

Сучасні принципи діагностики хвороби Крона в дітей

Д. С. Солейко ¹, О. М. Горбатюк ², Н. П. Солейко ¹, В. В. Солейко ¹

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, ²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – шляхом огляду й аналізу наукових літературних джерел навести світовий досвід діагностики хвороби Крона (ХК) у дітей, зважаючи на необхідність дотримання єдиної стратегії в діагностичній тактиці при цій патології.

ХК є аутоімунним захворюванням із хронічним трансмуральним запальним процесом, що прогресує, має невідому етіологію та може уражати весь шлунково-кишковий тракт від ротової порожнини до анального каналу в пацієнтів будь-якого віку. Приблизно 20–25 % випадків ХК маніфестують у пацієнтів віком до 18 років. Патогенез ХК – мультифокальний процес, в якому наявні генетичні мутації понад 50 генів. Морфологічні зміни різноманітні й остаточно не вивчені. Для ХК характерні системні, локальні прояви та наявність хірургічних ускладнень. Основні діагностичні методи: ендоскопічний, рентгенологічний, морфологічний і МРТ. Диференційну діагностику ХК необхідно здійснювати з неспецифічним виразковим колітом, іншими запальними та аутоімунними захворюваннями кишечника в дітей, із вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту. Питання діагностики ХК у дітей залишаються дискусійними.

Висновки. Відсутність чіткого уявлення про етіологічні фактори, патогенез ХК у дітей та її наслідки, про визначення діагностичної тактики при цій патології зумовлює актуальність питання в педіатрії та дитячій хірургії. Діагностичний пошук при ХК у дітей тривалий, матеріально витратний і потребує потужної матеріально-технічної бази та глибокої фундаментальної фахової орієнтації лікаря. Запропонований World Gastroenterology Organization (WGO) каскадний підхід до діагностики ХК є оптимальним і дає можливість визначення оптимального адресного діагностичного алгоритму для кожного пацієнта, враховуючи наявну матеріально-технічну базу лікарняного закладу та фінансових можливостей пацієнта.

Ключові слова:

хвороба Крона, діти, діагностика.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 411-419

*E-mail: logo22@logo23@gmail.com

Modern principles of Crohn's disease diagnosis in children

D. S. Soleiko, O. M. Horbatiuk, N. P. Soleiko, V. V. Soleiko

The aim of our work is to review and analyze scientific literature to highlight the world experience in diagnosing Crohn's disease (CD) in children, given the need to maintain a unified strategy in diagnostic tactics for this pathology.

CD is an autoimmune disease with a chronic progressive transmural inflammatory process of unknown etiology, which can affect the entire gastrointestinal tract from the oral cavity to the anal canal in patients of any age. Approximately 20–25 % of CD cases manifest in patients under the age of 18 years. The pathogenesis of CD is a multifocal process in which genetic mutations of more than 50 genes take place. Morphological changes are diverse and not fully understood. CD is characterized by systemic, local manifestations and the presence of surgical complications. The main diagnostic methods are endoscopic, radiological, morphological and MRI. Differential diagnosis of CD should include ulcerative colitis, inflammatory and autoimmune intestinal diseases in children, congenital malformations of the gastrointestinal tract. Today, the diagnosis of CD in children remains debatable.

Conclusions. In the lack of a clear idea of the etiological factors, pathogenesis of CD in children and its consequences, finding diagnostic tactics for this pathology determines the urgency of the issue in pediatrics and pediatric surgery. Diagnostic search in children with CD is a lengthy and materially expensive, requiring powerful facilities and equipment as well as fundamental competencies of a physician. The cascade approach to the diagnosis of CD proposed by the World Gastroenterology Organization (WGO) is the best option for determining the optimal targeted diagnostic algorithm for each patient, taking into account the existing logistic support at a hospital and the financial capacity of a patient.

Key words:

Crohn's disease, children, diagnosis.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (3), 411-419

Современные принципы диагностики болезни Крона у детей

Д. С. Солейко, О. М. Горбатюк, Н. П. Солейко, В. В. Солейко

Цель работы – путем обзора и анализа научных литературных источников представить мировой опыт диагностики болезни Крона (БК) у детей, учитывая необходимость соблюдения единой стратегии в диагностической тактике при этой патологии.

БК – аутоиммунное заболевание с хроническим прогрессирующим трансмуральным воспалительным процессом неизвестной этиологии, который может поражать весь желудочно-кишечный тракт от ротовой полости до анального канала у пациентов любого возраста. Примерно 20–25 % случаев БК манифестируют у пациентов в возрасте до 18 лет. Патогенез БК – мультифокальный процесс, в котором имеют место генетические мутации более 50 генів. Морфологические изменения разнообразны и до конца не изучены. Для БК характерны системные, локальные проявления и наличие хирургических осложнений. Основные диагностические методы: эндоскопические, рентгенологические, морфологические и МРТ. Дифференциальную диагностику БК необходимо проводить с неспецифическим язвенным колитом, воспалительными и аутоиммунными заболеваниями кишечника у детей, с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта. Вопросы диагностики БК у детей остаются дискуссионными.

Ключевые слова:

болезнь Крона, дети, диагностика.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 411-419

Выводы. Отсутствие четкого представления об этиологических факторах, патогенезе БК у детей и ее последствиях, об определении диагностической тактики при этой патологии обуславливает актуальность вопроса в педиатрии и детской хирургии. Диагностический поиск при БК у детей длительный, материально затратный, требующий мощной материально-технической базы и глубокой фундаментальной профессиональной ориентации врача. Предложенный World Gastroenterology Organization (WGO) каскадный подход к диагностике БК является оптимальным и позволяет определить оптимальный адресный диагностический алгоритм для каждого пациента с учетом имеющейся материально-технической базы лечебного учреждения и финансовых возможностей пациента.

Багато десятиліть хвороба Крона (ХК) залишається маловивченим аутоімунним захворюванням. Це хронічне трансмуральне запальне захворювання шлунково-кишкового тракту, що прогресує, має невідому етіологію. ХК може уражати весь шлунково-кишковий тракт від ротової порожнини до анального каналу в пацієнтів будь-якого віку. Приблизно 20–25 % випадків ХК маніфестують у пацієнтів віком до 18 років. У віці до 6 років перебіг захворювання є особливо важким і характеризується високою активністю запального процесу переважно товстої кишки, ускладненнями та позакишковими системними аутоімунними ураженнями [1].

Діагностика ХК у дітей – складне завдання, враховуючи поліморфізм клінічної картини і недостатню увагу педіатрів первинної ланки до цієї патології. В результаті несвоєчасної діагностики, а отже і неадекватного лікування розвиваються тяжкі ускладнення хвороби, що призводять до інвалідизації.

Перший опис ХК у підлітка надали В. Crohn, L. Ginsburg, G. Oppenheimer у 1932 р. під назвою «regional ileitis», а через 11 років вже було представлено 48 випадків цієї хвороби у дітей [2]. Автори описали клінічну картину захворювання так: «...хворий – молодий чоловік із гострим боєм у правій здухвинній ділянці, із субфебрильною температурою та помірно вираженою діареєю». Незважаючи на те, що вперше ХК описана саме у підлітка, тривалий час захворювання вважали притаманним дорослим. Доведено, що розвиток ХК у дитячому віці свідчить про агресивний фенотип захворювання, і в останні роки є причиною відносного збільшення ризику розвитку раку та смерті [3].

Починаючи із середини 80-х років, констатували зростання частоти ХК у дітей різних вікових груп, що викликало інтерес дослідників багатьох країн світу [4]. Слід зазначити, що апендицитоподібний варіант захворювання, описаний Кроном і співавторами, діагностують доволі рідко. Проте в науковій літературі описані численні варіанти клінічного перебігу захворювання, які зумовлені різноманітною локалізацією запалення, сегментарним ураженням різної протяжності, поширенням запального процесу у шлунково-кишковому тракті, і як наслідок виникненням таких незворотних змін стінки кишки, як фіброз [5,6].

Висока летальність і низька якість життя пацієнтів дитячого віку із ХК потребують уваги спеціалістів та зумовлюють залучення педіатрів, дитячих хірургів і гастроентерологів до обговорення проблемних питань цієї патології. ХК належить до захворювань, своєчасна діагностика яких і сьогодні викликає чималі труднощі у практичних лікарів [7]. Єдина діагностична тактика діагностики ХК, особливо дітей раннього віку, є предметом дискусії фахівців у всьому світі.

Мета роботи

Шляхом огляду й аналізу наукових літературних джерел навести світовий досвід діагностики хвороби Крона у дітей, зважаючи на необхідність дотримання єдиної стратегії в діагностичній тактиці при цій патології.

Епідеміологія та генетика. Нині захворюваність на ХК становить від 9 до 199 випадків на 100 тис. населення, досягаючи максимуму у країнах Північної Америки, Скандинавії та Ізраїлі. ХК частіше діагностують у північних регіонах Європи і США, особливо в осіб єврейської національності. У 30–50 % випадків захворювання маніфестує в дитячому віці [8,9]. Результати епідеміологічних досліджень демонструють сімейну схильність до ХК у монозиготних близнюків. Ризик розвитку запальних захворювань кишечника в родичів першого ступеня спорідненості дорівнює 10 %, а обтяжений сімейний анамнез мають до 30 % пацієнтів із ХК. Поширеність ХК в урбаністичних населених пунктах більша і досить суттєва, але має тенденцію до однорідності з населеними пунктами сільської місцевості [1,10]. Слід враховувати, що кількість ХК у дітей збільшується у всьому світі; за результатами досліджень канадських фахівців, найвищий рівень захворюваності визначений у Канаді [11].

Незважаючи на те, що серед дітей із ХК за статевознаком переважають хлопці, прогнозується зрівняння у структурі захворювання кількості хлопців і дівчат [1].

Етіологія та патогенез ХК. Відомо, що патогенез ХК – мультифокальний процес, у якому наявні генетичні мутації понад 50 генів та імунологічні дефекти (порушення фагоцитарних функцій, епітеліального бар'єра, Т- і В-лімфоцитів, Т-регуляторних клітин) [2]. Генетичні дослідження виявили певні гени, які пов'язані з українським початком захворювання, що визначило зміни в пункті класифікації за віковою ознакою [12]. Інші дослідники відзначають, що в підлітковому віці ХК також є полігенним захворюванням [13]. Визначили 7 локусів, відповідальних за схильність до запальних захворювань товстої кишки у хромосомах 1,3,6,12,14,16 і X. Зміни у хромосомах 6 і 16 більш характерні для ХК [14]. Генетичними розбіжностями слід пояснювати особливості клінічної картини захворювання і його перебігу, відповіді організму пацієнта на лікування.

Чинники зовнішнього та внутрішнього середовища є тригерами для розвитку патологічної відповіді при ХК. Роль пускових механізмів можуть відігравати харчування, дефекти імунної системи, стрес, мікроорганізми. В останні роки активно обговорюють гіпотезу про взаємозв'язок ХК і коревого вірусу, який діє внутрішньоутробно чи в період новонародженості. Ця гіпотеза виникла внаслідок частого виявлення на ранніх стадіях захворювання судинних кишкових розладів. Припускають, що віруси, які є у слизовій оболонці кишечника, індукують імунну відповідь з гранулематозним васкулітом і мультифокальними інфарктами. У патогенезі ХК залучені аутоантитіла

й цитокині. Але ще не зрозуміло, є вони вторинними маркерами захворювання чи безпосередньо причиною запалення [15].

Деякі дослідники припускають, що наслідком локалізації у слизовій оболонці кишечника осіб, які генетично схильні до ХК, різноманітних мікроорганізмів та інших чинників, є розвиток аутоімунного патологічного процесу за участю лімфоцитів, які сенсibiliзовані до антитіл слизової оболонки кишечника. Це призводить до індукції гранулематозного запалення хронічного типу різних відділів травного тракту, що поширюється на всі шари кишкової стінки, брижу та її лімфатичні вузли. Доведено: до змін лімфатичної системи при ХК належать кишкова лімфангієктазія, лімфаденопатія мезентеріальних лімфатичних вузлів, лімфангіогенез брижі та слизової оболонки кишки. Це є основою для розроблення такого напряму лікування ХК, який має прицільно впливати на лімфатичну систему [16].

Патоморфологія ХК. Навіть при виражених морфологічних змінах питанню щодо визначення хірургічних ускладнень ХК є предметом дискусії. Це зазвичай зумовлено відсутністю «типових» для ХК морфологічних змін. Найбільш ранніми ознаками ураження слизової оболонки при ХК є ураження крипт нейтрофілами з формуванням крипт-абсцесів. При ХК виявляють гранульому саркоїдного типу, що складаються з макрофагів, лімфоцитів, епітеліальних клітин, гігантських клітин Пирогова–Лангханса й розташовуються в підслизовому шарі, виразки слизового шару, що мають щілиноподібний вигляд і поширюються на всі шари стінки кишки, крипт-абсцеси. Виразки слизового шару вузькі та глибокі, із рівними краями, орієнтовані вздовж або впоперек кишки. Наявність ділянок набряклої слизової оболонки між виразками зумовлює вигляд бруківки. Частіше утворення виразок спостерігають у мезентеріальному краї тонкої кишки. Вони можуть бути повношаровими, утворювати абсцеси та фістули між ураженою ділянкою або поряд розташованими органами чи петлями кишки, проникати в червну стінку та шкіру. Морфологічні зміни слизової оболонки при ХК характеризуються фокальністю та нерівномірністю ураження. Клітинна інфільтрація в одному й тому самому випадку в різних біопсійних матеріалах може різко відрізнитися – від слабкої лімфогістоцитарної до вираженої з поодинокими Т-лімфоцитами [17]. Це є важливою диференційною ознакою.

Надалі з'являються виразки над лімфоїдними фолікулами. Макрофаги та інші запальні клітини проліферують у власній пластинці, де організуються у гранульому. Саме гранульому є патогномонічною ознакою ХК, їх виявляють у 50 % випадків дослідження біопсійного матеріалу. Гранульому, розташовані в підслизовому шарі та виразкоподібні дефекти частіше визначають в операційному матеріалі. Під час морфологічного дослідження ознаки виразок, хід яких неможливо прослідкувати, гранульом наявні тільки в 60 % і 56 % випадків відповідно. За відсутності гранулематозної реакції морфологи звертають увагу на трансмуральний характер ураження. Локалізація запального процесу у глибоких шарах кишкової стінки призводить до вираженої ішемії кишки та формування глибоких виразок-тріщин щілиноподібної форми. Характерним є розташування виразок по довжині кишки. До найраніших макроскопічних ознак

ХК належать афтоподібні виразки. При прогресуванні захворювання кишкова стінка потовщується, звужується, стає ригідною. Брижа на вигляд жирна, набрякла, мезентеріальні вузли щільні, збільшені. Запалення серозної оболонки та брижі призводить до злипання зовнішніх поверхонь, унаслідок чого утворюються спайки та інфільтрати. Внаслідок поширення глибоких виразок на всю товщу кишки у найбільш уражених ділянках формуються норичі. Характерна ознака ХК – сегментарність ураження. Залучені у патологічний процес ділянки чітко відмежовані від мало зміненої слизової оболонки [17].

Хоча ХК може уражати будь-який відділ шлунково-кишкового тракту, випадки хвороби за анатомічною локалізацією класифікують у 3 групи: ізольовані – ілеїт (30–40 %) і коліт (15–25 %), поєднані ураження – ілеоколіт (40–55 %). Серед пацієнтів, в яких уражається тонка кишка, термінальний ілеїт становить 90 %. У дітей порівняно з дорослими частіше спостерігають залучення в патологічний процес дванадцятипалої, голодної кишки та масивне ураження тонкої кишки (єюноілеїт). Пацієнти з товстокишковою локалізацією процесу в 1/3 випадків мають супутні періанальні ускладнення. За результатами ретроспективного обстеження 63 дітей, які хворі на ХК, чеські дослідники відзначають, що гістопатологічна система оцінювання не може бути рекомендована як надійний предиктор розвитку ускладнень у дітей. На їхню думку, більше діагностичне значення має безпосередня візуалізація під час ендоскопії [18]. Аналіз джерел фахової літератури щодо морфологічних змін у стінці кишки при ХК визначив досить різноманітні, але чіткі маркерні ознаки захворювання. Але їхнє виявлення потребує потужної матеріально-технічної бази, поглиблених теоретичних знань та адресного практичного досвіду.

Класифікація ХК. Сучасною класифікацією ХК є Монреальська класифікація 2005 р., яка враховує вік пацієнта на момент встановлення діагнозу (до 17 років, 17–40 років, понад 40 років), локалізацію патологічного процесу, його поширеність і фенотип захворювання. У 2010 р. у Парижі група педіатричної ХК поділена на 2 підгрупи: А1а – діти до 10 років, А1b – діти віком 10–17 років; згодом виокремили пацієнтів із ХК із дуже раннім початком – до 6 років, малюків – до 2 років, неонатальну групу – до 28 днів життя [2].

За локалізацією патологічного процесу визначають наявність термінального ілеїту, коліту, ілеоколіту та ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. За поширеністю ураження ХК може бути локалізованим (менше ніж 30 см здухвинної кишки та невеликого сегмента товстої кишки) та поширеним (сума довжини усіх уражених ділянок становить понад 100 см). За фенотипом захворювання має такі форми: стриктурувальна, пенетрувальна, нестриктурувальна й непенетрувальна (запальний тип, або «запальна» форма) та періанальні ураження [19].

Клінічна картина ХК. Більшість дітей із ХК – підлітки, середній вік яких становить 12 років. В огляді матеріалу із клініки Мейо, що включає 600 спостережень, у 14 % пацієнтів перші симптоми захворювання виникли у віці до 15 років, а за даними Rogers – у 21 % із 489 зареєстрованих випадків ХК. Класичною тріадою симптомів вважають абдомінальний біль, діарею і втрату ваги тіла. У дітей частіше, ніж у дорослих спостерігали

лихоманку. А ознаки хвороби можуть бути і мінімальні, коли на перший план у клінічній картині виступають зменшення ваги тіла і затримка фізичного розвитку.

Біль зазвичай локалізується в параумбілікальній або здухвинних ділянках залежно від локалізації процесу. Параумбілікальній біль визначають при тонкокишкової локалізації запалення. Він має переймоподібний характер і підсилюється після приймання їжі. Інколи абдомінальний біль при ХК симулює симптоматику гострого апендициту. У 20 % дітей виявляють інфільтрат у правій здухвинній ділянці. Лівобічна локалізація болю, послаблення його після дефекації відповідає ураженню товстої кишки. Більшість пацієнтів мають діарею різного ступеня важкості і вдень, і вночі. На відміну від виразкового коліту, виділення крові відсутнє або має періодичний характер. Профузну кровотечу, яка потребувала б замісної терапії чи оперативного втручання, спостерігають досить рідко.

Відсутність апетиту при ХК може бути настільки вираженою, що виникає припущення про нервову анорексію, особливо при вираженому зменшенні ваги тіла.

У деяких хворих першою ознакою хвороби можуть бути періанальні прояви – тріщини анального каналу, парапроктити, нориці тощо. Аналіз 416 випадків ХК у дітей у Шотландії показав, що в 5 % випадків первинними проявами захворювання були ізольовані оральні або періанальні ураження, характерні для ХК, без будь-яких підтверджених уражень шлунка або кишечника. Однак у 70 % пацієнтів ураження інших відділів гастро-інтестинального тракту мали розвиток лише через 4 роки [20]. Дослідники Мічиганського університету зазначають: періанальні прояви (нориці й абсцеси) можуть бути маніфестом ХК у здорових дітей, а тому під час обстеження таких пацієнтів завжди повинна бути настороженість [21]. За даними канадських дослідників, частота періанальних ускладнень ХК у дітей становить 10–15 %, а у 1/3 хворих спостерігають рецидиви. Відзначаючи важкість лікування ускладнень цієї локалізації, автори наголошують на недостатності у фаховій літературі інформації про чіткі рекомендації щодо лікування хірургічних ускладнень ХК у дітей і необхідності продовження наукових досліджень [22].

Для стриктуруючої форми характерна обструкція – важлива ознака перебігу ХК. На ранніх етапах до явищ кишкової непрохідності призводять набряк кишкової стінки і спазм, пізніше – рубцеве звуження й обтурація звуженого сегмента неперетравленою їжею. Через 8–10 років більшість хворих із тонкокишковою локалізацією процесу потребують оперативного лікування внаслідок наявності стриктур, а 40 % із них – повторних оперативних втручань. Норицева форма хвороби особливо важка. Нориці й абсцеси виникають вже в перші роки захворювання і зумовлюють необхідність хірургічного лікування. Нориці мають різноманітний характер і інколи завершуються сліпо із формуванням внутрішньочеревних абсцесів. Найчастіше перфорації при ХК бувають прикритими, але в 1–2 % хворих вони можуть поєднуватися з червоню порожниною з розвитком розлитого перитоніту. Якщо нориці пенетрують у петлі кишечника, формуються ентеро-ентеральні нориці, найчастіше – ілео-ілеальні, ілеоцекальні або ілеосигмоїдні. При ураженні товстої кишки можуть утворюватися

нориці зі шлунком, дванадцятипалою кишкою, сечовим міхуром або піхвою.

Системні прояви ХК. Системні прояви ХК діагностують у приблизно 70 % дітей. Найчастіше спостерігають затримку росту і статевого розвитку. У 25 % дітей зріст менше за вікову норму, 50 % пацієнтів виснажені. Ці зміни вторинні та пов'язані з анорексією, мальабсорбцією, втратою білка й електролітів. Симптом «барабанних паличок» виявляють у 10 % пацієнтів, вузлова еритема – у 6 %. Шкірні прояви виникають у період загострення захворювання. Артралгії та артрити діагностують у 15 % дітей – уражаються великі суглоби: колінні, плечові, гомиликовостопні. У 6 % дітей із ХК визначають нефролітіаз внаслідок підвищеної абсорбції оксалатів [23].

Діагностика ХК. Діагноз ХК базується на результатах комплексного клініко-лабораторного обстеження, УЗД органів черевної порожнини, малого таза й заочеревинного простору, ендоскопічних досліджень, рентгенологічного обстеження (іригографія, рентгенографія кишечника із контрастуванням, фістулографія), КТ черевної порожнини із подвійним контрастуванням, МРТ і гістологічного дослідження [9,24].

Рентгенологічне дослідження виконують для визначення локалізації, характеру та поширеності ураження. Дослідження з застосуванням контрастування менш інвазивне, ніж колоноскопія, дає можливість отримати рентгенограми, що можуть бути вивчені і зіставлені з попередніми. Воно має переваги під час оцінювання таких ознак, як ригідність, підслизовий набряк, наявність псевдодивертикулів і нориць кишки. Афтозні виразки визначають як невеликі крапління з бар'єром, які оточені вінчиком набряклої слизової. Нориці виходять із трансмуральних виразок і проходять крізь усю товщу кишки. Це можуть бути прості звивисті ходи або зіркоподібний комплекс, який поширюється в різних напрямках.

Ендоскопічні методи обстеження з взяттям матеріалу для морфологічного дослідження є інформативними, а їхні результати треба розглядати в комплексі з результатами інших методів обстеження. Характерними ендоскопічними змінами при ХК є плямиста гіперемія, ерозії, дифузне потовщення та зернистість складок слизової оболонки, наявність афт і поздовжніх виразок. Слід пам'ятати про доволі часте виявлення в дітей лімфоїдної гіперплазії термінального відділу здухвинної кишки як варіанта норми. Доведено, що ендоскопічні методи дослідження відіграють важливу роль у діагностиці запальних захворювань кишечника, під час оцінювання ступеня розвитку захворювання, лікування певних його ускладнень (стриктура, кровотеча), визначення ефективності різних методів лікування (динаміка загоювання слизової оболонки) та як предиктор розвитку захворювання [10].

Крім того, слід пам'ятати, що ендоскопічне дослідження при ХК через 6 місяців після резекції ураженого відділу кишечника є «золотим стандартом», а в комплексі з визначенням рівня кальпротектина сприяє діагностиці можливого рецидиву, його необхідно виконувати усім прооперованим пацієнтам. Додаткову діагностичну, але невирішальну цінність мають бездротова капсульна ендоскопія та балонна ентероскопія [25].

УЗД черевної порожнини при ХК не має високої інформативності та діагностичної цінності, що домінує.

Його результати треба розглядати лише в комплексі з результатами інших методів обстеження. УЗД необхідно використовувати як додатковий метод для визначення вже наявних хірургічних ускладнень.

МРТ має високі рівні чутливості і специфічності для діагностики ХК тонкої кишки і може бути альтернативою ендоскопічним методам. Цей метод дослідження також є високоінформативним під час визначення періанальних ускладнень хвороби. Використання МРТ неухильно зростає в педіатрії через відсутність опромінення, а отже можливі безпечні повторні дослідження. МРТ тазових органів вважають «золотим стандартом» для визначення промежних фістул при ХК [1].

Гістологічне дослідження дає можливість визначити низку морфологічних ознак ХК. Характерною є наявність вогнищевого ураження, мікрогранульом. Істинні гранульоми виявляють достатньо часто у підслизовому шарі або власній пластинці. Гістологічне дослідження дає можливість відрізнити виразковий і інфекційний коліт [17].

Лабораторні показники або свідчать про активність і важкість ХК, або допомагають у диференційній діагностиці з іншими захворюваннями. В аналізі крові можуть бути анемія, зумовлена дефіцитом заліза та фолієвої кислоти, тромбоцитоз, підвищення ШОЕ, білків гострої фази (С-реактивний білок, альфа-кислий глікопротеїн, альфа-1-антитрипсин). При значній тривалості захворювання має розвиток гіпоальбумінемія, дефіцит вітамінів, електролітів і мікроелементів. Рекомендують дослідження фекалій на наявність патогенної мікрофлори, яєць гельмінтів і найпростіших. Останніми роками широкого застосування набуває визначення специфічних маркерів запальних захворювань товстої кишки. Наявність антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл характерна для виразкового коліту, а антитіл до грибів *Saccharomyces cerevisiae* – для ХК [26]. У пацієнтів із ХК визначають тенденцію до зниження кількості біфідобактерій, бактероїдів і лактобактерій зі зниженою частотою висівання. Кількість різних штамів *E. coli* при тій самій частоті висівання дещо зменшується, а кількість ентерококів збільшується. Також спостерігають активацію факультативної мікрофлори: частіше і в більших кількостях висівають неферментуючі бактерії, збільшуються кількісні показники висівання стафілококів, представників групи протеїв, цитрат-асимілюючих бактерій і клостридій [15].

Це свідчить про необхідність всебічного бактеріального обстеження пацієнтів із припущенням або з наявністю ХК для визначення патологічних змін, наявності контамінацій кишечника бактеріальними штамми, кореляції їх зі штамми різних анатомічних ділянок, що потребує селективної декантомінації з адресним визначенням препаратів, необхідних для конкретного пацієнта.

Диференційна діагностика ХК. У таблиці 1 показано, що для здійснення диференційної діагностики між ХК і виразковим колітом використовують наявність макроскопічних і мікроскопічних морфологічних змін стінки кишки [27].

У маленьких дітей із припущенням про наявність ХК необхідно також здійснювати диференційну діагностику із хронічною гранулематозною хворобою [17].

Таблиця 1. Наявність, частота визначення макроскопічних і мікроскопічних змін стінки кишки при ХК та виразковому коліті

Патологічні зміни	Частота	
	ХК	Виразковий коліт
Макроскопічні		
Потовщення кишкової стінки	+++	+
Звуження просвіту	+++	+
Переривчастість ураження	++	–
Дискретні виразки	++	–
Злиті лінійні виразки	++	–
Глибокі тріщини та нориці	++	–
Мікроскопічні		
Трансмуральне запалення	+++	+
Підслизова інфільтрація	+++	+
Підслизове потовщення, фіброз	+++	–
Виразка крізь всю слизову оболонку	+++	++
Тріщини	+++	+
Вогнищеві гранульоми	++	–

Лікування пацієнтів із ХК має базуватися на адекватній діагностиці хвороби – визначенні локалізації хвороби та її фенотипу, ступеня важкості, виявленні супутніх захворювань та їхніх ускладнень, доступності для пацієнта методів діагностики, даних диференційної діагностики з іншими патологічними станами з боку ШКТ, інформації про перебіг попередніх епізодів захворювання, їхньої тривалості та кількості в календарному році. Адекватний діагностичний пошук має своєчасно виявити хірургічні ускладнення ХК для застосування своєчасного й оптимального оперативного втручання.

Метою лікування мають бути покращення та підтримання загального стану пацієнта з підвищенням якості життя, усунення симптомів захворювання та запалення кишечника з відновленням слизової оболонки, пролонгація вільних від кортикостероїдів ремісій, запобігання розвитку ускладнень, наступних госпіталізацій та хірургічного лікування, забезпечення постійного якісного дієтичного харчування [26,27].

За статистикою, 70–75 % пацієнтів із ХК у певний момент потребують хірургічного втручання для усунення симптоматики у випадку неефективності медикаментозної консервативної терапії або для корекції хірургічних ускладнень [4,19]. Частота хірургічних операцій при ХК зменшується. Хірургічне втручання необхідно вважати альтернативою медикаментозній терапії на початку захворювання, що має обмежуватися коротким відрізком дистального відділу клубової кишки. Хірургічне лікування при ХК доволі рідко призводить до вилікування – часто після операції виникає рецидив захворювання. Але в окремих пацієнтів із ХК хірургічне лікування може призвести до тривалої ремісії. Показаннями до оперативного втручання можуть бути токсична дилатація кишки, кишкова непрохідність, що рецидивує, масивна кровотеча, кишкові нориці та періанальні ускладнення [28,29].

Хірургічні варіанти лікування: розкриття та дренивання абсцесів, сегментарна резекція кишки, щадна для кишечника стриктуропластика, накладання ілеоректального або ілеоколоноанастомозу, ілеоколонорезекція, накладання тимчасової ілео- та(або) колоостоми за наявності періанальної фістули, лапароскопічна резекція ілеоцекального кута [29].

Результати дослідження, що виконане в Бостоні, показали: післяопераційна частота різноманітних ускладнень ХК у дітей становила 13 % [30]. Дослідники схиляються до думки, що враховуючи більшу частоту післяопераційних ускладнень ХК в дитячому віці, необхідне здійснення мультицентрових досліджень для пошуку ранніх діагностичних методик при ХК у дітей і профілактики розвитку хірургічних ускладнень [30].

Комплексні адаптовані діагностично-лікувальні тактика та стратегія при ХК. На нашу думку, найсучаснішими є тактика та стратегія діагностики і лікування ХК у дорослих і дітей, що запропонована Всесвітньою гастроентерологічною організацією (The World Gastroenterology Organisation – WGO). Ці рекомендації базуються на результатах всебічного аналізу інформації про стан проблеми в більшості світових регіонів. Бібліотека практичних рекомендацій WGO містить тексти, розроблені з погляду всесвітнього застосування. Практичні рекомендації WGO створюються, редагуються та первинно оцінюються на базі доказової медицини. Практичні рекомендації WGO базуються на каскадах, вони досить часто відрізняються від варіантів діагностики та лікування, які нині доступні. Каскад – ієрархічне розуміння діагностичних або терапевтичних технологій для одного і того самого захворювання залежно від доступних матеріально-технічних ресурсів певного регіону. У прикладі 1 показано, як практичні рекомендації ВГО можуть бути застосовані в усьому світі внаслідок природи каскадів, що забезпечують різні шляхи для досягнення кращого можливого шляху використання доступних ресурсів [1].

Приклад 1.

Каскад 4 – вибір для діагнозу ХК щодо доступних ресурсів.

Доступні обмежені ресурси:

1. фізикальний огляд;
2. дослідження випорожнень на наявність інфекційних агентів, лейкоцитів калових масах;
3. клінічний аналіз крові, сироватковий альбумін;
4. дослідження на ВІЛ і ТБ у популяціях високого ризику, обстеження на наявність інших опортуністичних інфекцій, HBV, HCV, рентгенографія грудної клітки;
5. гнучка колоноскопія та ілеоскопія із взяттям біопсії, якщо доступне гістологічне дослідження;
6. Якщо ендоскопія недоступна, але є можливість виконати рентгенологічне дослідження з барієм, – барієве дослідження тонкого кишечника та іригоскопія.

Доступні середні ресурси:

1. фізикальний огляд;
2. дослідження випорожнень на наявність інфекції;
3. дослідження на фекальні лейкоцити, фекальний кальпротектин (необов'язкові, якщо доступна ендоскопія, але можуть допомогти під час використання інших методів обстеження, включаючи ендоскопію);
4. загальний аналіз крові, сироватковий альбумін, сироватковий феритин, С-реактивний білок (СРБ);
5. дослідження на ВІЛ і ТБ у популяціях високого ризику – серологічні методи обстеження на HAV, HBV у пацієнтів із діагностованою ХК для вакцинації (якщо вона необхідна, перед початком терапії). Обстеження на опортуністичну інфекцію, HBV, HCV, VZV IgG, рентгенографія грудної клітки;

6. колоноскопія або ілеоскопія, якщо доступні;
7. ультразвукове дослідження черевної порожнини;
8. КТ черевної порожнини.

Доступні великі ресурси:

1. фізикальний огляд;
2. аналізи калу на інфекційні агенти;
3. загальний аналіз крові, сироватковий альбумін, сироватковий феритин, СРБ;
4. дослідження на ВІЛ і ТБ у популяціях високого ризику – серологічні методи обстеження на HAV, HBV у пацієнтів із діагностованою ХК для вакцинації (якщо вона необхідна, перед початком терапії). Обстеження на наявність інших опортуністичних інфекцій, HBV, HCV, вірус вітряної віспи, IgG, рентгенографія грудної клітки.
5. колоноскопія та ілеоскопія;
6. ультразвукове дослідження черевної порожнини;
7. абдомінальне МРТ (краще, ніж абдомінальна КТ внаслідок відсутності опромінення);
8. полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на ТБ і посів обов'язкові у випадку виконання ендоскопії нижніх відділів шлунково-кишкового тракту в регіонах із високою поширеністю ТБ;
9. якщо немає впевненості у відсутності у пацієнта захворювання тонкого кишечника, необхідно виконати МРТ, капсульну ендоскопію або КТ;
10. іригоскопія у випадку припущення про наявність товстокишкової фістули, яка не ідентифікована під час пошарового дослідження, або якщо виконана неповна колоноскопія;
11. якщо не вдалося здійснити повну колоноскопію, кращим вибором для обстеження всієї ободової кишки стає КТ колонографія. Деякі рентгенологічні центри мають зауваження щодо виконання цього дослідження в умовах наявної ХК. Капсульні дослідження ободової кишки – альтернатива у випадках неповної колоноскопії за винятком випадків зі стриктурою ободової кишки, яка діагностована або є висока ймовірність її наявності;
12. роль капсульної ендоскопії у випадку припущення діагнозу ХК донині не з'ясована;
13. подвійна балонна ендоскопія (антеградна або ретроградна залежно від ділянки ураження), якщо уражені центральні відділи тонкого кишечника.

Кожна група, що розробляє практичні рекомендації, включає експертів із різних країн, які розуміються на умовах у своїх регіонах. WGO – єдина організація, що адаптувала всесвітній погляд [1].

Висновки

1. Відсутність чіткого уявлення про етіологічні фактори, патогенез ХК у дітей та її наслідки, визначення діагностичної тактики при цій патології залишається актуальним питанням педіатрії та дитячої хірургії.
2. Діагностичний пошук при ХК у дітей є тривалим, матеріально витратним і потребує потужної матеріально-технічної бази та глибокої фундаментальної фахової орієнтації лікаря.
3. Запропонований WGO каскадний підхід до діагностики та лікування ХК оптимальний і дає можливість визначити найкращий адресний діагностично-лікувальний алгоритм для кожного пацієнта, враховуючи

наявну матеріально-технічну базу лікарняного закладу та фінансові можливості пацієнта.

Перспективи подальших досліджень. Перед дитячими хірургами постає нагальна потреба у здійсненні досліджень щодо своєчасної діагностики ХК у дітей, визначення показань до хірургічних утручань. Зважаючи на велику кількість випадків пізньої діагностики, незадовільних результатів лікування та рецидивів хірургічних ускладнень ХК у дітей, проблема потребує створення національного електронного реєстру всіх випадків захворювання для ретельного аналізу та розробки єдиної стратегії в діагностичній тактиці при цій патології в дітей.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 20.08.2019

Після доопрацювання / Revised: 13.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 20.12.2019

Відомості про авторів:

Солейко Д. С., канд. мед. наук, асистент каф. дитячої хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8663-990X](https://orcid.org/0000-0002-8663-990X)

Горбатюк О. М., д-р мед. наук, професор каф. дитячої хірургії, Національна академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, заслужений лікар України.

ORCID ID: [0000-0002-1472-5737](https://orcid.org/0000-0002-1472-5737)

Солейко Н. П., асистент каф. дитячої хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, лікар-дитячий хірург, Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6072-2633](https://orcid.org/0000-0002-6072-2633)

Солейко В. В., лікар-інтерн дитячий хірург каф. дитячої хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2535-8952](https://orcid.org/0000-0002-2535-8952)

Information about authors:

Soleiko D. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Horbatiuk O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine, Honored Doctor of Ukraine.

Soleiko N. P., MD, Assistant of the Department of Pediatric Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Pediatric Surgeon, Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine.

Soleiko V. V., MD, Resident Physician Pediatric Surgeon of the Department of Pediatric Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Сведения об авторах:

Солейко Д. С., канд. мед. наук, ассистент каф. детской хирургии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Горбатюк О. М., д-р мед. наук, профессор каф. детской хирургии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина, заслуженный врач Украины.

Солейко Н. П., ассистент каф. детской хирургии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, врач-детский хирург, Винницкая областная детская клиническая больница, Украина.

Солейко В. В., врач-интерн детский хирург каф. детской хирургии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Список літератури

- [1] World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease / C. N. Bernstein et al. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2016. Vol. 50. Issue 10. P. 803-818. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000660>
- [2] Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом / Е. А. Корниенко и др. *Альманах клинической медицины*. 2016. Т. 44. № 6. С. 719-733. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733>
- [3] The natural history of Crohn's disease in children / D. Duricova et al. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2017. Vol. 29. Issue 2. P. 125-134. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000761>
- [4] European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment / H. Malchow et al. *Gastroenterology*. 1984. Vol. 86. Issue 2. P. 249-266.
- [5] Keighley M. R. B., Allan R. N. Current Status and Influence of Operation on Perianal Crohn's Disease. *International Journal of Colorectal Disease*. 1986. Vol. 1. Issue 2. P. 104-107. <https://doi.org/10.1007/bf01648416>
- [6] Lourenço R., Azevedo S., Lopes A. I. Surgery in Pediatric Crohn Disease: Case Series from a Single Tertiary Referral Center. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 23. Issue 4. P. 191-196. <https://doi.org/10.1016/j.jpge.2016.03.007>
- [7] Bailey J. Editorial: Factors Promoting Development of Fibrosis in Crohn's Disease. *Frontiers in Medicine*. 2017. Vol. 4. P. 160. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00160>
- [8] Clinical practice in Crohn's disease in bordering regions of two countries: Different medical options, distinct surgical events / F. Magro et al. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010. Vol. 4. Issue 3. P. 301-311. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.004>
- [9] Сложность диагностического поиска в верификации болезни Крона у детей. Клинический случай / Э. Н. Федулова и др. *Педиатрическая фармакология*. 2010. Т. 7. № 2. С. 115-122.
- [10] Rural and Urban Residence During Early Life is Associated with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Inception and Birth Cohort Study / E. I. Benchimol et al. *American Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 112. Issue 9. P. 1412-1422. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.208>
- [11] Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases / E. I. Benchimol et al. *American Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 112. Issue 7. P. 1120-1134. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.97>
- [12] Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease / L. Jostins et al. *Nature*. 2012. Vol. 491. Issue 7422. P. 119-124. <https://doi.org/10.1038/nature11582>
- [13] The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease / H. H. Uhlig et al. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 147. Issue 5. P. 990-1007.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023>
- [14] Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения болезни Крона (научный обзор) / В. В. Хацко и др. *Український журнал хірургії*. 2012. № 4. С. 133-136.
- [15] Тимків М. З. Біологічні властивості E.coli, виділених від хворих з неінфекційними захворюваннями товстої кишки артерій : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.07 / Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. Вінниця, 2016. 24 с.
- [16] Rehal S., von der Weid P.-Y. TNFΔARE Mice Display Abnormal Lymphatics and Develop Tertiary Lymphoid Organs in the Mesentery. *The American journal of pathology*. 2017. Vol. 187. Issue 4. P. 798-807. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.12.007>
- [17] Морфологічна діагностика хвороби Крона / В. І. Русин та ін. *Український журнал хірургії*. 2013. № 1. С. 13-17.
- [18] Low predictive value of histopathological scoring system for complications development in children with Crohn's disease / O. Fabian et al. *Pathology – Research and Practice*. 2017. Vol. 213. Issue 4. P. 353-358. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.01.009>
- [19] The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications / J. Satsangi et al. *Gut*. 2006. Vol. 55. Issue 6. P. 749-753. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909>
- [20] Surgical Management of Crohn Disease in Children / J. Amil-Dias et al. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017. Vol. 64. Issue 5. P. 818-835. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001562>
- [21] Fistulizing Crohn's Disease Presenting After Surgery on a Perianal Lesion / A. M. Singer, S. K. Gadeballi, S. J. Eder, J. Adler. *Pediatrics*. 2016. Vol. 137. Issue 3. P. e20152878. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2878>
- [22] Kantor N., Wayne C., Nasr A. What is the optimal surgical strategy for complex perianal fistulous disease in pediatric Crohn's disease? A systematic review. *Pediatric Surgery International*. 2017. Vol. 33. Issue 5. P. 551-557. <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4067-6>

- [23] ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents / A. Levine et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014. Vol. 58. Issue 6. P. 795-806. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000239>
- [24] The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations / G. Van Assche et al. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010. Vol. 4. Issue 1. P. 63-101. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.09.009>
- [25] Gklavas A., Dellaportas D., Papaconstantinou I. Risk factors for postoperative recurrence of Crohn's disease with emphasis on surgical predictors. *Annals of gastroenterology*. 2017. Vol. 30. Issue 6. P. 598-612. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0195>
- [26] 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management / F. Gomollón et al. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017. Vol. 11. Issue 1. P. 3-25. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjw168>
- [27] 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations / P. Gionchetti et al. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017. Vol. 11. Issue 2. P. 135-149. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjw169>
- [28] Post-operative recurrence of Crohn's disease after definitive stoma: an underestimated risk / D. Koriche et al. *International journal of colorectal disease*. 2017. Vol. 32. Issue 4. P. 453-458. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2707-2>
- [29] Stapled Side-to-Side Anastomosis Might Be Better Than Handsewn End-to-End Anastomosis in Ileocolic Resection for Crohn's Disease: A Meta-Analysis / X. He et al. *Digestive Diseases and Sciences*. 2014. Vol. 59. Issue 7. P. 1544-1551. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3039-0>
- [30] Postoperative Complications in Children With Crohn Disease Treated With Infliximab / L. A. Zimmerman et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016. Vol. 63. Issue 3. P. 352-356. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001151>

References

- [1] Bernstein, C. N., Eliakim, A., Fedail, S., Fried, M., Gearry, R., Goh, K. -L., Hamid, S., Khan, A. G., Khalif, I., Ng, S. C., Ouyang, Q., Rey, J. -F., Sood, A., Steinwurz, F., Watermeyer, G., & LeMair, A. (2016). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50(10), 803-818. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000660>
- [2] Kornienko, E. A., Krupina, A. N., Gabrusskaya, T. V., & Kalinina, N. M. (2016). Vospalitel'nye zabolevaniya kishchnika s ochen' rannim nachalom. [Inflammatory bowel disease with very early onset]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 44(6), 719-733. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733> [in Russian].
- [3] Duricova, D., Fumery, M., Anness, V., Lakatos, P. L., Peyrin-Biroulet, L., & Gower-Rousseau, C. (2017). The natural history of Crohn's disease in children. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 29(2), 125-134. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000761>
- [4] Malchow, H., Ewe, K., Brandes, J. W., Goebell, H., Ehms, H., Sommer, H., & Jesdinsky, H. (1984). European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*, 86(2), 249-266.
- [5] Keighley, M. R. B., & Allan, R. N. (1986). Current Status and Influence of Operation on Perianal Crohn's Disease. *International Journal of Colorectal Disease*, 1(2), 104-107. <https://doi.org/10.1007/bf01648416>
- [6] Lourenço, R., Azevedo, S., & Lopes, A. I. (2016). Surgery in Pediatric Crohn Disease: Case Series from a Single Tertiary Referral Center. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, 23(4), 191-196. <https://doi.org/10.1016/j.jpge.2016.03.007>
- [7] Bailey, J. (2017). Editorial: Factors Promoting Development of Fibrosis in Crohn's Disease. *Frontiers in Medicine*, 4, Article 160. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00160>
- [8] Magro, F., Barreiro-de Acosta, M., Lago, P., Carpio, D., Cotter, J., Echarri, A., Gonçalves, R., Pereira, S., Carvalho, L., Lorenzo, A., Barros, L., Castro, J., Dias, J. A., Rodrigues, S., Portela, F., Dias, C., & da Costa-Pereira, A. (2010). Clinical practice in Crohn's disease in bordering regions of two countries: Different medical options, distinct surgical events. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(3), 301-311. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.004>
- [9] Fedulova, E. N., Potekhin, P. P., Lukoyanova, G. M., Rozhdenkin, E. A., Tutina, O. A., Fedorova, O. V., Bogomolov, A. R., Abramov, S. A., Lobanova, E. V., & Shumilova, O. V. (2010). Slozhnost' diagnosticheskogo poiska v verifikatsii bolezni Krona u detei. Klinicheskii sluchai [Difficulty in diagnostics to verify Crohn's disease in children. Clinical case study]. *Pediatricheskaya farmakologiya*, 7(2), 115-122. [in Russian].
- [10] Benchimol, E. I., Kaplan, G. G., Otley, A. R., Nguyen, G. C., Underwood, F. E., Guttman, A., Jones, J. L., Potter, B. K., Catley, C. A., Nugent, Z. J., Cui, Y., Tanyingoh, D., Mojaverian, N., Bitton, A., Carroll, M. W., deBruyn, J., Dummer, T. J. B., El-Matary, W., Griffiths, A. M., ... Bernstein, C. N. (2017). Rural and Urban Residence During Early Life is Associated with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Inception and Birth Cohort Study. *American Journal of Gastroenterology*, 112(9), 1412-1422. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.208>
- [11] Benchimol, E. I., Bernstein, C. N., Bitton, A., Carroll, M. W., Singh, H., Otley, A. R., Vutocovic, M., El-Matary, W., Nguyen, G. C., Griffiths, A. M., Mack, D. R., Jacobson, K., Mojaverian, N., Tanyingoh, D., Cui, Y., Nugent, Z. J., Coulombe, J., Targownik, L. E., Jones, J. L., ... Kaplan, G. G. (2017). Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases. *American Journal of Gastroenterology*, 112(7), 1120-1134. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.97>
- [12] Justins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y., Lee, J. C., Schumm, L. P., Sharma, Y., Anderson, C. A., Essers, J., Mitrovic, M., Ning, K., Cleyne, I., Theatre, E., Spain, S. L., Raychaudhuri, S., Goyette, P., Wei, Z., Abraham, C., ... Cho, J. H. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491(7422), 119-124. <https://doi.org/10.1038/nature11582>
- [13] Uhlig, H. H., Schwerdt, T., Koletzko, S., Shah, N., Kammermeier, J., Elkadri, A., Ouahed, J., Wilson, D. C., Travis, S. P., Turner, D., Klein, C., Snapper, S. B., & Muise, A. M. (2014). The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 147(5), 990-1007.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023>
- [14] Khatsko, V. V., Dudin, A. M., Mezhakov, S. V., Potapov, V. V., & Parkhomenko, A. V. (2012). Sovremennyye aspekty etiopatogeneza, diagnostiki i lecheniya bolezni Krona (nauchnyi obzor). [Modern aspects of etiopathogenesis, diagnosis and treatments of Crohn's disease (scientific review)]. *Ukrainskyi zhurnal khirurgii*, (4), 133-136. [in Russian].
- [15] Tymkiv, M. Z. (2016). *Biologichni vlastyivosti E.coli, vydielenykh vid khvorykh z neinfektsiinymi zakhvoriuvanniyami tovstoi kyskykh arterii*. (Avtoref. dis. ... kand. med. nauk). [Biological properties of E. coli isolated from patients with non-infectious diseases of the large intestine]. (Extended abstract of candidate's thesis). Vinnytsia. [in Ukrainian].
- [16] Rehal, S., & von der Weid, P. -Y. (2017). TNFAARE Mice Display Abnormal Lymphatics and Develop Tertiary Lymphoid Organs in the Mesentery. *The American journal of pathology*, 187(4), 798-807. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.12.007>
- [17] Rusyn, V. I., Chobei, S. M., Shkriba, I. I., Tokach, N. H., & Kobal, M. M. (2013). Morfolohichna diahnozyka khvoroby Krona [Morphological diagnosis of Crohn's disease]. *Ukrainskyi zhurnal khirurgii*, (1), 13-17. [in Ukrainian].
- [18] Fabian, O., Hradsky, O., Potuznikova, K., Kalfusova, A., Krskova, L., Hornofova, L., Zamecnik, J., & Bronsky, J. (2017). Low predictive value of histopathological scoring system for complications development in children with Crohn's disease. *Pathology – Research and Practice*, 213(4), 353-358. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.01.009>
- [19] Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S., & Colombel, J. F. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55(6), 749-753. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909>
- [20] Amil-Dias, J., Kolacek, S., Turner, D., Pæregaard, A., Rintala, R., Afzal, N. A., Karolewska-Bochenek, K., Bronsky, J., Chong, S., Fell, J., Hojsak, I., Hugot, J. -P., Koletzko, S., Kumar, D., Lazowska-Przeorek, I., Lillehei, C., Lionetti, P., Martin-de-Carpi, J., Pakarinen, M., ... Kolho, K. -L. (2017). Surgical Management of Crohn Disease in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(5), 818-835. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001562>
- [21] Singer, A. A. M., Gadepalli, S. K., Eder, S. J., & Adler, J. (2016). Fistulizing Crohn's Disease Presenting After Surgery on a Perianal Lesion. *Pediatrics*, 137(3), Article e20152878. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2878>
- [22] Kantor, N., Wayne, C., & Nasr, A. (2017). What is the optimal surgical strategy for complex perianal fistulous disease in pediatric Crohn's disease? A systematic review. *Pediatric Surgery International*, 33(5), 551-557. <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4067-6>
- [23] Levine, A., Koletzko, S., Turner, D., Escher, J. C., Cucchiara, S., de Ridder, L., Kolho, K. L., Veres, G., Russell, R. K., Pæregaard, A., Buderus, S., Greer, M. L., Dias, J. A., Veereman-Wauters, G., Lionetti, P., Sladec, M., Martin de Carpi, J., Staiano, A., Rummel, F. M., Wilson, D. C., ... European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. (2014). ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(6), 795-806. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000239>
- [24] Van Assche, G., Dignas, A., Reinisch, W., van der Woude, C. J., Sturm, A., De Vos, M., Gassland, M., Oldenburg, B., Dotan, I., Marteau, P., Ardizzone, A., Baumgart, D. C., D'Haens, G., Gionchetti, P., Portela, F., Vucelic, B., Söderholm, J., Escher, J., Koletzko, S., ... Lindsay, J. (2010). The second European evidence-based Consensus on

- the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(1), 63-101. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.09.009>
- [25] Gklavas, A., Dellaportas, D., & Papaconstantinou, I. (2017). Risk factors for postoperative recurrence of Crohn's disease with emphasis on surgical predictors. *Annals of gastroenterology*, 30(6), 598-612. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0195>
- [26] Gomollón, F., Dignass, A., Annese, V., Tilg, H., Van Assche, G., Lindsay, J. O., Peyrin-Biroulet, L., Cullen, G. J., Daperno, M., Kucharzik, T., Rieder, F., Almer, S., Armuzzi, A., Harbord, M., Langhorst, J., Sans, M., Chowers, Y., Fiorino, G., Juillerat, P., Mantzaris, G. J., ... ECCO. (2017). 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's & colitis*, 11(1), 3-25. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
- [27] Gionchetti, P., Dignass, A., Danese, S., Magro Dias, F. J., Rogler, G., Lakatos, P. L., Adamina, M., Ardizzone, S., Buskens, C. J., Sebastian, S., Laureti, S., Sampietro, G. M., Vucelic, B., van der Woude, C. J., Barreiro-de Acosta, M., Maaser, C., Portela, F., Vavricka, S. R., Gomollón, F., & ECCO. (2017). 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's & colitis*, 11(2), 135-149. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw169>
- [28] Koriche, D., Gower-Rousseau, C., Chater, C., Duhamel, A., Salieron, J., Tavernier, N., Colombel, J. F., Pariente, B., Cortot, A., & Zerbib, P. (2017). Post-operative recurrence of Crohn's disease after definitive stoma: an underestimated risk. *International journal of colorectal disease*, 32(4), 453-458. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2707-2>
- [29] He, X., Chen, Z., Huang, J., Lian, L., Rouniyar, S., Wu, X., & Lan, P. (2014). Stapled Side-to-Side Anastomosis Might Be Better Than Handsewn End-to-End Anastomosis in Ileocolic Resection for Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, 59(7), 1544-1551. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3039-0>
- [30] Zimmerman, L. A., Saites, C. G., Bairdain, S., Lien, C., Zurakowski, D., Shamberger, R. C., Linden, B. C., & Bousvaros, A. (2016). Post-operative Complications in Children With Crohn Disease Treated With Infliximab. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 63(3), 352-356. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001151>