

© В.І. Русин, С.М. Чобей, І.І. Шкріба, 2013

УДК 616.344-002-031.84-02-036-06

В.І. РУСИН, С.М. ЧОБЕЙ, І.І. ШКРІБА

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра хірургічних хвороб, Ужгород*

## СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ТА УСКЛАДНЕНЬ ХВОРОБИ КРОНА

На основі даних літератури проаналізовано епідеміологію, етіопатогенез та ускладнення хвороби Крона. На думку вчених, існують дві точки зору: хвороба Крона – це унікальна клінічна форма, складність якої поки ще за межами нашого розуміння, і хвороба Крона – не особлива нозологічна форма, а синдром, що має безліч причин, які змішані в загальну масу через нестачу наших знань про них.

**Ключові слова:** хвороба Крона, епідеміологія, етіопатогенез, ускладнення

**Вступ.** За сучасними уявленнями, хвороба Крона – це хронічне рецидивуюче захворювання шлунково-кишкового тракту, для якого характерним є сегментарне ураження різних його відділів із розвитком трансмурального гранулематозного запалення, можливим формуванням стенозу уражених ділянок кишки, утворенням нориць, стриктур і позакишкових проявів [1, 2, 15, 25, 56].

Початком вивчення хвороби Крона слід вважати 1932 рік, коли Crohn з Ginzburg і Oppenheimer у статті "Regional ileitis – a pathologic and clinical entity" докладно описали 14 спостережень захворювання, в яких поряд із гранулематозним процесом у термінальному відділі тонкої кишки траплялися нориці, які відкривалися на передню черевну стінку. Але описи окремих аналогічних випадків з'явилися значно раніше (W.H Farby, 1612; Morgani, 1769; Dariel, 1913).

Можливість поширення гранулематозного процесу з тонкої кишки в товсту вперше описав Солр ще в 1934 році. Надалі все більше число дослідників (Brooke, 1959; Morson, 1960; Lockhart-Mummeу, 1960) стали вважати, що термінальний ілеїт є лише однією із форм хвороби Крона [19, 26]. Приблизно у 25% випадків процес може бути виявлений ізольовано в товстій кишці, хоча ентерити і ентероколіти є більш частими знахідками. За даними різних авторів, від 50 до 60% випадків хвороби припадає тільки на тонку кишку, товста кишка уражається у 10-17%, поєднані ураження тонкої і товстої кишки спостерігаються у 10-40% випадків. Множинна локалізація процесу трапляється у 40-52% випадків. На даний час встановлено, що хвороба Крона може локалізуватися в будь-якому відділі шлунково-кишкового тракту. Описано поодинокі випадки хвороби Крона з ураженням стравоходу [19, 21]. Шлунок і дванадцятипала кишка залучаються до процесу достатньо часто вже в термінальній стадії захворювання або одночасно з ураженням тонкої кишки [3, 18, 28, 40].

Описані гранулематозний кон'юнктивіт (Dhermy P. et. al., 1984) і ураження стінок піхви

(Muganl et. al., 1983). М. Кгемер та ін. (1984) відзначали, що позакишкові прояви хвороби Крона можуть виникати в порожнині рота, печінці, м'язах і кістках [3, 12, 19, 22].

Одним із підтверджень спільності даної форми захворювання з регіонарним ентеритом є майже повна схожість морфологічних змін у тонкій і товстій кишках, яка полягає в наявності внутрішніх і зовнішніх нориць, лінійних виразок, глибоких тріщин, сегментарного характеру ураження, серозита, а макроскопічно-саркоїдних гранулом, лімфоїдних фолікулів, підслизового набряку, трансмурального запалення з переходом у фіброз [2, 3].

В останні роки склалися дві полярні точки зору: хвороба Крона – це унікальна клінічна форма, складність якої поки ще за межами нашого розуміння, і хвороба Крона – не особлива нозологічна форма, а синдром, що має безліч причин, які змішані в загальну масу через нестачу наших знань про них [43].

**Епідеміологія хвороби Крона.** Частота хвороби Крона різко зросла в 60-70 роки ХХ століття, особливо у Великобританії, Швеції, США та Німеччині. Набагато рідше вона трапляється в Іспанії, Сицилії та Ізраїлі. Середній показник частоти хвороби Крона становить 5,9 випадку на 100000 населення в рік. Поширеність хвороби Крона коливається в межах від 34 до 146 хворих на 100000 населення [14, 29, 43]. За даними досліджень (Vucelic B., et al. 1991), середній рівень захворюваності в північній Європі на 80% вище, ніж в південній її частині. Недавні дослідження в Східній Європі свідчать про низький рівень захворюваності на хворобу Крона і, що більш важливо, звертають увагу на появу західно-східного напрямку у поширенні захворювання. Відзначено також, що в регіонах із високою захворюваністю неспецифічним виразковим колітом спостерігається і найвищий рівень захворюваності на хворобу Крона [82]. Незважаючи на те, що спочатку описані Кроном пацієнти відносились до єврейської національності [43], в даний час з'ясовано, що хвороба Крона

вважає майже всі етнічні групи світу, включаючи країни, що мали раніше низьку частоту виникнення цих захворювань (Японія, Південна Корея, Бразилія). Тим не менш, запальні захворювання кишки більш часті серед осіб єврейської національності, що проживають в північній Європі і США, проте серед євреїв, які проживають в Ізраїлі, поширеність хвороби Крона нижча, ніж в регіонах, з яких вони мігрували [81]. Зворотня закономірність спостерігається серед азіатів: незважаючи на низьку розповсюдженість цього захворювання в азіатських країнах, у осіб, які мігрували в північні райони, вона зростає до рівня захворюваності місцевого населення [71].

Поєднане ураження тонкої і товстої кишок або ізольоване ураження тільки тонкої кишки при хворобі Крона трапляється найчастіше у віковій групі 20-29 років. Проте ізольоване ураження товстої кишки при хворобі Крона частіше спостерігається у осіб від 70 до 79 років [1, 64].

Таким чином, наведені дані епідеміологічних досліджень свідчать про зростання захворюваності хвороби Крона у світі. Причому, тенденція до зростання простежується у всіх вікових групах, і, перш за все, в осіб молодого віку, що робить цю проблему не лише медичною, але і соціальною.

**Етіопатогенез.** Незважаючи на більш ніж 70-річну історію клінічного вивчення та численні дослідження, етіологія і патогенез хвороби Крона залишаються незрозумілими. Пропонувалися різні теорії походження захворювання (алергічна, інфекційна, травматична, судинна, генетична, нейрогенна, імунна та ін.). На даний час залишається незрозумілим: чи залучаються специфічні мікробні агенти в патогенез хвороби Крона. Як мікробний агент розглядалися *M. paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, бактерії роду *Shigellae*, патогенні штами *E. coli*, анаеробні бактерії (*Bacteroides vulgatus*) [74, 87].

Розвитку інфекційної теорії сприяла спільність хвороби Крона і хвороби Джонса рогатої худоби, овець і кіз. Передбачалося, що в основі захворювань лежить розповсюдження *M. Paratuberculosis* від інфікованих тварин через воду. Проте багато авторів вказували на неможливість культивування *M. Paratuberculosis* із тканин пацієнтів із хворобою Крона [12]. Використання сучасних методів дослідження також не внесло ясності.

Іншим можливим патогенетичним агентом вважалася *Listeria monocytogenes*, яка відома можливістю проникнення в слизову оболонку кишки через М-клітини і здатністю викликати ілеїт або коліт у експериментальних тварин. Так, за результатами французьких дослідників, *Listeria monocytogenes* виявлялася в 75% хворих із хворобою Крона, однак за допомогою реакції преципітації підтвердження цих даних не отримано.

Значний інтерес викликав факт виділення у деяких пацієнтів *E. coli*, яка продукує Shiga-подібні токсини (SLT), відомі своєю тромбоагрегуючою дією (Ljungah A., 1991), оскільки до того часу вже було відомо, що для запальних захворювань кишки характерним є формування мікротромбів, і, як наслідок, у разі підтвердження, дане відкриття мало би значне патогенетичне значення.

Придїлялася увага і іншим мікроорганізмам (*Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*), але жоден з них не був визнаний як етіологічний фактор хвороби Крона. Дослідження з визначення ролі мікроорганізмів у розвитку хвороби Крона не припиняються, що свідчить про існуючий інтерес до цього важливого етіологічного фактора.

Тим не менше, роль кишкової мікрофлори розглядається як один із стимулів, що приводить до патологічної імунної відповіді. Зокрема, вплив мікрофлори може розглядатися з позиції стимуляції медіаторів запалення бактеріальними ендотоксинами – ліпополісахаридами (ЛПС) або олігопептидами клітинних оболонок бактерій (ФМЛФ – форміл-метіонін-лейцин-фенілаланін), які є потужними хемотоксичними речовинами і викликають міграцію клітинних елементів у вогнище запалення [4, 6, 13, 23, 34].

На підставі епідеміологічних досліджень і даних про сімейну частоту хвороби Крона, була висунута точка зору, згідно з якою важливе значення для розвитку захворювання поряд із спадковою схильністю мають і інші чинники (насамперед вплив навколишнього середовища) [60, 72, 79].

Якщо етіологічна роль різних факторів у виникненні хвороби Крона з'ясована ще недостатньо, то у вивченні патогенезу досягнуті значні успіхи. Основну увагу дослідників сьогодні привертають імунологічні порушення безпосередньо у слизовій оболонці товстої кишки, метаболічні розлади внутрішньоклітинних процесів і на мембрані клітин, регуляторна роль Т-клітин, дисбаланс між про- та протизапальними цитокінами [11, 12, 25, 42, 82].

Доведено, що в основі патогенезу лежать пошкодження імунних механізмів, але антигени, які викликають ці зміни, не ідентифіковані [33]. Хвороба Крона вважається багатофакторним захворюванням з генетичною схильністю, яка дозволяє реалізуватись з невідомим агентом, який пошкоджується. На роль таких агентів можуть претендувати бактеріальні антигени і їх токсини, а також аутоантигени. Вторинні ефекторні механізми, що виникають при такому симбіозі генетичних і зовнішніх факторів, призводять до переключення імунної відповіді організму і розвитку неспецифічного імунного запалення в стінці кишки [42, 77, 80]. Також істотну роль у патогенезі відіграє генетично обумовлена підвищена проникливість кишкової стінки, що призводить до зниження функції епітеліального кишкового бар'єру для бактерій і токсинів.

Генетична природа хвороби Крона підтверджується частою захворюваністю серед монозиготних близнюків і високою сімейною частотою хвороби, яка коливається в різних країнах в межах 5-9% [38, 55].

У патогенезі хвороби Крона присутній аутоімунний компонент. Аутоімунні захворювання мають ряд характерних ознак, серед яких – зв'язок з певними HLA-антигенами, лімфоплазматична інфільтрація в осередку ураження, наявність протитканинних аутоантитіл, системні прояви захворювання і, що найістотніше, ефективність при лікуванні кортикостероїдами і імуносупресорами [42]. Циркулюючі протитовстокишкові антитіла до структур слизової оболонки виявляються у 60-75% хворих на хворобу Крона [32, 47, 80].

Виявлені й інші зміни імунного статусу. Встановлено порушення рівня імуноглобулінів, зміна синтезу секреторного IgA В-лімфоцитами слизової оболонки і дисбаланс його субпопуляцій - IgA<sub>1</sub> і IgA<sub>2</sub>. Виявляється зрушення співвідношення секретії IgG і IgA в бік збільшення продукції IgG [13]. Застосування імуногістохімічних методів дослідження дозволило виявити збільшення кількості імуноглобулін-G-вмісних клітин у слизовій оболонці товстої кишки. При цьому, встановлено, що продукція IgG<sub>1</sub>-субкласу збільшується у відповідь на пептидні антигени, а продукція IgG<sub>2</sub>-субкласу змінюється при дії бактеріальних антигенів [16, 32, 34]. Перший варіант характерний для виразкового коліту, другий – для хвороби Крона. Передбачається, що ці варіанти імунної відповіді генетично детерміновані [42]. Селективна антигенна активація різних субпопуляцій Т-лімфоцитів вважається провідною ланкою порушень клітинного імунітету у патогенезі хвороби Крона. Наявність цих активованих клітин пояснюється патологічною імунною відповіддю на надлишкову стимуляцію чужорідними антигенами. При вивченні субпопуляції Т-лімфоцитів у власній пластинці СОТК провідним показником вважається співвідношення CD<sub>4</sub><sup>+</sup>: Т-хелперів 1-го типу (Тх1) і Т-хелперів 2-го типу (Тх2). Функції цих клітин визначаються типом цитокінів, які виробляються. Тх1 опосередковує запальні та цитотоксичні реакції, Тх2 забезпечують антитілоутворення і гальмування функції Тх1. При хворобі Крона співвідношення Тх1/Тх2 у слизовій оболонці товстої кишки зрушено в бік Тх1 [23, 46, 76].

Ще одна гіпотеза аутоімунного походження хвороби Крона базується на виявленні специфічних аутоантитіл до продуктів секретії нормальних екзокринних клітин підшлункової залози. Ці антитіла ведуть до розвитку вираженої запальної реакції у просвіті панкреатичних ацинусів і виявляються в сироватці крові приблизно у 35% пацієнтів із хворобою Крона [1].

Активация клітин запального інфільтрату призводить до утворення обширного спектру медіаторів запалення – біологічно активних речовин, що визначають міжклітинні взаємодії у вогнищі ураження.

Фактор активації тромбоцитів цікавий своєю здатністю стимулювати агрегацію тромбоцитів, дегрануляцію нейтрофілів і тучних клітин, що призводить до утворення мікротромбозів у слизовій оболонці товстої кишки, звільненню лейкотрієнів і гістаміну, а за рахунок своїх хемотаксичних властивостей збільшенню проникності судин.

Гістаміни і кініни підвищують судинну проникність і підсилюють ексудацію плазми. Цитокіни виробляються головним чином лімфоцитами, макрофагами, нейтрофілами [4, 6, 23, 46, 76]. Цитокіни безпосередньо беруть участь у регуляції імунної відповіді. Основна роль у патогенезі відводиться дисбалансу цитокінів із прозапальною і протизапальною (регуляторною) дією.

Фактор некрозу пухлини (ФНП-α) – один з найбільш активних цитокінів, який вважають ключовим при аутоімунних захворюваннях, в тому числі і при хворобі Крона [21, 24]. У нормальних фізіологічних умовах він забезпечує ріст, проліферацію та диференціювання різних типів клітин. У нормі слизовій оболонці вміст Т-клітинних субпопуляцій, а відповідно і співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів збалансовано, що забезпечує адекватну імунну відповідь на антигенне подразнення.

Розвиток імунного запалення пов'язують, в першу чергу, з порушенням балансу цитокінів у бік переважання прозапальних цитокінів [73, 77, 86].

У розвитку запалення при хворобі Крона величезну роль відіграють клітини ендотелія, які синтезують різноманітні цитокіни, здійснюють транспортні і бар'єрні функції, регулюють судинну проникливість.

Всі фази запального процесу, в тому числі вазодилатація, збільшення судинної проникливості, міграція клітинних елементів із судинного русла в зону запалення і формування запального інфільтрату в слизовій оболонці, більшою мірою залежать від лігандрецепторних взаємодій і здійснюються під впливом молекул адгезії, які експресуються на клітинах ендотелію і лейкоцитах [23, 24, 80].

Епідеміологічні дослідження свідчать про залучення в патогенез хвороби Крона як генетичної схильності, так і факторів навколишнього середовища. Зростаюча конкордантність до ЗЗК у монозиготних, у порівнянні з дизиготними близнюками дає підставу припустити, що генетичний фактор є одним із провідних у розвитку запальних захворювань кишки [8]. Проте вважається, що

більший вплив він надає при розвитку хвороби Крона, ніж при неспецифічному виразковому коліті [14, 78]. Так, за даними досліджень близнюків, конкордантність при хворобі Крона становить 45%, а при неспецифічному виразковому коліті – всього 6% [88].

Згідно з сучасними уявленнями, хвороба Крона вважається спорідненим полігенним захворюванням [37, 78].

Окрім генетичної схильності, у розвитку хвороби Крона важливе місце займають і фактори навколишнього середовища. До них відносяться: куріння, харчування, прийом оральних контрацептивів, інфекційні захворювання, які перенесені на ранніх етапах життя.

Відзначено підвищення ризику розвитку хвороби Крона у курців. Результати досліджень досить постійні і свідчать про зростання ризику розвитку хвороби Крона в них у 2-5 разів. При цьому, у курців значно частіше відзначаються загострення захворювання і потрібні хірургічні втручання. У зв'язку з цим була запропонована гіпотеза про визначальну роль куріння у патогенезі хвороби Крона і неспецифічному виразковому коліті [29]. Підвищення ризику розвитку хвороби Крона у курців намагаються пояснити множинними гастроінтестинальними інфарктами, які збільшуються при курінні [90] через розвиток артеріосклероза і пошкодження ендотеліальних клітин внаслідок мікротромбів.

Перші повідомлення про взаємозв'язок прийому оральних контрацептивів і запальних захворювань кишки відносяться до кінця 70-х років минулого століття [85]. За даними Е.І. Воуко (1994), приймання оральних контрацептивів більше 6 років може збільшувати відносний ризик розвитку хвороби Крона у 5,1 разу. Передбачуваний механізм їх участі – формування мультифокальних гастроінтестинальних інфарктів внаслідок хронічного мезентеріального васкуліту. На частоту загострення і важкість захворювання оральні контрацептиви не впливають [85].

У результаті проведених в Канаді і Швеції досліджень був виявлений підвищений ризик розвитку хвороби Крона серед пацієнтів, котрі перенесли в дитинстві діарею. Було висловлено припущення, що причиною такого феномену є материнські або неонатальні інфекції [44]. Був виявлений 8-кратний ризик розвитку хвороби Крона після перенесених інфекцій. Особливо це стосувалося вірусних інфекцій. Найчастіше відзначалися грип, вітряна віспа, *герпес зостер* та кір. Однак, незважаючи на багаторазові обговорення ролі інфекції кору у розвитку хвороби Крона, присутність вірусу кору досі достовірно не доведено і не зроблена його ідентифікація.

Таким чином, все вищенаведене підтверджує сучасну уяву про хворобу Крона як про гетерогенне, мультифакторне захворювання, для виникнення якого необхідна взаємодія

генетичної схильності і факторів зовнішнього середовища.

Для хвороби Крона характерна значна варіація клінічних проявів, обумовлена сегментарною поширеністю по шлунково-кишковому тракту, що ускладнює створення класифікації хвороби по її клінічних ознаках. Нині існуючі класифікації відображають різноманіття клінічних форм і різноманітність симптомів [6, 9, 11, 20].

**Ускладнення хвороби Крона. Пухлини.** Поряд із місцевими і системними запальними ускладненнями, що виникають при хворобі Крона, у частини пацієнтів в ураженій ділянці кишки можливий розвиток злоякісної пухлини. Тому хвороби Крона можна розглядати як передракові захворювання [39, 45, 69]. Злоякісні пухлини, асоційовані з хворобою Крона, представлені в більшості випадків карциномами, які локалізуються в прямій і товстій кишках [69, 70, 75]. Значно рідше трапляються карциноми тонкої кишки, злоякісні лімфоми кишки і злоякісні нейроендокринні пухлини кишки [69, 75]. Однак питома вага злоякісних пухлин, що асоціюються з хворобою Крона, в загальній структурі злоякісних пухлин кишки виявляється порівняно невеликою: менше 1% [69]. Статистичні дані ґрунтуються на аналізі спостережень, які представлені спеціалізованими клініками, і на описі окремих випадків [49, 70].

Колоректальні карциноми можуть розташовуватися при хворобі Крона у всіх відділах товстої кишки. У більшості випадків вони локалізуються в прямій кишці і анальному каналі, включаючи періанальна нориці і анальні залози [8, 67]. Факторами, що визначають ризик розвитку карциноми, є загальна тривалість захворювання, поширеність ураження товстої кишки і вік хворих на момент початку захворювання [45, 83]. Імовірність виникнення злоякісної пухлини починає зростати через 7-8 років від початку захворювання і становить 7% через 20 років і 17% через 30 років [84]. Ряд авторів [29] вважають, що ризик виникнення злоякісної пухлини вищий і складає 20% через 10 років із 20% збільшенням кожні наступні 10 років. Передбачається, що середня величина зростання ризику розвитку раку товстої кишки становить від 0,2 до 0,85% за рік спостереження [83].

Макроскопічно пухлини найчастіше представлені поліпозними карциномами. Рідше трапляються плоскоінвазивні пухлини, які розвиваються в ділянці стриктур і зумовлені запаленням. Гістологічна структура пухлини, зазвичай, відповідає середньодиференційованій аденокарциномі [2, 21, 75].

Карциноми тонкої кишки виникають при хворобі Крона, як правило, в первинно змінених ділянках кишки, а також у ділянці анастомозів після перенесених операцій, або в ділянці ілеостомії [70].

Карциноми тонкої кишки макроскопічно малопомітні, оскільки вони хоч і підносяться над рівнем слизової оболонки, але характеризуються при цьому інфільтративним ростом і нерідко досягають серозної оболонки. Гістологічно пухлина в більшості випадків представлена середньодиференційованою, часто – аденокарциномою, що продукує слиз [2, 70].

Діагностика раку товстої кишки при хворобі Крона досить складна. Клінічні ознаки такого процесу (кишкова кровотеча, болі в животі, втрата маси тіла) характерні як для самого захворювання кишки, так і для раку. Ендоскопічні дослідження також не відносяться до методів ранньої діагностики, враховуючи, що інфільтративний ріст пухлини при хворобі Крона не сприяє її ранньому виявленню. Значна підозра на наявність малігнізації повинна виникнути при виявленні у пацієнта стенозу кишки, оскільки до 24% стенозів при хворобі Крона є наслідком малігнізації [81]. Карциноми частіше діагностуються в ректосигмоїдному куті (56%), в 12% випадків вони локалізуються в низхідній ободовій кишці і в 32% – в проксимальному відділі товстої кишки [81].

**Нориці.** Нориці відносяться до ускладнень хвороби Крона і представлені каналами, що утворюються в результаті поширення трансмурального запалення або виразки на прилеглі тканини [2, 18, 66]. Частота виникнення нориць у осіб із довгостроково існуючою хворобою Крона, за різними даними, становить від 5 до 40% [7, 65]. Як правило, вони розвиваються при важкому перебігу захворювання, утворенні стенозів, а також після операції. Норичні ходи можуть досягати шкіри (зовнішні нориці), сусідніх органів (внутрішні нориці) або закінчуватися сліпо в навколишніх тканинах, і стають початковою зоною для подальшого утворення абсцесів [41, 54].

Нориці можуть виглядати як поодинокі норичні ходи або у вигляді складної системи норичних ходів. Важливо, що нориці можуть виникати між будь-якими запально-зміненими відділами кишки й іншими органами, які розташовані як внутрішньоочеревинно, так і в позаочеревинному просторі [54, 66].

Кишково-кишкові нориці є найбільш частими варіантами нориць, що трапляються при хворобі Крона. Серед них переважають нориці між різними ділянками тонкої кишки, нориці між термінальним відділом клубової кишки і товстої або сигмоподібної кишками. Нориці призводять до розвитку спайкового процесу між ураженими ділянками кишки з формуванням пухлиноподібних конгломератів. При ураженні дистальних відділів товстої кишки у 80% випадків спостерігаються аноректальні нориці [30, 35]. У літературі описані окремі випадки утворення нориць між клубовою кишкою і лівими відділами товстої кишки, а також з такими органами, як яєчник і піхва [58, 62]. Кишково-шкірні нориці трапляються рідше. У

більшості випадків вони беруть початок із запально-змінених ділянок клубової кишки [35].

Для діагностики нориць доцільно застосовувати рентгенологічне, ультразвукове дослідження, а також комп'ютерну томографію [50].

Найбільш інформативним методом діагностики нориць є фістулографія. Внутрішні нориці виявляються за допомогою пероральної ентографії та ірігоскопії [27, 36].

Комп'ютерна томографія у 30% випадків дозволяє виявити нерозпізнані раніше зміни і у 80% діагностувати наявність раніше не виявлених нориць між ураженими ділянками кишечника і внутрішніми органами, а також із шкірою та м'язами [48, 51].

При локалізації нориць в ділянці прямої кишки і заднього проходу найкращі результати дають магнітно-резонансна томографія та ендосонографія прямої кишки [52, 54, 65, 66].

**Абсцеси і періанальне ускладнення.** Серед ускладнень хвороби Крона абсцеси трапляються в 1-14% випадків [17]. Внутрішні нориці, а також перфорація стінки кишки можуть стати у хворих із хворобою Крона причинами виникнення абсцесів [40]. Абсцеси частіше розташовуються між кишкою і червеною стінкою або позаочеревинно. Рідше трапляються більш великі лігатурні або мезентеріальні абсцеси.

Абсцеси, розташовані внутрішньоочеревинно, найчастіше пов'язані з норицями, яким передувала перфорація стінки кишки або неспроможність швів анастомозів. Внутрішньоочеревинні абсцеси також зазвичай обумовлюються норицями [9]. Псоас-абсцес виникає приблизно в 1% випадків хвороби Крона [31]. Як наслідок псоас-абсцесів рідко можуть розвиватися абсцеси спинного мозку, які супроводжуються двосторонніми млявими паралічами і розладом чутливості [40]. Приблизно у 1% пацієнтів виявляються абсцеси печінки, які в більшості своїй бувають множинними. Абсцеси печінки є або результатом безпосереднього поширення внутрішньоочеревинних абсцесів на тканину печінки, або результатом гематогенного заносу інфекції в печінку через систему ворітної печінкової вени, або наслідком білярних ускладнень [83].

В діагностиці абсцесів важлива роль належить, насамперед, комп'ютерній томографії. Крім того, застосовуються ультразвукове дослідження, ендосонографія, а також скінтографія з міченими лейкоцитами.

При ураженні дистальних відділів товстої кишки у 20-80% хворих трапляються періанальні ускладнення [57, 61]. У третини пацієнтів вони виявляються першими клінічними проявами захворювання [11]. Внаслідок тривалої діареї, супроводжуються свербінням навколо заднього проходу виникають мацерації і ерозивні ураження шкіри, що ще більше посилює свербіж, який, у

свою чергу, сприяє розвитку нових уражень. Як наслідок, можуть утворитися глибокі виразки та абсцеси, конділоми внаслідок набряку і подразнення шкіри ділянки заднього проходу [21, 63]. Геморой при хворобі Крона трапляється нечасто, але його хірургічне лікування нерідко супроводжується ускладненнями. Тріщини заднього проходу при хворобі Крона є ускладненням хронічної діареї. При довгоіснуючих тріщинах і виразках заднього проходу можливе стенозування анального каналу. Специфічним для хвороби Крона є утворення аноректальних та ректовагінальних нориць, а також ішіоректальних і параректальних абсцесів [12, 35, 50, 58, 61, 63].

**Стрикттури і стенози.** Стрикттури кишки виявляються у 30-50% пацієнтів із хворобою Крона [10, 59]. Кишкова обструкція частіше розвивається у разі ураження тонкої кишки (35%), при локалізації процесу в товстій кишці – в 17% випадків. Фіброзні зміни в стінці кишки призводять до виникнення коротких ділянок стриктур або більш протяжних зон стенозування, що нагадують форму слухавки [22]. Стенози при хворобі Крона обумовлені в більшості випадків ураженням м'язової оболонки і супроводжуються дезінтеграцією її нормальної структури. Стенози, які пов'язані з ураженням м'язової оболонки, найчастіше локалізуються в сигмоподібній кишці. Проте зміни м'язової оболонки

нерідко беруть участь і у формуванні стенозів тонкої і товстої кишок. Кишкова обструкція найчастіше розвивається на тлі гострого запалення слизової оболонки, яка супроводжується набряком і запально-обумовленим звуженням просвіту в тих випадках, коли початково є рубцеві зміни кишки, викликані попередніми загостреннями. Але завжди необхідно пам'ятати, що за виявленою стриктурою кишки може ховатися злоякісна пухлина [3, 12, 18, 50, 53].

Функціональні стенози обумовлюються місцевими змінами м'язової оболонки і/або нервових структур кишки в ділянках уражених глибоким інтрамуральним або трансмуральним запаленням без виникнення механічної кишкової обструкції. Іншими, більш рідкісними причинами розвитку кишкової обструкції, є псевдополіпи. Вони найчастіше бувають представлені великими запальними або неопластичними поліпами, особливо при їх злитті і утворенні мостиків [59]. Частіше стриктури кишки локалізуються в термінальному відділі клубової кишки [56].

Таким чином, дані літератури свідчать про те, що різноманітні порушення гомеостазу, пригнічення імунітету і неспецифічної резистентності організму мають місце у значній частині хворих. Існує велика кількість факторів та їх поєднань, що сприяють розвитку ускладнень. Остання обставина ускладнює прогнозування і попередження їх виникнення.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусова Е.А. Иммуные механизмы при воспалительных заболеваниях кишечника и методы селективной иммунокоррекции / Е.А. Белоусова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1999. — Т. IX, №4. — С. 48—57.
2. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А. Белоусова. — М.: Триада, 2002. — 128с.
3. Белоусова Е.А. Медиаторы воспаления при язвенном колите и болезни Крона / Е.А. Белоусова, А.Р. Златина // Международные медицинские обзоры. — 1993. — №5. — С. 378—386.
4. Буянов В.М. Лапароскопия в диагностике и лечении болезни Крона / В.М. Буянов, Г.И. Перминов // Сов. Медицина. — 1989. — С. 84—88.
5. Василенко И.В. К вопросу о морфологической диагностике неспецифического язвенного колита / И.В. Василенко, А.Э. Дорофеев, О.А. Рассохина // Сучасна хірургія та колопроктологія. — 2012. — №2 (2). — С. 14—19.
6. Васильев С.В. Радикальное хирургическое лечение болезни Крона толстой кишки, осложненной стенозом прямой кишки и хронической кишечной непроходимостью / С.В. Васильев, В.В. Дудка // Вест. хирургии им. И.И. Грекова. — 1992. — №4. — С. 60—61.
7. Григорьева Г.А. Болезнь Крона / Г.А. Григорьева, Н.Ю. Мешалкина. — М: Медицина, 2007. — 184с.
8. Григорьева Г.А. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона / Г.А. Григорьева // Клинич. медицина. — 1991. — Т. 69, №11. — С. 108—115.
9. Диагностика и лечение заболеваний пищеварительного тракта: Учебное пособие / Под ред. проф. А.Э. Дорофеева. — Донецк: Норд-Пресс, 2009. — 366с.
10. Доморацкий И.Э. Значение иммунных нарушений в этиологии и патогенезе неспецифического язвенного колита и болезни Крона: Обзор / И.Э. Доморацкий, Л.А. Куюн // Клинич. хирургия. — 1993. — №4. — С. 56—60.
11. Дорофеев А.С. Полиморфизм TLR-3, TLR-4 и изменения микрофлоры кишечника у больных воспалительными заболеваниями кишечника / А.С. Дорофеев, О.А. Рассохина // Сучасна хірургія та колопроктологія. — 2012. — №2 (2). — С. 24—28.
12. Иващенко В.В. Болезнь Крона в неотложной хирургии / В.В. Иващенко, А.Т. Тихий, В.С. Ковальчук // Клинич. хирургия. — 1993. — №4. — С. 32—34.
13. Иоффе А.Ю. Иммуногистохимические особенности маркеров пролиферации и апоптоза при неспецифическом язвенном колите / А.Ю. Иоффе, Т.Д. Задорожная // Лабораторная диагностика. — 2005. — №1 (31). — С. 50—53.

14. Киркин Б.В. Диагностика и лечение воспалительных инфильтратов брюшной полости при Болезни Крона / Б.В. Киркин, Т.Л. Михайлова, К.Е. Маят // Хирургия. — 1994. — №10. — С.54—57.
15. Клиническая оперативная колопроктология: Руководство для врачей. Под ред. Федорова В.Д. и др. — М.: ГНЦ проктологии, 1994. — 432с.
16. Кулибаба Д.М. Редкие формы болезни Крона / Д.М. Кулибаба // Вестн. хирургии. — 1992. — №4—5-6. — С. 58—60.
17. Лечение болезни Крона в зависимости от активности и локализации процесса / М.Х. Левитан, Е.А. Фабрикова, Ю.А. Ильинский, М.Ю. Юркова // Сов. медицина. — 1991. — №7. — С. 79—81.
18. Линеvский Ю.В. Болезнь Крона. Практические аспекты проблемы / Ю.В. Линеvский, К.Ю. Линеvская, К.А. Воронин // Новости медицины и фармации. — 2009. — №304. — С. 43—50.
19. Наглядная хирургия: Под ред. проф. Крылова Н.Н. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. — 188с.
20. Насонов Е.Л. Нарушение иммунитета при аутоиммунных заболеваниях / Е.Л. Насонов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1999. — Т.IX, №4. — Прил.7. — С. 43—48.
21. Насонов Е.Л. Фактор некрозов опухолей — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов // РМЖ. — 2000. — Т.8, №17. — С. 718—722.
22. Ногаллер А.М. Новое в изучении патогенеза и в лечении воспалительных заболеваний толстой кишки / А.М. Ногаллер // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — №3. — С. 72—74.
23. Першко А.М. Неспецифический язвенный колит: диагностика и лечение (учебно-методическое пособие) / А.М. Першко, Б.Х. Самедов, О.А. Рукшина. — СПб., 2003. — 112с.
24. Прокопенко О.П. Болезнь Крона желудка и прямой кишки / О.П. Прокопенко // Вестн. рентгенологии и радиологии. — 1991. — №2. — С. 93—95.
25. Русин В.І. Діагностика хвороби Крона декількох локалізацій / В.І. Русин, С.М. Чобей, І.І. Шкріба, Н.Г. Токач // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». — 2013. — №1 (46). — С. 122—126.
26. Сергиенко Е.И. Хронические воспалительные заболевания кишечника / Е.И. Сергиенко, Т.Д. Звягинцева // Ліки України. — 2010. — №10 (146). — С. 30—35.
27. Федоров В.Д. Реконструктивные операции у больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона / В.Д. Федоров, П.Н. Олейников, В.Ю. Алипов // Хирургия. — 1989. — №10. — С. 74—77.
28. American families with Crohn's disease have strong evidence for linkage to chromosome 16 but not chromosome 12 / S.R. Brant, Y.F. Fu, C.T. Fields [et al.] // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115, №5. — P. 1056—1061.
29. Baklien K., Brandtzaeg P. Comparative mapping of the local distribution of immunoglobulin-forming cells in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon // Clin. Exh. Immunol. — 1975. — №2 — P. 197—209.
30. Bjorkengren A.G. Enteropathic arthropathies / A.G. Bjorkengren, D. Resnide, D.J. Sartoris // Radiol. Clin. North Am. — 1987. — Vol. 25. — P. 189—198.
31. Blunted Immune Response May Cause Crohn's Disease / Anthony W. Segal [et al.] // Lancet. — 2006. — Vol. 367. — P. 668—678.
32. CARD 15/NOD 2 gene variants are associated with familiarly occurring and complicated forms of Crohn's disease / Helits T., Halme L., Lappalaha M. [et al.] // Gut. — 2003. — Vol.52. — P. 558—562.
33. Cortese F. A case of ileal perforation caused by Crohn's disease / Cortese F., Meroni R., Galimberti G., Esposito F. // Minerva Chir. — 1997. — Vol. 52, № 7—8, P. 989—991.
34. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study / Persson P.G., Karlen P., Bernell O. [et al.] // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 107. — P. 1675—1679.
35. Crohn's disease and carcinoma: increasing justification for surveillance? / Stahl T.J., Schoetz D.J.Jr., Roberts P.L. [et al.] // Dis. Colon Rectum. — 1992. — Vol. 35. — P. 850—856.
36. Crohn's disease and colorectal cancer; rectal cancer complicating longstanding active perianal disease / Nikiaas G., Eisner T., Katz S. [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 90. — P. 216—219.
37. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection / Wakofield A.J., Ekbohm A., Dhillon A.P. [et al.] // Gastroenterology. — 1995. — Vol.108. — P. 911—916.
38. Cybylaky I.J. Intra-abdominal abscess in Crohn's disease / I.J. Cybylaky, P. Tarn // Am. Surg. — 1990. — Vol. 56. — P. 678—682.
39. Dalton H.R. The immunology bowel disease / H.R. Dalton, D.P. Jewell // Inflammatory Bowel Disease. — 1992. — P. 125—147.
40. Diffuse duodenitis associated with ulcerative colitis / R. Valdez, H. Appelmann, M.P. Brouner [et al.] // Amer. J. Surg. Pathol. — 2000. — Vol. 24. — P. 1407—1413.
41. Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease / L.R. Sutherland, S. Ramcharan, H. Bryant, G. Fick // Dig. Dis. Sci. — 1992. — Vol. 37. — P. 1377—1382.
42. Enhanced local production of complement components in the small intestines of patients with Crohn's disease / Ahrenstedt O., Knutson L., Nilson B. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — P. 1345—1349.
43. Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire / Probert C.S., Jauanthi V., Pinder D. [et al.] // Gut. — 1992. — Vol. 33. — P. 687—693.

44. Familial versus sporadic inflammatory bowel disease: the same disease? / J. Colombel, D. Laharie, B. Grandbastien, A. Cortot // *IBD, salicylates and other relevant therapies. — Proceeding of the International IBD Symposium. — London. — 1999. — P. 13—20.*
45. Fiochi C. High prevalence of antibodies to intestinal epithelial in patients with inflammatory bowel diseases and their relatives / C. Fiochi, J.K. Roshe, W.M. Vishner // *Ann. Intern. Med. — 1989. — Vol. 110 (10). — P. 786—794.*
46. Fishman E.K. CT evaluation of Crohn's disease: effect on patient management / E.K. Fishman, E.J Wolf., B. Jones // *AJR. — 1987. — Vol. 148. — P. 537—549.*
47. Fistula-in-ano: a prospective study of 107 patients / N. Barwood, G. Clarke, S. Levitt [et al.] // *Aust. N. J. Surg. — 1997. — Vol. 67. — P. 98—102.*
48. Geboes K. Crohn's disease: cancer and its prevention / K. Geboes // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1994. — Vol. 6. — P. 117—120.*
49. Geboes K. Pathology of inflammatory bowel disease (IBD): variability with time and treatment / K. Geboes // *Colorectal Dis. — 2001. — Vol. 3. — P. 2—12.*
50. Goldman S.M. CT in the diagnosis of enterovesical fistulae / S.M. Goldman, E.K. Fishman, O.M. Gatewood // *Ibid. — 1985. — Vol. 144. — P. 1229—1233.*
51. Guy N.S. Crohn's disease of the colon / N.S. Guy, N.N. Williams, E.F. Rosato // *Surg Clin North Am. — Feb. 2001. — Vol. 81 (1). — P. 159—168.*
52. Hampe J. Genetics and inflammatory bowel disease / J. Hampe, S. Schreiber // *IBD, salicylates and other relevant therapies. — Proceeding of the International IBD Symposium. — 1999. — P. 21—30.*
53. Hrevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and South Asians in Leicestershire / C.S. Probert, V. Jauanthi, A.O. Hughes [et al.] // *Gut. — 1993. — Vol. 34. — P. 1547—1551.*
54. Hughes L.E. Clinical classification of perianal Crohn's disease / L.E. Hughes // *Dis. Colon Rectum. — 1992. — Vol.35. — P. 928—932.*
55. Hull T.L. Surgical approaches to low anovaginal fistula in Crohn's disease / T.L. Hull, V.W. Fazio // *Am. J. Surg. — 1997. — Vol. 173. — P. 95—98.*
56. Incidence, diagnosis and treatment of enteric and colorectal fistulae in patients with Crohn's disease / F. Michelassi, M. Stella, T. Balestracci [et al.] // *Ann. Surg. — 1993. — Vol. 218. — P. 660—666.*
57. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement / A.Ekbom, C.Helmick, M. Zack [et al.] // *Lancet. — 1992. — Vol. 2. — P. 357—359.*
58. Kelly M.B. The strictures and fissures of Crohn's disease / M.B. Kelly, T.O. Siu // *J. Clin. Gastroenterol. — 1986. — Vol.8. — P. 594—598.*
59. Kruiningen H.J. An indepth study of Crohn's disease in two French families // H.J. Kruiningen, J.F. Colombel, R.W. Cartun // *Ibid. — 1993. — Vol. 104. — P. 351—360.*
60. Lembecke B., Kruis W., Sartor R.B. Systemic manifestations of inflammatory bowel disease: the pending challenge for subtle diagnosis and treatment / E.F. Stange // *Congres short report Falk symposium. — 1997. — Titisee (Germany). — P. 93—97.*
61. Lokalisation und Ausdehnung des Morbus Crohn bei der Erstdiagnose / H. Malchow, B. Kuster, M. Scheurlen [et al.] // *Med. Klein. — 1987. — Vol.82. — P. 140—145.*
62. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease / W.R. Connell, J.P. Sheffield, M.A. Kamm [et al.] // *Gut. — 1994. — Vol. 35. — P. 347—352.*
63. Magnetic resonance study of complex anal fistulae. Preliminary results apropos of 28 cases / J.P. Grandjean, O. Daville, L. Henry [et al.] // *Ann. Chir. — 1997. — Vol. 51. — P. 314—317.*
64. Margolin M.L. Management of bladder fistulas in Crohn's disease / M.L. Margolin, B.I. Korelitz // *J. Clin. Gastroenterol. — 1989. — Vol. 11. — P. 399—402.*
65. Mycobacterium paratuberculosis DNA not detected in Crohn's disease tissue by fluorescent polymerase chain reaction / D.S. Rowbothan, N.P. Marsnone, L.K. Trejdosiewicz [et al.] // *Gut. — 1995. — Vol. 37. — P. 660—667.*
66. Pelvic and perineal complications of Crohn's disease: assessment using magnetic resonance imaging / Haget P.J., Moore N.R., Shearman J.D. [et al.] // *Gut. — 1995. — Vol. 36. — P. 407—410.*
67. Perianal abscess in Crohn's disease / F. Macowiec, E.C. Jehle, H.D. Becker, M. Starlinger // *Dis. Colon Rectum. — 1997. — Vol. 40, №4. — P. 443—450.*
68. Perianal complications of Crohn's disease: MR imaging findings / M. Laniado, F. Vakowiec, F. Dammann [et al.] // *Eur. Radiol. — 1997. — Vol. 7, №7. — P. 1035—1042.*
69. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study / A. Ekbom, H.O. Adami, C.G. Helmick [et al.] // *Am. J. Epidemiol. — 1990. — Vol. 132. — P. 1111—1119.*
70. Petras R.E. Crohn's disease and intestinal carcinoma. A report of 11 cases with emphasis on associated epithelial dysplasia / R.E. Petras, S.H. Mir-Madjlessi, R.G. Farmer // *Ibid. — 1987. — Vol. 93. — P. 1307—1314.*
71. Pitfalls in cytokine analysis in inflammatory bowel disease / C. Fiochi, K. Fukushima, S.A. Strong, K. Ina // *Aliment. Pharmacol. Ther. — 1996. — Vol.10. — P. 63—71.*



72. Psoas abscess in Crohn's disease. Preoperative evaluation and surgical attitude / B. Acea Nebril, D. Freire Rodriguez, F. Sanchez Gonzalez [et al.] // *Gastroenterol. Hepatol.* — 1997. — Vol. 20, №84. — P. 12—14.
73. Rubio C.A. Colorectal adenocarcinoma in Crohn's disease: a retrospective histologic study / C.A. Rubio, R. Befrits // *Dis. Color Rectum.* — 1997. — Vol. 40. — P. 1072—1078.
74. Rutdeerts P.A. Acritical assessment of new therapies in inflammatory bowel diseases / P.A. Rutdeerts // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Vol.17. — P. 117—180.
75. Sartor R.B. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases / R.B. Sartor // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol.92, Suppl. 12. — P. 5—11.
76. Satsangi J. Genetics of inflammatory bowel diseases — recent progress / J. Satsangi // *Materials of Polish Byelorussian Ukrainian Falk Symposium «New concepts on etiopathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases».* — Warsawa (Poland). — 1999. — P. 9—10.
77. Satsangi J. The prevalence of inflammatory bowel in relatives of patients with Crohn's disease / J. Satsangi, W.M.C. Rosenberg, D.P. Jewell // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1994. — Vol.6. — P. 413—416.
78. Schreiber S. Aspects of the immunology of inflammatory bowel disease / S. Schreiber // *Recent Advances in the Pathophysiology of Gastrointestinal and Liver Diseases.* — Nantes. — July 1997. — P. 133—171.
79. Shapira M. Ulcerative Colitis in the Kinneret sub district, Israel 1965—1994: incidence and prevalence in different subgroups / M. Shapira, A. Tamir // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 27, №2. — P. 134—137.
80. Smoking, the oral contraceptive pill and Crohn's disease / A.D. Wacefield, A.M. Sawyerr, M. Hudson [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — Vol.36. — P. 1147—1150.
81. Sonnenberg A. Geographic variation in the incidence of and mortality from inflammatory bowel disease / A. Sonnenberg // *Dis Col Rec.* — 1986. — Vol. 29. — P. 854—861.
82. Targan S.R. Biology of inflammation in Crohn's disease: mechanism of action of fnti — TNF— $\alpha$  therapy / S.R. Targan // *Scan. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 14. — P. 13—18.
83. The balance between pro- and fnti-inflammatory cytokines in the intestine / Probert C.S., Jayanthi V., Hughes A.O. [et al.] // *International Symposium on IBD.* — 1995. — P. 298—304.
84. Thompson D.E. The role of Mycobacteria in Crohn's disease / D.E. Thompson // *J. Med. Microbiol.* — 1994. — Vol. 41. — P. 74—94.
85. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking / C. Tysk, E. Lindberg, G. Jarnerot [et al.] // *Gut.* — 1988. — Vol.29. — P. 990—996.
86. Vaginal fistula following restorative proctocolectomy / P.Y. Lee, V.W. Fazio, J.M. Church [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* — 1997. — Vol. 40, №7. — P. 752—759.
87. Zimmerman V.J. Cytokines and mechanisms of actions of glucocorticoids and aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease / V.J. Zimmerman, D.P. Jewell // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1996. — Vol.10, Suppl.2. — P. 93—98.

V.I. RUSIN, S.M. CHIBEY, I.I. SHKRIBA

*Uzhhorod National University, Faculty of Medicine, Department of Surgical Diseases Chair, Uzhhorod*

#### CURRENT STATUS OF CROHN'S DISEASE EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS AND COMPLICATIONS

Based on literature data analyzed epidemiology, etiopathogenesis and complications of Crohn's disease. According to scientists, there are two points of view: Crohn's disease - a unique clinical form, the complexity of which is still beyond our understanding, and Crohn's disease - no special nosological form, and the syndrome has many causes that are mixed in the total mass due to the lack of our knowledge about them.

**Key words:** Crohn's disease, epidemiology, etiopathogenesis, complications

**Стаття надійшла до редакції: 25.05.2013**