

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

УДК 616.344-002

DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-15

*І. М. Тодуров¹, О. В. Перехрестенко¹, О. К. Прохоренко¹, В. Є. Купець¹,
О. О. Панасенко¹, О. І. Плегуча¹, О. М. Бака¹, О. В. Печиборщ², В. П. Майданюк³*

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ КРОНА (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

¹Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»

²Головний військово-медичний клінічний центр (Центральний клінічний госпіталь
Державної прикордонної служби України), Київ, Україна

³Одеський національний медичний університет

УДК 616.344-002

*І. М. Тодуров¹, О. В. Перехрестенко¹, О. К. Прохоренко¹, В. Є. Купець¹, О. О. Панасенко¹, О. І. Плегуча¹, О. М. Бака¹,
О. В. Печиборщ², В. П. Майданюк³*

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ КРОНА (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

¹Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», Київ, Україна

²Головний військово-медичний клінічний центр (Центральний клінічний госпіталь Державної прикордонної служби України),
Київ, Україна

³Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Хвороба Крона (далі – ХК) – це важке хронічне рецидивуюче грануломатозне запальне захворювання шлунково-кишкового тракту, що може уражати всі його відділи, починаючи з порожнини роту та закінчуючи прямою кишкою [9; 10; 12].

Мета: на основі конкретного випадку ХК дослідити та проаналізувати особливості діагностики та лікування означених хворих за допомогою аналітичного методу та системного підходу.

Матеріали та методи. Матеріалом слугував клінічний випадок ХК, методи інструментальної діагностики та об'єктивного аналізу.

Результати. Досліджено конкретний випадок ХК, визначено особливості обстеження та діагностики.

Висновки. Особливістю діагностики та лікування хворих із ХК є постійна настороженість щодо виникнення ускладнень, запорукою попередження яких є мультидисциплінарний підхід у тактиці діагностики та лікування означених хворих.

Ключові слова: хвороба Крона, особливості обстеження та діагностики.

UDC 616.344-002

*І. М. Todurov¹, O. V. Perekhrestenko¹, O. K. Prokhorenko¹, V. Ye. Kupets¹, O. O. Panasenko¹, O. I. Plehutsa¹, O. M. Baka¹,
O. V. Pechyborshch², V. P. Maidaniuk³*

FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CROHN'S DISEASE (CLINICAL CASE)

¹State Scientific Institution "Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Main Military Medical Clinical Center (Central Clinical Hospital of the State Border Service of Ukraine), Kyiv, Ukraine

³Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The exact reason for the occurrence of Crohn's disease remains unknown. It is believed that pathology can be carried out by infectious and viral pathogens, deviations from the norm of natural balance of the microflora of the gastrointestinal tract (hereinafter – the gastrointestinal tract). Many researchers indicate an abnormal autoimmune response of the body on food stimuli – in favor of such an assertion indicates the systematic impression of the internal organs. However, for the emergence and development of this disease, there are significant impacts with harmful habits, such as: smoking, alcoholic beverages and medicines, unbalanced nutrition and the presence of chronic inflammatory gastroids. The inflammatory process begins in the mucous membrane, gradually affects all layers of the wall of the gastrointestinal wall, leads to its destruction and fibrosis and the formation of fistish and stenoses. Therefore, early diagnosis and timely treatment prevents the development of complications, including such severe such as bleeding, perforation of the intestinal wall, intra-abdominal abscesses, internal and external fistis, adhesions of the intestine with the development of obstruction.

Purpose: on the basis of a specific case of HC to investigate and analyze the features of diagnosis and treatment of these patients using an analytical method and a systematic approach.

Materials and methods: The material was a clinical case of HC, methods of instrumental diagnosis and objective analysis.

The results: The concrete case of HC is investigated, features of inspection and diagnostics are defined.

Conclusions: A feature of the diagnosis and treatment of patients with HC is a constant vigilance about the occurrence of complications, the key to the prevention of which is a multidisciplinary approach in the tactics of diagnosis and treatment of these patients.

Key words: Crohn's disease, features of examination and diagnosis.

Вступ. На даний момент точна причина виникнення хвороби Крона залишається невідомою. Уважають, що патологія може провокуватися інфекційними та вірусними збудниками, відхиленнями від норми природного балансу мікрофлори шлунково-кишкового тракту (далі – ШКТ). Багато дослідників указують на аномальну аутоімунну реакцію організму на харчові подразники – на користь такого ствердження вказує системне враження внутрішніх органів [1; 9]. Уважається, що існує спадкова схильність до хвороби, тому до факторів ризику розвитку ХК можна віднести людей, у яких є рідні з такою патологією, особливо якщо хворіють батько та мати, то ризик захворіти у їхніх дітей досягає 50%.

Однак слід зауважити, що на виникнення і розвиток цього захворювання суттєвий вплив чинять шкідливі звички: паління, зловживання алкогольними напоями та медикаментами, незбалансоване харчування та наявність хронічних запалень ШКТ [8].

Запальний процес розпочинається у слизовій оболонці, поступово уражає всі шари стінки ШКТ, приводить до її руйнування та фіброзу і утворення нориць та стенозів.

На протязі хронічного багаторічного перебігу періоди загострення та ремісії зазвичай чергуються, однак доволі часто симптоми спостерігаються постійно та призводять до інвалідизації і необхідності виконання оперативного втручання з приводу ускладнень захворювання (у 60% хворих через 10 років), водночас необхідно відзначити, що рецидиви після оперативних втручань зустрічаються до 70% випадків [1; 8; 9].

Водночас доречно відзначити, що рання діагностика та своєчасне лікування запобігають розвитку ускладнень, у тому числі таких тяжких, як кровотечі, перфорація стінки кишки, внутрішньочеревних абсцесів та перитоніту, внутрішніх та зовнішніх нориць, зпайок кишківника з розвитком непрохідності тощо [8; 9]. Небезпечно й те, що хронічне запалення збільшує ризик виникнення раку кишківника [1; 8].

Симптоми ХК гетерогенні, однак у більшості випадків включають: діарею протягом 6 тижнів і більше, біль у животі та/або втрату ваги. До цих проявів можна додати такі загальні симптоми, як втомлюваність, відсутність апетиту та підвищену температуру. Ці симптоми викликають підозру на ХК, особливо у пацієнтів молодого віку [1,8,12]. Найчастіше уражаються нижні відділи тонкого та товстого кишківника, значно рідше – верхні відділи шлунково-кишкового тракту, при цьому дуже характерними є дискретні ураження слизової оболонки кишківника. Це означає одночасну наявність патологічних змін у декількох відділах кишківника та ділянок здорової слизової між ними.

Особливістю течії класичної форми ХК з ураженням кінцевого відділу клубової кишки (40–50% хворих) є прихований початок, рідше – гострий, що нагадує клініку апендициту.

Таким чином, доречно перейти до особливостей діагностики та лікування означеної хвороби.

Результати дослідження та їх обговорення. У контексті своєчасної та якісної діагностики доцільно відзначити, що сьогодні відсутній так званий «єдиний золотий стандарт» для діагностики ХК. Діагноз під-

тверджується комплексом клінічних, ендоскопічних, радіологічних та біохімічних досліджень.

У комплексному медичному обстеженні лабораторні дослідження дають можливість оцінити рівень анемії, лейкоцитозу, тромбоцитопенію, реакцію осідання еритроцитів тощо; із виявленням антитіл проти *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) з'являється можливість щодо диференціювання з неспецифічним виразковим колітом; показовим у діагностиці активного запального захворювання кишківника є виявлення кальпротектину та лактоферину.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (далі – УЗД ОЧП), комп'ютерна томографія (далі – КТ), мультиспіральна комп'ютерна томографія (далі – МСКТ) допомагають виявити абсцеси та нориці, візуалізувати стінки кишківника, оцінити його товщину та ширину просвіту. Чутливість цих методів у діагностиці ХК досягає 80% [6].

Ендоскопічні методи дослідження: ілеоколоноскопія, капсульна ендоскопія, ентероскопія з виконанням множинної біопсії є основними в діагностиці ХК. Візуально спочатку визначаються дрібні афтоподібні виразки та набряк слизової оболонки, глибокі виразки різної форми, глибокі лінійні виразки поперек та вздовж кишківника, що створюють ефект «бруківки» [6; 8–10].

Гістологічні дослідження, за різними даними, досягають 60%-го рівня доказовості.

За рекомендацією Інституту імунології та алергології НМУ імені О.О. Богомольця у хворих з уперше виявленою хворобою Крона через вплив генотипу на прогноз тяжкості захворювання та ризик виникнення ускладнень доцільно проводити дослідження поліморфізму генетичного маркера ХК CARD15 (NOD2) (NUCLEOTIDE-BINDING OLIGOMERIZATION DOMAIN PROTEIN 2 gene) і ATG16. Цей прогностичний тест може бути корисним родичам пацієнтів із діагнозом «хвороба Крона» [13].

Всеукраїнською асоціацією гастроентерологів як резервні діагностичні дослідження хвороби Крона в Адаптованій клінічній настанові, заснованій на доказах 2015 р., рекомендовано такі дослідження:

«Капсульна ендоскопія тонкої кишки (КЕТК) має вищу чутливість порівняно з МРТ або КТ для діагностики уражень тонкої кишки, зокрема для виявлення поверхневих уражень слизової оболонки. КЕТК може використовуватись як тест першої лінії після виключення значного стенозу при використанні капсули прохідності або як тест другої лінії у пацієнтів, у яких залишається високою клінічна підозра на ХК, незважаючи на негативні оцінки методами ілеоколоноскопії та радіології.

Двобалонна ентероскопія (ДБЕ) також має вищу чутливість для виявлення уражень тонкої кишки, ніж радіологічні техніки. Однак повноцінний огляд тонкої кишки обмежений тяжкістю запальних уражень у проксимальних сегментах та пов'язаний із вищими ризиками порівняно з КЕТК. ДБЕ має використовуватись тоді, коли потрібні зразки тканини для досліджень та коли необхідні лікувальні втручання [14].

Як свідчить досвід діагностування означеного захворювання, остаточний діагноз базується на ендоскопічному, радіологічному та гістологічному підтвер-

дженні сегментарних запальних змін шлунково-кишкового тракту, які часто мають грануломатозний тип запалення. На сьогоднішній день, на жаль, не існує точних діагностичних критеріїв, що дають змогу відрізнити ХК від виразкового коліту, тому в 10–12% випадків процес діагностують як «невизначений тип коліту» [8; 10; 11].

Диференційну діагностику ХК клубової кишки проводять із туберкульозом кишки та гострим ілеїтом, а ХК товстого кишківника диференціюють із виразковим колітом та з ішемічним колітом (зазвичай це похилий вік хворих, має початок із кровотечі та швидкий перебіг із характерною локалізацією змін у селезінковому згині), подразненням товстим кишківником та раковим ураженням [10–12].

Класифікують ХК за різними критеріями, урахувавши локалізацію патологічного процесу, за важкістю патологічних проявів, за перебігом хвороби та ускладнень тощо [2; 11; 14]. Найбільш уживаною є Монреальська класифікація ХК від 2005 р., що враховує вік пацієнтів (до 16 років – А1, 16–40 років – А2, більше 40 років – А3), локалізацію процесу (клубова кишка – L1, товста кишка – L2, клубова і товста кишка – L3, ізольоване ураження верхніх відділів травного тракту – L4), ускладнення (без стриктур і пенетрації – В1, стриктури – В2, пенетрація – В3, перианальні ураження – Р (додатково до В1–В3)).

Для визначення тяжкості перебігу загострення ХК («нападу») використовують шкалу активності ХК за Бестом від 1976 р., а також «Ендоскопічний індекс активності ХК SES-CD», що базується на оцінці вираженості чотирьох ендоскопічних ознак (розмір виразок, площа поверхонь із виразкуванням, уражена поверхня, наявність звужень), у балах від 0 до 3, у п'яти ілеотовстокишечних сегментах – клубова, праві відділи ободової кишки, попереково-ободова кишка, ліві відділи та пряма кишка. Сума в 0–2 бали означає, що це ремісія, 3–6 – легка активність процесу, 7–15 – помірна та більше 15 балів – тяжка [5].

Існують також інші індекси та критерії оцінки перебігу ХК, але найбільш важливі та вживані класифікації та шкали, наведено вище [9–12].

Основними завданнями лікування хворих на хронічні запальні захворювання кишківника є контроль над перебігом хвороби, досягнення та підтримка ремісії, а також профілактика ускладнень.

Набуває поширення лікування хвороби Крона таргетними препаратами (моноклональними антитілами). «Таргетна», або прицільна, терапія передбачає, що лікарський препарат взаємодіє з певною мішенню на пухлинній або імунній клітині. Мішенню для таргетної терапії може бути рецептор на поверхні клітини, певний фермент або ростовий фактор судин, мутація в гені. Тобто таргетні препарати діють на певний субстрат, що знаходиться в пухлинній тканині і не характерний для нормальних клітин, тим самим забезпечуючи високу вибірковість і відносно низьку токсичність лікування [15].

Моноклональні антитіла – білкові молекули, що розпізнають свої мішені вибірково та ефективно.

Незважаючи на певні успіхи у лікуванні виразкового коліту та хвороби Крона при застосуванні антагоністів фактору некрозу пухлин альфа, відзначили, що більше

ніж у 60% пацієнтів не було можливості індукувати або підтримати ремісію [16; 17]. У зв'язку із цим стали перевіряти ефективність моноклональних антитіл, які вкладаються на інтегринівні рецептори. Інтегрини складаються з двох типів субодиниць: альфа і бета та пересуваються на певних В- і Т-лімфоцитах. Під час блокування рецепторів відбувається інгібування міграції лімфоцитів у слизову оболонку травного каналу під час запальних процесів. Ведозулімаб (Ентівіо) являє собою гуманізоване моноклональне антитіло, що проявляє селективний антагонізм до інтегринівних рецепторів $\alpha 4\beta 7$ у травному каналі. Уважають доцільним включати ведозулімаб у комплексну фармакотерапію хворих із виразковим колітом та хворобою Крона на більш ранніх стадіях хвороби. Можливе також його застосування в комбінації з іншими видами терапії [16; 18].

У контексті висвітлення тактики діагностики і лікування ХК у конкретного пацієнта доречно продемонструвати клінічний випадок.

Пацієнт Б., 1986 р. н., після порушення дієти відчув дискомфорт та помірну болочість у правому фланку живота, субфебрильну температуру, нудоту, загальну слабкість. Під час огляду хірург запідозрив гострий апендицит.

УЗД ОЧП: купол сліпої кишки не змінений, ознаки запалення термінального відділу тонкої кишки, апендикса? Помірна кількість вільної рідини в малому тазу та по правому фланку.

Клінічний аналіз крові: у межах вікової норми.

МСКТ: нерівномірне потовщення стінки термінального відділу здухвинної кишки (диференціювати між пухлиною та ХК), регіонарна лімфаденопатія (201 група по JSCCR).

Ілеоколоноскопія: слизова здухвинної кишки вогнищево гіперемована, інфільтрована, з множинними афтозними ерозіями, поліпоподібними утвореннями (4–5 мм), мікрОВиразками до 5 мм, контактено кровоточить, вйчастість згладжена. Ілеоцекальний клапан: слизова інфільтрована, гіперемована, краплинні ерозії. Слизова правих відділів ободової кишки гіперемована. Під час огляду в режимі NBI (режим вузькоспектральної візуалізації) визначається гіперваскуляризація. Виконана посегментна біопсія.

Заключення: Хвороба Крона? Хронічний термінальний ілеїт. Хронічний коліт.

Патогістологічне дослідження: хронічний активний ентерит, активний коліт без специфічних ознак. Виявлені морфологічні зміни не є специфічними, однак за відповідних клінічній та ендоскопічній картин можуть відповідати початковим проявам ХК тонкої кишки. Деякі з описаних змін також спостерігаються при інфекційному процесі грибової, протозойної або бактеріальної етіології.

Фекальний кальпротектин – 301,5 мкг/г.

Діагноз: Хвороба Крона A2L1B1 (термінального відділу тонкої кишки, не стенозуюча), легкого ступеня активності (індекс активності за Бест 280).

Пацієнту призначено: Пентаса 4 г з контролем рівня кальпротектину через 2 місяця та подальшою корекцією терапії. Контрольна колоноскопія через 6 місяців, УЗД ОЧП.

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

У процесі лікування вже в кінці першого – початку другого тижня пацієнт відчув поліпшення: зникли дискомфорт та болочність у правому фланці живота, нормалізувалася температура тіла, перестало нудити. Загальний стан пацієнта значно поліпшився, також зникла втомлюваність після виконання будь-якої роботи.

Висновки. Незважаючи на те що ЖК є органним захворюванням, її діагностика потребує постійної настороженості лікарів різних спеціальностей щодо виникнення ускладнень, тому мультидисциплінар-

ний підхід відіграє головну роль у веденні пацієнтів із такою патологією. Раннє виявлення даної патології та своєчасна адекватна специфічна терапія допомагають попередити появу тяжких ускладнень та сприяють поліпшенню якості життя пацієнта. Безперечно, проведення заходів санітарно-профілактичної роботи, спрямованої на поліпшення здорового способу життя та харчування, забезпечить зниження ризику виникнення цього важкого захворювання серед населення нашої держави.

ЛІТЕРАТУРА

1. Григорьев Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона. Москва : Медицина, 2007.
2. Oistein Houde, BjomAMoum. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease. Results from observational studies. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012-04-21. Т. 18. P. 1723–1731.
3. Gert Van Asche, Axel Dignass, Julian Panes, Laurent Beaugerie, John Karagiannis. The Second European evidence – based Consensus on the diagnosis and Management of Crohn's disease : Definitions and Diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010-02-01. Vol. 4, iss. 1. P. 7–27. ISSN 1876-4479 1873-9946. DOI: 10.1016, J.Crohn's, 2009/12/003/.
4. Silverberg M.S. Toward and integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease : Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology (M.S. Silverberg, J. Satsangi, T. Ahmad et al.). *Can.J. Gastroenterol.* 2005. № 19. Suppl. A. P. 5–36.
5. Daperno M. Development and Validation of a new simplified endoscopic activity score for Crohn's disease : the SES-CD (M. Daperno, G.D. Haens, G. Vav Assche et al.). *Gastrointest. Endosc.* 2004. Vol. 60. P. 505–512.
6. Симонова Е.В., Бойко Т.И. Эндоскопическая диагностика болезни Крона. *Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии*. 2011. № 15(3). P. 18–24.
7. Gasche C., Brynskov J., et al. A simple classification of Crohn's disease : report of the working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflam.Bowel Dis.* 2000, 6:8–15.
8. Євтушенко О.Л., М'ясоєдов Д.В., Шевелюк С.Б. Ендоскопія товстої кишки : навчальний посібник. Київ : Вістка, 2007. 292 с.
9. Michael V., Sivak, Jr. *Gastroenterologic Endoscopy*. WB/Saunders Company, 1987, 1168 p.
10. Ендоскопія травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації / В.Й. Кімакович та ін. Львів : Медицина світу, 2008. 208 с.
11. Справочник классификаций, применяемых в эндоскопии ЖКТ : учебно-методическое пособие / под ред. проф. А.М. Нечитая. Нижний Новгород : НижГМА, 2017. 217 с.
12. Нікішаєв В.І., Тумак І.М., Врублевська О.О. Ендоскопічні класифікації та алгоритми. Київ, 2020. 31 с.
13. Мальцев Д.В. Інститут імунології та алергології НМУ ім. О.О. Богомольця «Дефіцит МЗБ». *Український терапевтичний журнал*. 2015. № 1. С. 80–89.
14. Хвороба Крона. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. 2015 року / Державний експертний центр. Всеукраїнська асоціація гастроентерологів.
15. Центр хіміотерапії Клініки Спіженка. URL: <https://spizhenko.clinic/uk/tsentr-himioterapii-uk>.
16. Спектр фармакологічної активності моноклональних антитіл / Г.В. Зайченко та ін. *Український журнал медицини, біології та спорту*. Т. 4. № 5(21). С. 17–32.
17. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Panaccione R., Pollack P.F. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007; 132(1): 52-65. PMID: 17241859. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.041.
18. Cherry L.N., Yunker N.S., Lambert E.R., Vaughan D., Lowe D.K. Vedolizumab: an $\alpha 4\beta 7$ integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2015; 6(5): 224-33. PMID: 26336591. PMCID: PMC4549690. DOI: 10.1177/2040622315586970.

REFERENCES

1. Grigoriev GA, Meshalkina NYu. Crohn's disease. Moscow: Medicine, 2007 (in Russian).
2. Oistein Houde, BjomAMoum. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease. Results from observational studies. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012-04-21. Т. 18. P. 1723–1731.
3. Gert Van Asche, Axel Dignass, Julian Panes, Laurent Beaugerie, John Karagiannis. The Second European evidence – based Consensus on the diagnosis and Management of Crohn's disease : Definitions and Diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010-02-01. Vol. 4, iss. 1. P. 7–27. ISSN 1876-4479 1873-9946. DOI: 10.1016, J.Crohn's, 2009/12/003/.
4. Silverberg MS. Toward and integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease : Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology (M.S. Silverberg, J. Satsangi, T. Ahmad et al.). *Can.J. Gastroenterol.* 2005; 19. Suppl. A: 5–36.
5. Daperno M. Development and Validation of a new simplified endoscopic activity score for Crohn's disease : the SES-CD (M. Daperno, G.D. Haens, G. Vav Assche et al.). *Gastrointest. Endosc.* 2004; 60: 505–512.
6. Simonova EV, Boyko TI. Endoscopic diagnosis of Crohn's disease. *Ukrainian journal of minimally invasive and endoscopic surgery*. 2011; 15(3): 18–24 (in Russian).

7. Gasche C., Brynskov J., et al. A simple classification of Crohn's disease : report of the working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflam.Bowel Dis.* 2000, 6:8–15.
8. Yevtushenko OI, Myasoyedov DV, Shevelyuk SB. *Colon endoscopy: a study guide.* Kyiv: Vistka. 2007; 292 (in Ukrainian).
9. Michael V., Sivak, Jr. *Gastroenterologic Endoscopy.* WB/Saunders Company, 1987; 1168.
10. *Endoscopy of the alimentary canal. Norm, pathology, modern classifications / V.Y. Kimakovich and others.* Lviv: Medicine of the world, 2008; 208 (in Ukrainian).
11. *Handbook of classifications used in gastrointestinal endoscopy: teaching aid / ed. prof. A.M. Unreadable.* Nizhny Novgorod: NizhGMA, 2017. 217 (in Russian).
12. Nikishaev VI, Tumak IM, Vrublevska OO. *Endoscopic classifications and algorithms.* Kyiv, 2020; 31 (in Ukrainian).
13. Maltsev D.V. Institute of Immunology and Allergology of NSU named after O.O. "Deficit of MZB" of Bogomolets. *Ukrainian therapeutic magazine.* 2015; 1: 80–89 (in Ukrainian).
14. *Crohn's disease. Adapted evidence-based clinical practice.* 2015 / State Expert Center. All-Ukrainian Association of Gastroenterologists (in Ukrainian).
15. Chemotherapy Center of Spizhenka Clinic. URL: <https://spizhenko.clinic/uk/tsentr-himioterapii-uk> (in Ukrainian).
16. Spectrum of pharmacological activity of monoclonal antibodies / G.V. Zaichenko et al. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports.* 4: 5(21): 17–32 (in Ukrainian).
17. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Panaccione R., Pollack P.F. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007; 132(1): 52-65. PMID: 17241859. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.041.
18. Cherry L.N., Yunker N.S., Lambert E.R., Vaughan D., Lowe D.K. Vedolizumab: an $\alpha 4\beta 7$ integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Therapeutic advances in chronic disease.* 2015; 6(5): 224-33. PMID: 26336591. PMCID: PMC4549690. DOI: 10.1177/2040622315586970.

Надійшла до редакції 10.11.2022 р.

Прийнята до друку 27.11.2022 р.

Електронна адреса для листування todurov@nas.gov.ua