и специфическая консервативная терапия (группа 1), тогда как в 50/120 (41,6%) случаях пациенты были оперированы без пролонгированного лечения (группа 2). В остальных 22/120 (18,4%) наблюдениях специфического лечения перед операцией не было.

В первой группе антибактериальная терапия ципрофлоксацином и метронидазолом была назначена в 21/48 (43,7%) случаях, медиана продолжительности лечения составила 2,5 (1,3–4,0) месяца. У 27/48 (56,3%) человек было назначено лечение ципрофлоксацином, метронидазолом и преднизолоном (из расчета 2 мг/кг) – медиана была также 2,5 (1,0–19) месяца. При этом, на момент операции, у всех больных, получавших терапию ГКС, доза преднизолона была незначительной и составила 20 ± 5 (5–30) мг в сутки. В равной степени, как и продолжительность приема, медиана которой была 21 (17; 25) день. Необходимо отметить, что указанная доза и продолжительность гормонального лечения не является фактором риска развития осложнений в послеоперационном периоде. В группе 2 пациенты госпитализировались уже для проведения хирургического лечения. Однако, они также получали консервативное лечение на предоперационном этапе, но непродолжительное время. Ципрофлоксацин с метронидазолом на протяжении 13 (1–31) дней получало 22/50 (44%) больных, а в сочетании с преднизолоном (в дозе 2 мг/кг внутривенно) - 28/50 (56%) на протяжении 9,5 (3, 11) дней.

Проведен анализ эффекта от проводимой консервативной терапии в отношении уменьшения инфильтрата, уровня воспалительных маркеров, а также интраоперационных показателей, таких как факт формирования стомы, первичного анастомоза, наличие внутрибрюшных абсцессов.

По УЗ данным, в группе 1 консервативная терапия оказала существенное и достоверное влияние на размеры инфильтрата - после лечения у 34 (70,8%) из 48

пациентов отмечена его редукция ($p < 0,0001$). Толщина кишечной стенки достоверно ($p = 0,02$) становилась меньше в группе 1 после лечения, что говорило об уменьшении воспалительного процесса. Также выявлено значимое уменьшение количества пациентов с патологической васкуляризацией ($p = 0,001$). При анализе объема затека не было выявлено каких-либо различий, как между группой 1 и 2, так и в группе 1 до и после лечения.

Показательные результаты были получены при сравнении коэффициента жесткости по эластографии. Так, медиана данного показателя в первой группе составила 2,4 (1,1–8,6), а во второй группе 3,7 (1,1–5,7). Сравняя пациентов первой группы до и после подготовительного лечения выявлены достоверно значимые различия ($p = 0,05$) – 2,45 (1,06–8,6) и 3,8 (0,8–5,6), соответственно. С нашей точки зрения, это связано с уменьшением в процессе лечения воспалительного компонента и, вследствие этого, увеличением показателей коэффициента жёсткости.

Результаты КТ также были подвергнуты сравнению. Сравняя протяженность поражения между первой и второй группой, достоверных различий получено не было – $18,7 \pm 12,5$ (4–80) см и $19 \pm 11,5$ (1–50) см, соответственно ($p = 0,9$). При этом, в группе 1 после лечения отмечено уменьшение протяженности поражения до $17,5 \pm 9,9$ (2–40) см ($p = 0,7$), однако выявленные различия оказались статистически незначимыми. При этом, протяженность по УЗИ значимо отличалась от результатов, полученных при КТ – почти на 10 см. По результатам интраоперационной ревизии протяженность поражения была одинаковой, как в группе 1, так и в группе 2 – медиана составила 20 (8–90) см и 20 (4–150) см, соответственно. Таким образом, можно утверждать, что результаты КТ, в отношении протяженности поражения, оказались наиболее точными при сравнении с данным УЗИ.

Схожая картина сложилась и с динамикой гипертрофии кишечной стенки как маркера активности воспаления. Так, в группе 1 толщина стенки кишки была в среднем $9,1 \pm 2,4$ (5–15) мм, как и в группе 2 – $9,1 \pm 2,6$ (1,3–20) мм ($p = 0,8$). Сравнив пациентов обеих групп, было выявлено некоторое уменьшение толщины стенки кишки до $8,6 \pm 2,4$ (4–16), однако статистически достоверных различий получено не было ($p = 0,4$). При сравнении объема затеков в брюшной полости – среднее

значение в обеих группах, а также пациентов после лечения, составило 10 мл. Каких-либо статистически достоверных различий получено не было.

Поскольку консервативная терапия перед операцией оказала существенное влияние на уменьшение размеров инфильтрата и редукцию выраженности воспалительного процесса, нами проведен анализ частоты использования лапароскопических технологий в двух группах. Благодаря пролонгированному предоперационному лечению удалось выполнить лапароскопические операции почти у половины пациентов – 21/48 (43,7%), тогда как в группе с коротким курсом лечения лишь у 5/50 (10%). При этом различия оказались статистически значимы – $p=0,001$. Также была выявлена относительно сильная взаимосвязь между длительным лечением перед операцией и возможностью выполнения вмешательства миниинвазивным доступом ($\chi^2=14,3$, $p=0,001$; $C'=0,505$).

Следующим этапом был проведен анализ эффективности предоперационного лечения у пациентов с осложненной формой БК в отношении частоты осложнений между двумя группами и факта формирования кишечной стомы на фоне пролонгированного или короткого лечения перед операцией. Также анализу подвергнут объем терапии. В обеих группах применялось два варианта лечения – ципрофлоксацин + метронидазол и ципрофлоксацин + метронидазол + преднизолон.

Нами была установлена достоверная связь между коротким курсом лечения и частотой необходимости формирования временной стомы ($\chi^2=6,3$, $p=0,01$) и осложнений в послеоперационном периоде ($\chi^2=4,4$, $p=0,03$).

Принимая во внимание наличие у части пациентов антибактериальной терапии без преднизолона был проведен еще один анализ, направленный на выявления какой-либо статистически значимой связи между фактом формирования стомы и послеоперационных осложнений и схемой консервативной терапии. Было установлено, что факт наличия гормональной терапии в комплексном лечении пациентов не ассоциирован с увеличением частоты формирования кишечной стомы и развития осложнений в послеоперационном периоде. В связи с этим, можно констатировать сопоставимость указанных групп по объему консервативной терапии.

По результатам однофакторного анализа (Таблица 3) было установлено, что

продолженное лечение позволяет снизить риск формирования временной кишечной стомы в три раза (ОШ 0,3, $p=0,01$), увеличить частоту использования лапароскопических вмешательств – в 5 раз (ОШ 0,2, $p=0,0009$). В то же время кровопотеря более 120 мл увеличивает шанс на формирование временной стомы в 26 раз (ОШ 26,6, $p=0,002$), а продолжительность операции более 200 минут - в 10 раз (ОШ 10,3, $p=0,003$).

При многофакторном анализе (Таблица 3) эффект от продолженного лечения и применения лапароскопического вмешательства на снижение риска формирования стомы падает и не достигает достоверности. Независимым фактором риска оказалась кровопотеря более 120 мл (ОШ 11,05, $p=0,04$) и продолжительность операции больше 200 минут (ОШ 7,8, $p=0,02$).

Таблица 3 – Однофакторный и многофакторный анализ влияния продолженного лечения на риск формирования стомы

Однофакторный анализ			Многофакторный анализ	
Фактор	ОШ (ДИ 95%)	P	ОШ (ДИ 95%)	P
Продолженное лечение				
Нет	1			
Да	0,32 (0,02-0,76)	0,01	0,4 (0,1-1,4)	0,16
Лапароскопическое вмешательство				
Нет	1			
Да	0,2 (0,07-0,5)	0,0009	0,4 (0,1-1,5)	0,2
Кровопотеря по группам				
1	1			
2	4,7 (1,6- 13,2)	0,06	3,3 (0,9-10,9)	0,05
3	26,6 (3,2-220,9)	0,002	11,05 (1,05-116,3)	0,04
4	8,4 (0,9-77,2)	0,003	1,9 (0,14 – 25,2)	0,6
Продолжительность операции по группам				
1	1			
2	3,2 (0,7-14,7)	0,01	5,3 (0,9-29,9)	0,05
3	10,3 (2,1-50,2)	0,003	7,8 (1,2-48,7)	0,02
4	14 (1,86 – 105,2)	0,12	7,5 (0,7-79,8)	0,09
По половому				
женский	1			
мужской	1,6 (0,7-3,9)	0,2		
Возраст	1,03 (0,9-1,09)	0,2		
БКТИ*	0,4 (0,1-1,5)	0,1		
БКИК**	2,4 (0,6-9,3)	0,1		
Перианальные поражения				
Нет	1			
Да	1,9 (0,5-2,8)	0,6		
*БКТИ – болезнь Крона в форме терминального илеита				
**БКИК – болезнь Крона в форме илеоколита				

Дальнейший анализ результатов лечения установил, что риск возникновения осложнений в послеоперационном периоде при пролонгированном лечении снижается в 5 раз (ОШ 0,2, $p=0,04$). В то же время кровопотеря во время операции более 120 мл увеличивают количество осложнений в 9 раз (ОШ 9, $p=0,01$). При этом длительность вмешательства более 270 минут практически достигает достоверности результата (ОШ 9, $p=0,06$). В многофакторной модели (Таблица 4) независимым фактором риска остается кровопотеря более 120 мл (ОШ 8,3, $p=0,01$), а факт пролонгированного лечения приближается к достоверному результату ($p=0,09$) и при большем количестве наблюдений, вероятнее всего, результат будет более надежным.

Таблица 36 – Однофакторный и многофакторный анализ влияния пролонгированного лечения на риск послеоперационных осложнений

Однофакторный анализ			Многофакторный анализ	
Фактор	ОШ (ДИ 95%)	P	ОШ (ДИ 95%)	P
Пролонгированное лечение				
Нет	1			
Да	0,2 (0,08-0,9)	0,04	0,3 (0,09-1,2)	0,09
Лапароскопическое вмешательство				
Нет	1		---	---
Да	0,5 (0,13-2,01)	0,34		
Кровопотеря по группам				
1	1			
2	2,8 (0,5- 15,6)	0,2	2,5 (0,4-14,3)	0,2
3	9,1 (1,6-49,9)	0,01	8,3 (1,4-46,6)	0,01
4	6,8 (0,7-59,7)	0,08	3,9 (0,4-36,8)	0,2
Продолжительность операции по группам				
1	1			
2	0,2 (0,01-4,5)	0,3		
3	2,03 (0,2-18,7)	0,5		
4	9 (0,8 – 91,2)	0,06		
Пол				
женский	1			
мужской	2,2 (0,6-7,5)	0,1		
Возраст	1 (0,9-1,07)	0,7		
БКТИ*	1,5 (0,3-7,6)	0,5		
БКИК**	0,6 (0,1-3,1)	0,5		
Перианальные поражения				
Нет	1			
Да	2,3 (0,7-7,09)	0,1		
*БКТИ – болезнь Крона в форме терминального илеита				
**БКИК – болезнь Крона в форме илеоколита				

Еще одной задачей исследования было изучение кривой обучения хирургическому лечению осложненных форм болезни Крона. Среди всех хирургов, которые оперировали пациентов по поводу осложнений БК, нами был выделен лишь один, у которого отмечалось наибольшее количество выполненных вмешательств – 85/201 (42,2%). Кривая обучения строилась на основе контроля частоты послеоперационных осложнений. Всего, у оперированных хирургом 1 пациентов, послеоперационные осложнения развились в 13/85 (15,2%) наблюдениях, в двух из них после лапароскопических операций. По проведенному ROC-анализу было обнаружено, что точка отсечки, после которой частота развития осложнений снижается, определена на тринадцатой операции. После проведения однофакторного и многофакторного анализа было установлено, что после тринадцатой операции по поводу БК отмечается уменьшение частоты осложнений в послеоперационном периоде в два раза (ОШ – 0,4 ДИ 0,1-0,9 $p=0,04$).

При анализе отдаленного периода наблюдения среди 112 прослеженных пациентов с терминальным илеитом рецидив был диагностирован в 44 (39,2%) случаях через $Me=19$ (12;47) месяцев. При этом, аппаратный анастомоз был сформирован у 24/44 (54,5%) больных, ручной – у 20/44 (45,5%). Каких-либо статистически достоверных различий частоты рецидива в зависимости от типа анастомоза выявлено не было ($p=0,5$). Среди прослеженных 112 пациентов чаще всего больные получали противорецидивную терапию азатиоприном – в 99/112 (88,4%) случаях, при этом в монорежиме у 63/112 (56,2%) человек. В 37/112 (33,1%) наблюдениях пациентам была назначена комбинация азатиоприна и препаратов анти-ФНО альфа. В 12/112 (10,7%) случаях биологическая терапия была назначена без иммуносупрессоров.

Среди пациентов с БК в форме илеоколита было прослежено 24/38 (63,2%) пациента с медианой наблюдения 16,4 (3,5;49,5) месяцев. Рецидив заболевания возник у 12/24 (50%) больных через 11,5 (11;16,2) месяцев. Важно подчеркнуть, что возврат болезни в области сформированного анастомоза диагностирован в 10/24 (41,6%) наблюдениях. В послеоперационном периоде всем пациентам назначалась противорецидивная терапия. Большинство пациентов принимали азатиоприн – 21/24 (87,5%), в 7 случаях назначалась комбинация азатиоприна и

один из препаратов группы анти-ФНО альфа.

Всего было прослежено 14 (53,8%) из 26 пациентов с БКТК. Рецидив возник лишь у одного (7,1%) пациента, через 12 месяцев после операции, в области сформированного илеосигмоидного анастомоза. Все пациенты после операции получали лечение, направленное на профилактику рецидива. В 9 наблюдениях - монотерапия азатиоприном, в 4 случаях – комбинация азатиоприна с адалимумабом и у 1 пациента с цертолизумаб пэголом.

Следующей задачей исследования было выявление предикторов рецидива у пациентов с БК, особенно влияние типа анастомоза. Мы объединили пациентов с БК в форме терминального илеита (n=112) с 18 пациентами из группы БК в форме илеоколита, которым также был сформирован илеоасцендо или илеотрансверзоанастомоз. Таким образом, анализу были подвергнуты 130 пациентов, которые прослежены с медианой в 28,5 (1,9–95,4) месяцев. Аппаратный анастомоз сформирован в 57/130 (43,8%) случаях, тогда как ручной – в 73/130 (56,2%). Проведен однофакторный и многофакторный анализ, по результатам которого установлено, что тип формирования анастомоза не влияет на риск рецидива болезни Крона. Более того, единственно значимым фактором является длительность операции - продолжительность вмешательства более 155 минут в однофакторной модели повышает шанс развития рецидива в 2,9 раза ($p<0,05$), а в многофакторной - в 6,3 раза ($p<0,01$).

ВЫВОДЫ

1. УЗ эластография обладает низкой чувствительностью – 33% и специфичностью – 48% (AUC - 58%) в диагностике рубцовой трансформации кишечной стенки при болезни Крона. Наиболее точным методом диагностики степени выраженности фиброзных изменений пораженных отделов кишечника является КТ – энтерография (чувствительность - 86,5%, специфичность - 76,2%, AUC – 81%).
2. Оперативному вмешательству при БК чаще подвергаются молодые пациенты в возрасте до 28 лет ($p=0,01$), в среднем через 36 месяцев от начала

заболевания и с поражением терминального отдела подвздошной кишки ($p=0,01$).

3. У пациентов с БК в форме терминального илеита предикторами осложнений в послеоперационном периоде являются:
 - гормональная терапия на момент операции, ОШ 3,4 (1,2–9,3), $p=0,01$
 - абсцесс в брюшной полости, ОШ 3,3 (1,1–9,5), $p=0,02$
 - интраоперационная кровопотеря более 200 мл, ОШ 5 (1,1–20,9), $p=0,02$
 - продолжительность оперативного вмешательства более 150 минут, ОШ 0,5 (0,05–0,9), $p=0,01$.
 - повышение уровня лейкоцитов в крови более $12,3 \times 10^9$ (8,3–17,8) перед операцией (тест Манна-Уитни, $p=0,028$).
4. У пациентов БК в форме илеоколита предиктором развития осложнений в послеоперационном периоде явилось наличие внутрибрюшного абсцесса, ОШ 2,3 (ДИ 1,09–4,4), $p=0,04$.
5. У пациентов БК с поражением толстой кишки предикторами осложнений в послеоперационном периоде являются:
 - мужской пол, ОШ 11 (1,1–109,7), $p=0,04$
 - наличие абсцесса в перианальной и параректальной области, ОШ 14,6 (1,9–109,2), $p=0,008$
 - гормональная терапия на момент операции ($\chi^2=22,2$; $p<0,001$).
6. Использование лапароскопических технологий при хирургическом лечении БК в форме терминального илеита уменьшает риск послеоперационных осложнений в 5 раз (ОШ 0,22, ДИ 0,04–1,2; $p=0,004$).
7. При сравнении стриктуропластики и резекции кишки по частоте и тяжести осложнений достоверных различий получено не было (ОШ 0,89 ДИ 0,1–9,8; $p=0,9$).
8. Пролонгированное предоперационное лечение в течение 2,5 месяцев снижает риск формирования стомы в три раза (ОШ 0,3 ДИ 0,02–0,7; $p=0,01$), а развития осложнений в послеоперационном периоде в 5 раз (ОШ 0,2 ДИ 0,08–0,9; $p=0,04$).

9. Установлено, что персональный опыт выполнения тринадцати операций по поводу БК сопровождается уменьшением частоты осложнений в послеоперационном периоде в два раза (ОШ – 0,43 ДИ 0,1–0,9; $p=0,04$).
10. Продолжительность вмешательства более 155 минут является независимым фактором риска и повышает шанс развития рецидива БК в 6 раз (ОШ 6,3 ДИ 1,79–21,91; $p=0,01$).
11. Тип формирования анастомоза не влияет на риск рецидива БК (ОШ 1,46 ДИ (0,57–3,74), $p>0,05$).

Практические рекомендации

1. Для диагностики фиброзных изменений в стенке кишки у пациентов с БК предпочтительней использовать КТ с контрастированием тонкой кишки.
2. При наличии осложненной формы БК с формированием инфильтрата брюшной полости следует проводить предоперационную консервативную терапию ципрофлоксацином и метронидазолом в течение 2,5 месяцев.
3. При наличии гормональной терапии и внутрибрюшного абсцесса на момент хирургического вмешательства рекомендуется воздержаться от формирования первичного анастомоза во время операции.
4. У пациентов с инфильтратом брюшной полости при БК предпочтительней выполнять лапароскопические операции.
5. При выборе метода формирования кишечного соустья между тонкой и толстой кишкой следует руководствоваться предпочтением хирурга, так как тип анастомоза не влияет на рецидив БК в отдаленном послеоперационном периоде.
6. При выявлении коротких (до 10 см) стриктур в тонкой кишке следует выполнять стриктуропластику.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Титов А. Ю. Дифференциально-диагностические критерии эрозивно-язвенных поражений анального канала и перианальной кожи / Титов А.Ю., Жарков Е. Е., Варданян А. В., Рыбаков Е. Г. // Колопроктология, 2012. – № 3(41). С. 3-10.
2. Нанаева Б.А. Такролимус при перианальных проявлениях Болезни Крона / Нанаева Б.А., Варданян А.В. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2013. - №3. С. 53-57.
3. Нанаева Б.А. Эффективность терапии такролимусом у больных с перианальными поражениями при болезни Крона / Нанаева Б.А., Варданян А.В., Халиф И.Л. // Терапевтический архив, 2015. – Т 87. №6. С. 83-87.
4. Халиф И.Л. Противорецидивная терапия болезни Крона в послеоперационном периоде (обзор литературы) / Халиф И.Л., Варданян А.В., Шапина М.В., Полетова А.В. // Колопроктология, 2017. № 3(61). С. 63-70.
5. Коваленко Д.Е. Малоинвазивные методы лечения геморроидальной болезни у больных воспалительными заболеваниями кишечника (обзор литературы) / Коваленко Д.Е., Атрощенко А.О., Варданян А.В., Хатьков И.Е., Чудных С.М., Поздняков С.В., Данилов М.А., Саакаян Г.Г., Долгопятов И.А., Абдулатипова З.М. // Колопроктология, 2018. №3 (65). С. 75-78.
6. Ачкасов С.И. Болезнь Аддисона-Бирмера в структуре дифференциальной диагностики болезни Крона / Ачкасов С.И., Сушков О.И., Худякова К.А., Ликотов А.А., Варданян А.В. // Колопроктология, 2018. № 3 (65). С. 57-61.
7. Полетова А.В. Эффективность послеоперационной противорецидивной терапии адалимумабом и азатиоприном при болезни Крона / Полетова А.В., Шапина М.В., Халиф И.Л., Варданян А.В. // Колопроктология, 2018. № 2 (64). С. 73-77.
8. Халиф И.Л. Опыт применения цертолизумаба пэгола в лечении пациентов с болезнью Крона с перианальными поражениями / Халиф И.Л., Нанаева Б.А., Шапина М.В., Варданян А.В. // Терапевтический архив, 2018. Т. 90. № 4. С. 50-54.
9. Варданян А.В. Стриктуропластика в качестве органосохраняющей методики у пациентов с болезнью Крона тонкой кишки / Варданян А.В., Тобоева М.Х.,

- Зароднюк И.В., Орлова Л.П. // Колопроктология, 2019. Т. 18. № 3 (69). С. 77-83.
10. Шапина М.В. Эффективность и безопасность устекинумаба при болезни Крона / Шапина М.В., Нанаева Б.А., Варданян А.В. // Колопроктология, 2019. Т. 18. № 3 (69). С. 119-130.
11. Елигулашвили Р.Р. Возможности магнитно-резонансной энтероколонографии в количественной оценке активности воспалительного процесса в тонкой и толстой кишке при болезни Крона / Елигулашвили Р.Р., Зароднюк И.В., Варданян А.В., Нанаева Б.А., Архипова О.В. // Российский электронный журнал лучевой диагностики, 2020. Т. 10. № 1. С. 99-109.
12. Варданян А.В. Факторы риска развития осложнений у пациентов, оперированных по поводу осложненной формы болезни Крона / Варданян А.В., Шапина М.В., Полетова А.В., Ачкасов С.И. // Хирург, 2021. № 3-4. С. 44-52.
13. Зароднюк И.В. Магнитно-резонансная энтероколонография в оценке активности воспалительного процесса при болезни Крона с применением индексов CDMI и MEGS / Зароднюк И.В. Елигулашвили Р.Р., Веселов В.В., Михальченко В.А., Нанаева Б.А., Варданян А.В., Педа Е.С. // Колопроктология, 2022. Т. 21. № 4 (82). С. 39-48.
14. Варданян А.В. Влияет ли тип формирования анастомоза на риск рецидива при болезни Крона? / Варданян А.В. Аносов И.С., Михальченко В.А., Нанаева Б.А., Ачкасов С.И. // Колопроктология, 2023. Т. 22(1). С. 83-90.
15. Аносов И.С. Перианальные свищи при болезни Крона (обзор литературы) / Аносов И.С., Нанаева Б.А., Варданян А.В., Захаров М.А. // Колопроктология, 2023. Т. 22(1). С. 128-137.
16. Варданян А.В. Гранулематозные заболевания кишечника: болезнь Крона и туберкулез. Сложности дифференциальной диагностики (клиническое наблюдение и обзор литературы) / Варданян А.В., Меркулова Е.С., Белинская В.А., Фролова К.С., Майновская О.А. // Колопроктология, 2023. Т. 22(1). С.117-127.

17. Варданян А.В. Безопасность стриктуропластики в хирургическом лечении пациентов с болезнью Крона в сравнении с резекцией кишки / Варданян А.В., Аносов И.С., Сушков О.И., Ачкасов С.И. // Хирург, 2023. № 5-6. С. 12-19.
18. Варданян А.В. Диагностическая ценность КТ энтерографии и ультразвуковой эластографии в установлении фиброзных изменений в стенке кишки у пациентов со стриктурирующей формой болезни Крона / Варданян А.В., Аносов И.С., Михальченко В.А., Ачкасов С.И. // Хирург, 2023. № 5-6. С. 6-11.

Патент на изобретение

1. Шельгин Ю.А. Способ ультразвуковой дифференциальной диагностики стриктур кишечной стенки ободочной и/или тонкой кишок при болезни Крона / Шельгин Ю.А., Орлова Л.П., Самсонова Т.В., Трубачева Ю.Л., Богданова Е.М., Варданян А.В., Нанаева Б.А. // Патент на изобретение RU 2690615 С1, 04.06.2019. Заявка № 2018114280 от 18.04.2018.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БК – болезнь Крона

УЗИ – ультразвуковое исследование

КТЭ – компьютерная томография с энтерографией

МРЭ – магниторезонансная томография с энтерографией

УЗ - ультразвуковое

AUC – area under curve (площадь под кривой)

ОШ – отношение шансов

ДИ – доверительный интервал

ФНО – фактор некроза опухолей

БКТК – болезнь Крона толстой кишки

